

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 16 Septembre 2022  
Par Mme Pauline BARREAU**

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de  
**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**IMPACT DU TRANSPORT PNEUMATIQUE SUR LA STABILITE  
DES ANTICORPS MONOCLONAUX : EVALUATION PRATIQUE DU  
STRESS MECANIQUE *IN SITU* ET REDACTION DU CAHIER DES  
CHARGES D'UNE ETUDE DE STABILITE**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pascal ODOU**, Pharmacien, Professeur des  
Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université de Lille,  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY**, Pharmacien, Praticien spécialiste  
des CLCC, Centre Oscar Lambret, Lille

**Asseseurs :**

**Monsieur le Docteur Aurélien MARY**, Pharmacien, Maître de Conférence –  
Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université Picardie Jules Verne,  
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Michèle VASSEUR**, Pharmacien, Praticien Hospitalier,  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille



**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 16 Septembre 2022  
Par Mme Pauline BARREAU**

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de  
**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**IMPACT DU TRANSPORT PNEUMATIQUE SUR LA STABILITE  
DES ANTICORPS MONOCLONAUX : EVALUATION PRATIQUE DU  
STRESS MECANIQUE *IN SITU* ET REDACTION DU CAHIER DES  
CHARGES D'UNE ETUDE DE STABILITE**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pascal ODOU**, Pharmacien, Professeur des  
Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université de Lille,  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY**, Pharmacien, Praticien spécialiste  
des CLCC, Centre Oscar Lambret, Lille

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Aurélien MARY**, Pharmacien, Maître de Conférence –  
Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université Picardie Jules Verne,  
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Michèle VASSEUR**, Pharmacien, Praticien Hospitalier,  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Pascal ODOU**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma considération.

**A Monsieur le Docteur Aurélien MARY**, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de toute mon estime.

**A Madame le Docteur Michèle VASSEUR**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Soyez assurée de toute ma reconnaissance

**A Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY**, mon directeur de thèse, je te remercie pour ton soutien, ton implication, ta rigueur et tes précieux conseils au cours de cette thèse mais aussi de mes semestres passés au COL. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi.

**A l'équipe du Centre Oscar Lambret**, aux Docteurs Guillaume MARLIOT, Ilyès SAKJI, Alexandre VILLAIN, Geoffrey STROBBE, Marie ABELE-NAVEAU, Fanny CATHELINEAU-DEROUBAIX, ainsi qu'à tous les préparateurs : merci pour ces 3 semestres à vos côtés, pour votre accueil et pour votre partage.

**A Monsieur le Docteur Fabrice MONARD**, qui m'a accueilli lors d'un stage de découverte de pharmacie hospitalière et qui m'a donné l'envie de poursuivre dans cette voie. Merci également pour ton soutien et ta bienveillance lors de ce dernier semestre.

**A toutes les équipes** que j'ai pu rencontrer au cours de mon externat et de mon internat et qui ont contribué à ma formation : au CHRU de Lille, au CH de Béthune, au CH de Valenciennes, à la Polyclinique du Parc à Saint-Saulve et au CH de Calais.

**A mes amis de la faculté et tous mes co-internes**, et plus particulièrement Joséphine, Léa, Pauline, Mélanie, Margaux, Typhaine, sans qui les cours, séminaires et semestres n'auraient pas été les mêmes. J'ai trouvé des futures collègues mais également des amies.

**A mes amis de longue date**, Camille, Louis, Clémence, même s'il on se voit que très peu, je peux compter sur votre soutien. A Caroline, merci pour cette belle amitié qui dure depuis si longtemps et pour ton soutien sans faille, je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre.

**A la famille BEDART**, pour votre gentillesse et votre bienveillance.

**A ma famille**, mes tantes et oncles, cousines et cousins, pour leur soutien moral et leurs encouragements.

**A mes grands-mères**, merci pour votre amour, vos pensées et encouragements à chaque étape de ma vie.

**A mes parents**, je vous remercie sincèrement de votre soutien, de vos encouragements et de votre amour tout au long de ces années. Merci de m'avoir offert toutes les opportunités que vous pouviez pour m'aider à devenir qui je suis aujourd'hui.

**A Corentin**, qui m'a soutenue, aidée et épaulée aussi bien professionnellement lors de cette thèse et de mon internat, que personnellement. Je suis reconnaissante de tout le soutien et l'amour que tu m'apportes au quotidien. Même si nous devons faire certains sacrifices, nos plus belles années sont à venir. Merci pour tout.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	13
TABLE DES MATIERES.....	15
LISTE DES FIGURES .....	17
LISTE DES TABLEAUX.....	19
INTRODUCTION .....	21
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE .....	23
<b>I. Généralités .....</b>	<b>23</b>
1. Définitions et réglementation .....	23
2. Structure d'un anticorps monoclonal.....	23
3. Découverte et historique .....	24
a. <i>Premier anticorps monoclonal</i> .....	24
b. <i>Humanisation des anticorps monoclonaux</i> .....	25
4. Utilisations thérapeutiques.....	27
<b>II. Stabilité des anticorps monoclonaux.....</b>	<b>29</b>
1. Généralités .....	29
2. Instabilités chimiques.....	29
a. <i>Oxydation</i> .....	29
b. <i>Déamidation</i> .....	29
c. <i>Fragmentation</i> .....	29
d. <i>Glycation</i> .....	30
3. Instabilités physiques.....	30
a. <i>Agrégation</i> .....	30
b. <i>Dénaturation</i> .....	31
c. <i>Adsorption</i> .....	31
4. Facteurs influençant la stabilité.....	31
a. <i>Stress mécanique et transport pneumatique</i> .....	32
b. <i>Mécanismes et impacts du stress mécanique</i> .....	34
5. Techniques analytiques pour une étude de stabilité .....	36
a. <i>Généralités</i> .....	36
b. <i>Techniques analysant les instabilités physiques</i> .....	37
c. <i>Techniques analysant les instabilités chimiques et structurales</i> .....	39
d. <i>Mesure de l'activité biologique</i> .....	41

<b>DEUXIEME PARTIE : EVALUATIONS EXPERIMENTALES .....</b>	<b>43</b>
<b>I. Caractérisation du transport pneumatique et du transport manuporté .....</b>	<b>43</b>
1. Introduction .....	43
a. <i>Description du transport pneumatique</i> .....	43
b. <i>Description du transport manuporté</i> .....	44
2. Objectifs .....	45
3. Matériels .....	46
a. <i>Mesure des secousses</i> .....	46
b. <i>Mesure du temps</i> .....	47
4. Méthodes .....	47
a. <i>Conditions</i> .....	47
b. <i>Mesure des secousses du transport pneumatique</i> .....	48
c. <i>Mesure des secousses du transport manuporté</i> .....	49
d. <i>Analyse des données</i> .....	49
5. Résultats .....	50
a. <i>Temps de transport</i> .....	50
b. <i>Comparaison des types de transport</i> .....	51
c. <i>Détermination de la ligne pneumatique la plus à risque</i> .....	53
d. <i>Détermination du type de contenant le plus à risque</i> .....	56
6. Discussion .....	59
a. <i>Temps de transport</i> .....	59
b. <i>Détermination du transport le plus à risque</i> .....	59
c. <i>Détermination de la ligne pneumatique la plus à risque</i> .....	60
d. <i>Détermination du type de contenant le plus à risque</i> .....	61
<b>II. Rédaction du cahier des charges d'une étude de stabilité .....</b>	<b>63</b>
1. Contexte .....	63
2. Objectif .....	63
3. Matériels et Méthodes .....	63
4. Résultat .....	64
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>71</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Schéma de la structure d'un anticorps monoclonal d'après M. Broutin et H. Watier (6) .....	24
<b>Figure 2</b> : Schéma décrivant la méthode des hybridomes d'après BK. Diallo <i>et al</i> 2019 (9).....	25
<b>Figure 3</b> : Chronologie de la découverte des différents types d'anticorps monoclonaux d'après M. Broutin et H. Watier (6) .....	26
<b>Figure 4</b> : Données sur le marché des anticorps monoclonaux au 15 novembre 2021 d'après H. Kaplon <i>et al</i> (11). a : Indications principales pour les anticorps thérapeutiques approuvés ou en cours d'examen réglementaire par la FDA ou l'EMA. b : Evolution du nombre d'anticorps monoclonaux recevant une première autorisation de mise sur le marché par la FDA ou l'EMA de 1986 à 2021.....	27
<b>Figure 5</b> : Schéma représentant les différents états d'une protéine d'après W. Wang 2005 (18) .....	30
<b>Figure 6</b> : Schéma du phénomène de cavitation et impact de l'interface air-liquide d'après S. Sreenivasan <i>et al</i> 2021 (32) .....	35
<b>Figure 7</b> : Schéma du principe de diffusion dynamique de la lumière d'après M. Mainard <i>et al</i> (43) .....	39
<b>Figure 8</b> : Schéma du principe de cartographie peptidique d'après Y. Wang (44) .....	40
<b>Figure 9</b> : a: Photographie de la station de départ au niveau de la CPC avec à droite la ligne dédiée à l'HDJ et à gauche la ligne vers les autres services de soins; b : Photographie d'une cartouche de transport.....	43
<b>Figure 10</b> : Photographies des deux types de réception des cartouches : (a) rampe et (b) réceptacle .....	44
<b>Figure 11</b> : a. Photographie du chariot de transport ; b. Photographie de la caisse de transport.....	45
<b>Figure 12</b> : a : Photographie de l'accéléromètre PCE-VD3 ; b : Schéma des 3 axes en fonction de l'accéléromètre.....	46
<b>Figure 13</b> : Capture d'écran d'un exemple d'affichage des données dans le logiciel fourni avec le PCE-VD3 .....	47
<b>Figure 14</b> : Photographie des poches et seringue remplies uniquement de solvant NaCl 0,9%.....	48
<b>Figure 15</b> : Photographies montrant le positionnement de l'accéléromètre a : sur le tubing ; b : dans la cartouche .....	48
<b>Figure 16</b> : Résultats de l'AUC avec un seuil minimal à 2g en fonction des trois types de transport (pneumatique, chariot et caisse).....	51
<b>Figure 17</b> : Résultats pour chaque type de transport du nombre de pics d'accélération pour des forces .....	52
<b>Figure 18</b> : Résultats pour le transport pneumatique de l'AUC avec un seuil minimal à 2g pour chaque service .....	54
<b>Figure 19</b> : Résultats lors du transport pneumatique pour chaque service du nombre de pics d'accélération pour des forces (a) >3g NP <sub>3</sub> ; (b) >5g NP <sub>5</sub> ; (c) >10g NP <sub>10</sub> ; (d) >15g NP <sub>15</sub> .....	55
<b>Figure 20</b> : Résultats pour le transport pneumatique de l'AUC avec un seuil minimal à 2g en fonction du type de contenant .....	57
<b>Figure 21</b> : Résultats lors du transport pneumatique pour chaque type de contenant du nombre de pics d'accélération pour des forces (a) >3g NP <sub>3</sub> ; (b) >5g NP <sub>5</sub> ; (c) >10g NP <sub>10</sub> ; (d) >15g NP <sub>15</sub> .....	58



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Limites de conformité du nombre de particules subvisibles issues de la Pharmacopée Européenne (2) .....	38
<b>Tableau 2</b> : Récapitulatif des longueurs en mètres des cinq lignes du système pneumatique .....	44
<b>Tableau 3</b> : Récapitulatif des distances en mètres mesurées par podomètre (moyenne et écart-type) séparant la CPC des cinq services .....	45
<b>Tableau 4</b> : Récapitulatif du temps en secondes du transport pneumatique pour les cinq services.....	50
<b>Tableau 5</b> : Moyennes et écarts-types de la durée en secondes du transport manuporté par caisse et par chariot pour les cinq services .....	50
<b>Tableau 6</b> : Résultats de l'AUC et des nombres de pics d'accélération en fonction du type de transport.....	51
<b>Tableau 7</b> : Résultats du calcul de l'AUC et des nombres de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction du service .....	53
<b>Tableau 8</b> : Résultats du calcul de l'AUC et des nombres de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction du service, en ne prenant pas en compte la réception de la cartouche.....	56
<b>Tableau 9</b> : Résultats du calcul de l'AUC et des nombres de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction du volume du contenant.....	57



## **INTRODUCTION**

De la fin du XX<sup>ème</sup> siècle jusqu'à nos jours, de nombreuses découvertes ont été réalisées sur la compréhension du mécanisme d'action, la production et la stabilité des anticorps monoclonaux. Cet essor a permis d'accélérer l'augmentation croissante des thérapies ciblées et des immunothérapies sur le marché.

Avant d'être administrés au patient, ces produits sont reconstitués et préparés au sein de zone à atmosphère contrôlée de pharmacie à usage intérieur. L'utilisation par certaines d'entre-elles du transport par tube pneumatique, aussi appelé transport pneumatique, a pour objectif (1) :

- de réduire le temps d'attente des patients, en envoyant les préparations individuellement et non par vague horaire,
- de limiter la manipulation de ces préparations par une tierce personne lors du transport.

La question peut alors se poser quant à la stabilité des produits anticancéreux, dont les anticorps monoclonaux, lors d'un transport pneumatique : ces derniers subissant de nombreuses agitations et secousses lors de ce mode de transport. La notion de doses standardisées vient également renforcer la nécessité de répondre à cette question. En effet, si une préparation standardisée n'est finalement pas administrée au patient, et dans le cas de bonnes conditions de conservation, celle-ci peut-être retournée à l'unité centralisée pour être réattribuée à un autre patient, puis de nouveau renvoyée au service. Cela engendre une augmentation du nombre de passage dans le transport pneumatique et de ce fait une augmentation des vibrations et secousses subies par cette préparation, impactant potentiellement sa stabilité.

Dans la littérature, quelques études s'intéressent à l'impact d'un stress mécanique, et notamment lors d'un transport pneumatique, sur la stabilité des anticorps monoclonaux. Cependant, le manque de précision sur la caractérisation quantitative du stress mécanique en termes d'intensité et de nombre de pics de secousses du transport pneumatique entraîne une difficulté d'extrapolation des résultats.

Le premier objectif de ce mémoire sera donc, grâce à la littérature scientifique, de déterminer les potentielles instabilités subies par les anticorps monoclonaux lors d'un transport pneumatique ou manuporté, ainsi que d'identifier les techniques analytiques mettant en évidence ces instabilités.

Le second objectif sera de caractériser quantitativement le transport pneumatique selon l'intensité et le nombre de pics d'accélération à l'aide d'un accéléromètre. La ligne de pneumatique la plus à risque de secousses et de ce fait à risque de stress mécanique, aussi appelée « *worst-case* », sera déterminée. Ces données seront également comparées à celles obtenues lors d'un transport manuporté.

Enfin, le troisième objectif sera de rédiger un cahier des charges d'une étude de stabilité d'anticorps monoclonaux. Ce cahier des charges prendra en compte les données établies lors des deux premiers objectifs, à savoir la détermination des instabilités et des techniques analytiques à mettre en place et l'identification de la ligne du système pneumatique la plus à risque de secousses. Celui-ci pourra ensuite être présenté à des laboratoires industriels pharmaceutiques ou des universités dans la capacité de réaliser ces analyses.

# PREMIERE PARTIE : CONTEXTE

---

## I. Généralités

### 1. Définitions et réglementation

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines ayant pour cible un seul épitope d'un antigène et produits par un seul clone de cellules (2). Lors d'un usage thérapeutique, ceux-ci sont définis comme des médicaments biologiques, ou biomédicaments, synthétisés par un procédé biotechnologique impliquant une source biologique (3).

Lorsqu'un biomédicament de référence est autorisé depuis plus de 8 ans en Europe et lorsque son brevet tombe dans le domaine public, les autres laboratoires pharmaceutiques peuvent alors développer des médicaments biosimilaires. La Haute Autorité de Santé définit un médicament biosimilaire comme un « *médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme ou dérivés de ceux-ci, et dont son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux du médicament biologique de référence* » (4). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) définit quant à elle la biosimilarité comme le fait de démontrer « *une grande similarité en termes de structure, d'activité biologique, d'efficacité biologique, de sécurité et de profil immunogène* » (5).

### 2. Structure d'un anticorps monoclonal

Les anticorps sont des glycoprotéines de structure complexe composés de quatre chaînes, deux lourdes H (*Heavy*) et deux légères L (*Light*), associées entre-elles par des liaisons non covalentes et des ponts disulfures (Figure 1). Chacune de ces chaînes présente :

- des domaines constants organisant leur structure et permettant la reconnaissance de l'anticorps par un grand nombre de partenaires protéiques et cellulaires,
- des domaines variables se repliant pour rapprocher les différents CDR (*Complementary Determining Regions*) et ainsi former le paratope, conférant la spécificité de l'anticorps pour une cible.

Structuralement, un anticorps est composé de trois fragments reliés au niveau de la région charnière (6) :

- deux fragments Fab (*Fragment antigen binding*), dits variables, permettant la fixation à spécifique à l'antigène,
- un fragment Fc (*Fragment crystallizable*), dit constant, permettant l'interaction avec le système immunitaire.

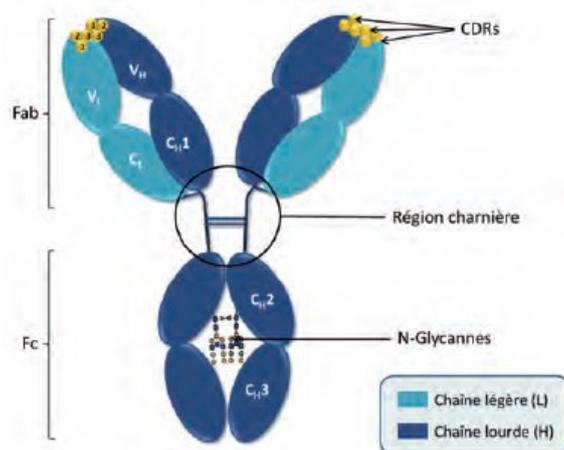


Figure 1 : Schéma de la structure d'un anticorps monoclonal d'après M. Broutin et H. Watier (6)

De plus, chez l'Homme les anticorps sont catégorisés en 5 classes appelées isotypes, caractérisés par la nature de leurs chaînes lourdes : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD. Chaque isotype présente une structure et une fonction différente (6,7).

Les anticorps dits monoclonaux sont issus d'un seul et même clone de lymphocyte B (LB) conférant la reconnaissance d'un unique épitope d'un antigène. A l'inverse, les anticorps polyclonaux sont produits par différents clones de LB, ce qui permet la reconnaissance de différents épitopes d'un antigène.

### 3. Découverte et historique

#### a. Premier anticorps monoclonal

En 1975, Georges Köhler et César Milstein aboutissent au développement de la technique des hybridomes qui consiste en la fusion de deux types de cellules (6,8) :

- une cellule de myélome murin, ayant la capacité d'immortalité et ayant perdu la capacité de produire des anticorps,
- un lymphocyte B, ayant lui la capacité de produire des anticorps de spécificité sélectionnée.

Cette technique permet de cultiver indéfiniment un clone de cellules productrices d'un seul type d'anticorps, les anticorps monoclonaux (Figure 2). Pour cette découverte scientifique, ils obtiennent en 1984 le prix Nobel de physiologie ou médecine (6,9).

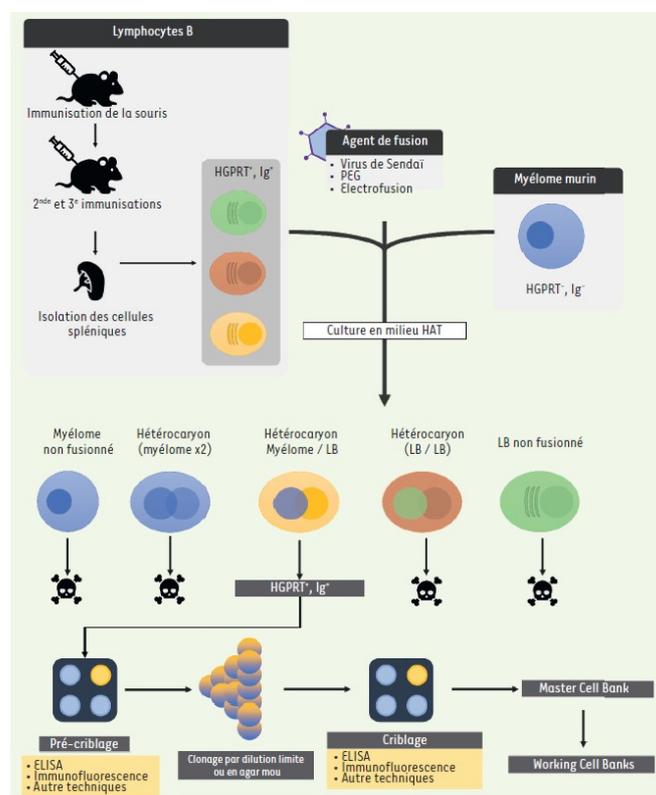


Figure 2 : Schéma décrivant la méthode des hybridomes d'après BK. Diallo *et al* 2019 (9)

Ce procédé a permis de développer le premier anticorps monoclonal thérapeutique, le muromonab (ORTHOCLONE OKT3®), dont l'autorisation de mise sur le marché fut donnée par l'agence du médicament américaine (FDA) en 1986. Cet anti-CD3 était utilisé comme immunosuppresseur dans la prévention de rejet aigu de greffes rénales, hépatiques et cardiaques (6). L'utilisation de ces anticorps entièrement murins (suffixe –omab) reste limitée du fait de la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA) entraînant une perte d'efficacité de l'anticorps monoclonal.

#### b. Humanisation des anticorps monoclonaux

Ensuite, les avancées en matière de génie génétique et de biologie moléculaire ont permis de développer trois autres types d'anticorps monoclonaux (Figure 3) (6,8) :

- Anticorps monoclonal chimérique (suffixe –ximab) : en 1984, la technique de chimérisation est découverte. Les anticorps monoclonaux chimériques sont des

anticorps humains à 60%. Les domaines variables des chaînes lourdes et légères (VH et VL) d'un anticorps humain sont remplacés par ceux d'un anticorps murin. Ces domaines variables confèrent à l'anticorps monoclonal la spécificité voulue pour un antigène tout en diminuant son immunogénicité. Le premier anticorps monoclonal chimérique, le rituximab (MABTHERA®), est approuvé en 1997 par la FDA et en 1998 par l'EMA.

- Anticorps monoclonal humanisé (suffixe –zumab) : entre 1988 et 1991, les techniques pour humaniser les anticorps monoclonaux sont développées. Les anticorps monoclonaux humanisés sont des anticorps humains à 90%. Les parties hypervariables (CDR) d'un anticorps humain sont remplacées par celles d'un anticorps murin. Cela permet une meilleure tolérance de l'anticorps ainsi qu'une meilleure efficacité avec une demi-vie plus longue dans l'organisme. Ainsi, la FDA en 1998, puis l'EMA en 2000, approuvent le premier anticorps monoclonal humanisé, le trastuzumab (HERCEPTIN®).

- Anticorps monoclonal humain (suffixe –(m)umab) : entre 1994 et 1999, les avancées scientifiques permettent le développement d'anticorps totalement humains. Le premier anticorps monoclonal humain, l'adalimumab (HUMIRA®) est autorisé sur le marché en 2002 par la FDA puis en 2003 par l'EMA. Ce type d'anticorps permet de limiter l'immunogénicité en évitant la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA).

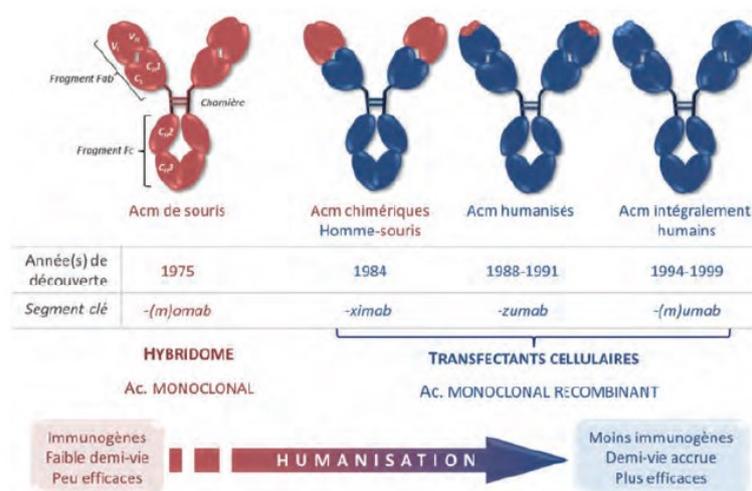
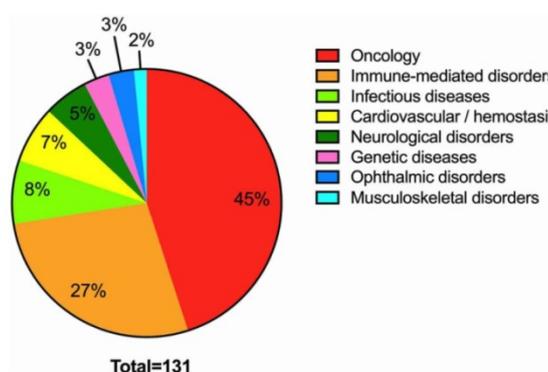


Figure 3 : Chronologie de la découverte des différents types d'anticorps monoclonaux d'après M. Broutin et H. Watier (6)

#### 4. Utilisations thérapeutiques

En 2018 en France, le marché des anticorps thérapeutiques était estimé à environ 7,2 milliards d'euros, représentant 2,7% des dépenses de produits et services de santé (10). Depuis 1986, 131 anticorps monoclonaux ont reçu une autorisation de mise sur le marché ou étaient en cours d'examen réglementaire par la FDA et l'EMA. Ce chiffre comprend également les anticorps monoclonaux ayant eu une autorisation de mise sur le marché mais qui ont été retirés du marché par la suite. Le principal secteur d'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux reste l'oncologie avec environ 45% du marché total (Figure 4a et b) (11).

a.



b.

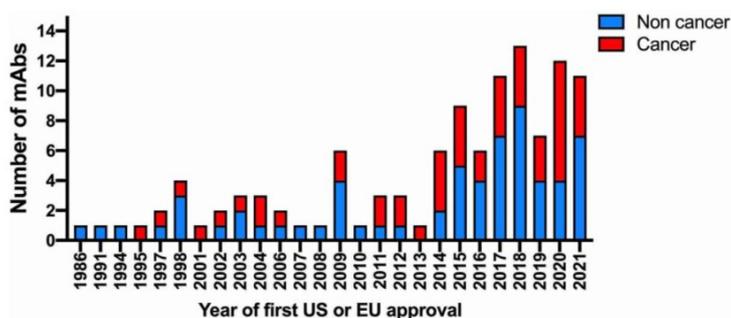


Figure 4 : Données sur le marché des anticorps monoclonaux au 15 novembre 2021 d'après H. Kaplon et al (11). a : Indications principales pour les anticorps thérapeutiques approuvés ou en cours d'examen réglementaire par la FDA ou l'EMA. b : Evolution du nombre d'anticorps monoclonaux recevant une première autorisation de mise sur le marché par la FDA ou l'EMA de 1986 à 2021.



## II. Stabilité des anticorps monoclonaux

### 1. Généralités

Du fait de leur structure complexe, les anticorps monoclonaux peuvent subir de nombreuses instabilités. Ce sont des protéines très sensibles à différents stress possibles, que ce soit physique ou chimique. Ces stress peuvent alors entraîner des variations et des modifications de leur structure primaire mais également secondaire, tertiaire et/ou quaternaire (12). De plus, ces deux types d'instabilités, chimique et physique, sont liés car l'un peut provoquer l'apparition de l'autre et inversement (13).

### 2. Instabilités chimiques

#### a. Oxydation

L'instabilité chimique la plus fréquente est l'oxydation. Ce mécanisme intervient soit en présence de molécules dites oxydantes, soit en leur absence dans le cas d'une auto-oxydation. Certains résidus sont plus sensibles à l'oxydation, comme la méthionine, l'histidine ou encore la cystéine (13–15). L'administration de formes oxydées d'anticorps monoclonaux pourrait diminuer l'efficacité de ces protéines mais également engendrer une toxicité. Cependant, l'impact clinique de ces formes oxydées n'est pas encore pleinement élucidé (15).

#### b. Déamidation

La déamidation est également un mécanisme de dégradation chimique important touchant particulièrement les résidus asparagine, et en moindre proportion les résidus glutamine. C'est une réaction acido-basique transformant respectivement ces résidus en aspartate ou isoaspartate, et en glutamate. Cela entraîne une modification de l'hétérogénéité des charges de la protéine, donc de sa conformation (14).

#### c. Fragmentation

La fragmentation des anticorps monoclonaux résulte de l'hydrolyse des ponts disulfures et des liaisons peptidiques. Les résidus les plus sensibles à une hydrolyse spontanée sont les résidus asparagine et acide aspartique. Cependant, ce type de dégradation ne serait observé que dans des conditions anormales du processus de

production. Pour prévenir cette dégradation, une formulation adéquate doit être mise en place (13,14,16).

#### d. Glycation

Enfin, le dernier type de dégradation chimique est la glycation, encore appelée réaction de Maillard. Celle-ci apparaît lorsqu'une protéine et un sucre réducteur sont en contact, ce dernier étant principalement retrouvé comme excipient ou comme solvant de dilution (glucose 5%). Cette dégradation entraîne un réarrangement de la protéine et en modifie sa structure et sa fonction (13).

### 3. Instabilités physiques

#### a. Agrégation

La principale instabilité physique décrite dans la littérature est l'agrégation protéique. L'agrégation protéique peut être définie comme un ensemble de protéines de poids moléculaire plus élevé (oligomères, multimères) que le monomère de référence (17). Les agrégats solubles et/ou insolubles peuvent être formés simultanément selon 2 mécanismes (13,17–19):

- soit par agrégation simple (liaisons non covalentes) entre 2 ou plusieurs protéines, sans modification de la structure primaire,
- soit par formation de liaisons covalentes.

La formation d'agrégats passe par différents stades, plus ou moins réversibles (Figure 5) (13,18):

- forme N native, qui est la protéine d'origine
- forme I intermédiaire, représentant la protéine dans un stade intermédiaire de déploiement
- forme U dépliée
- forme A agrégats, celle-ci étant le plus souvent irréversible.

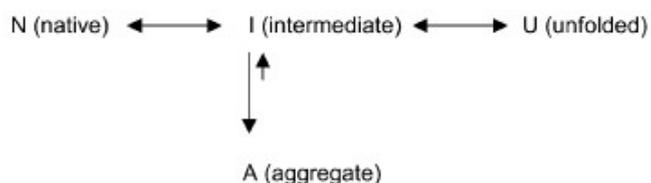


Figure 5 : Schéma représentant les différents états d'une protéine d'après W. Wang 2005 (18)

La réversibilité d'une agrégation protéique dépend du stade du processus d'agrégation. En effet, la formation précoce d'agrégats solubles peut être réversible, tandis que la formation tardive d'agrégats insolubles est le plus souvent irréversible (18). Certaines instabilités chimiques comme l'oxydation, la déamidation ou la glycation peuvent entraîner la formation d'agrégats du fait d'une modification de la conformation protéique ou de la dégradation protéique (13,17).

Enfin, la formation d'agrégats peut également avoir un impact clinique, comme par exemple entraîner une réponse immunitaire par le patient ou encore influencer sur l'efficacité du médicament. Cependant, le lien entre le type ou la taille d'un agrégat et l'impact clinique n'est pas encore identifié (17).

#### b. Dénaturation

La dénaturation protéique est due à une modification des différentes structures (secondaire, tertiaire et quaternaire) sans fragmentation de la protéine et entraînant un dépliement de la protéine. Cela peut provoquer une modification des propriétés de l'anticorps monoclonal comme par exemple une diminution de la flexibilité de la région charnière ou une augmentation du risque d'agrégation (13,14).

#### c. Adsorption

Les anticorps monoclonaux peuvent également s'adsorber et se désorber au niveau de différentes interfaces (air/liquide, solide/liquide ou huile/liquide), pouvant entraîner une agrégation du fait d'un changement structurel (12,20). Cependant, tous les mécanismes d'absorption/désorption des anticorps monoclonaux ne sont pas encore élucidés (20).

### 4. Facteurs influençant la stabilité

De nombreux facteurs peuvent influencer la stabilité d'un anticorps monoclonal (13) :

- la structure protéique,
- la concentration en protéine et le potentiel à s'auto-agrégéer,
- la température,
- les interfaces,
- l'exposition lumineuse,

- les excipients,
- le stress mécanique.

L'objectif de cette thèse est de se focaliser sur le stress mécanique qui pourrait être engendré suite à un transport pneumatique.

#### a. Stress mécanique et transport pneumatique

Les études de stabilité décrivant l'impact d'un stress mécanique, suite à un transport pneumatique, sur des produits de type protéine ou sur des anticorps monoclonaux, restent limitées.

Des études de stabilité ont été réalisées sur l'insuline. Ward *et al* (21) ont effectué des tests sur des stylos d'insuline asparte FlexPen® (Novo Nordisk) pour visualiser si la précision du dosage en UI (Unité Internationale) était altérée suite à un transport par système pneumatique. Aucun des stylos pré-remplis ne présentait un dosage en dehors des bornes limites fixées. Wong *et al* (22) ont observé une diminution de la concentration de l'insuline diluée en poches quel que soit le mode de transport (manuporté et système pneumatique) mais n'ont pas conclu à l'impact du mode de transport sur cette diminution.

En ce qui concerne les anticorps monoclonaux, Vieillard *et al* ont réalisé des études de stabilité sur le cetuximab (23), le rituximab (24) et le trastuzumab (25) après un transport pneumatique, en présence ou en absence d'air dans la poche. Pour chaque molécule, les résultats sont similaires : la présence d'air dans les poches, suivi d'un transport pneumatique, augmente significativement l'instabilité des anticorps monoclonaux comparé aux poches avec absence d'air. En effet, pour chaque molécule et avec présence d'air dans la poche, la structure secondaire est modifiée et un début d'agrégation est mis en évidence. L'hypothèse est alors la suivante : pour les poches avec présence d'air résiduel, les mouvements et les agitations subis lors du transport pneumatique augmenterait de façon importante les interfaces air-liquide, conduisant à l'agrégation des molécules. De plus, pour chaque molécule et en absence d'air, le nombre de transport via le pneumatique (de 1 jusqu'à 8) n'impacte pas la stabilité de l'anticorps monoclonal, contrairement aux cas où l'air est présent et où une augmentation de l'instabilité au fur et à mesure des transports est observée. Ceci vient renforcer l'hypothèse précédente.

Camuffo *et al* (26) ont quant à eux étudié la stabilité du nivolumab, avec absence ou présence d'air résiduel dans les poches, suivi d'un transport par système pneumatique. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative en termes d'instabilité pour les 2 populations, et en ont conclu à une stabilité du nivolumab avec absence ou présence d'air suivi par un transport pneumatique. Cependant, comparés aux études précédentes, le nombre d'échantillons n'est pas détaillé.

Chennell *et al* (27) ont également étudié l'impact du transport pneumatique sur l'infliximab, avec comme facteur différentiel la concentration dans des poches de chlorure de sodium 0.9% en polyoléfine, une à 0,4mg/mL et une à 2 mg/mL. Une augmentation significative des particules subvisibles de taille 2-5 $\mu$ m, 5-10 $\mu$ m et 10-25 $\mu$ m est mise en évidence pour les deux concentrations. La présence de formation de mousse est relevée pour la concentration 2mg/mL et une augmentation de présence de protéines à haut poids moléculaire est détectée pour les deux concentrations grâce à une chromatographie d'exclusion stérique. Les auteurs ont conclu à une stabilité d'un point de vue chimique et à une instabilité d'un point de vue physique, notamment par l'observation de particules subvisibles qui pourraient être liées à la formation d'agrégats de manière réversible et/ou irréversible.

Linkuviene *et al* (28) ont récemment réalisé une étude de stabilité d'une solution d'immunoglobuline et d'un anticorps monoclonal, sans préciser la nature de ce dernier. Pour les deux molécules, les auteurs ont comparés le mode de transport (manuporté ou transport pneumatique), le solvant (chlorure de sodium 0,9% ou glucose 5%) et la composition de la poche (polyoléfine PO ou polyvinylchloride PVC), tout en conservant l'air résiduel dans la poche. Les techniques analytiques utilisées ont permis d'analyser des instabilités physiques, avec la recherche de microparticules et de nanoparticules. Pour l'immunoglobuline, une augmentation plus importante de la concentration des particules protéiques est observée pour les poches en PO et/ou pour les poches diluées dans du chlorure de sodium (NaCl 0,9%), après transport pneumatique. Pour l'anticorps monoclonal, seule une augmentation significative est observée pour les poches en PO avec comme solvant le NaCl 0,9%, après transport pneumatique. Leur hypothèse est la suivante : les poches en PO sont plus rigides, causant une rupture des films adsorbés plus importante. De plus, les gradients de pression y sont plus importants lors d'un stress mécanique, ce qui causerait plus de phénomène de cavitation que les poches en PVC. Aucune hypothèse n'est formulée quant à l'impact du type de solvant. Ils ont

également étudié le taux de micro et nanoparticules après la mise en place d'un filtre en ligne 0,2 $\mu$ m sur la poche de l'anticorps monoclonal. Ils ont pu observé une complète disparition des microparticules mais pas des nanoparticules. De plus, la concentration en anticorps est diminuée après filtration supposant une possible adsorption sur le filtre ou sur la ligne de perfusion intraveineuse.

Cependant, aucune de ces études ne décrit avec précision de façon quantitative le système pneumatique utilisé. Cette notion de variable binaire non quantitative (présence ou absence du transport pneumatique) entraîne une difficulté d'extrapolation des résultats.

Enfin, par manque de connaissances et par précaution, certains auteurs ne recommandent pas l'utilisation d'un système pneumatique pour le transport d'anticorps monoclonaux (29,30).

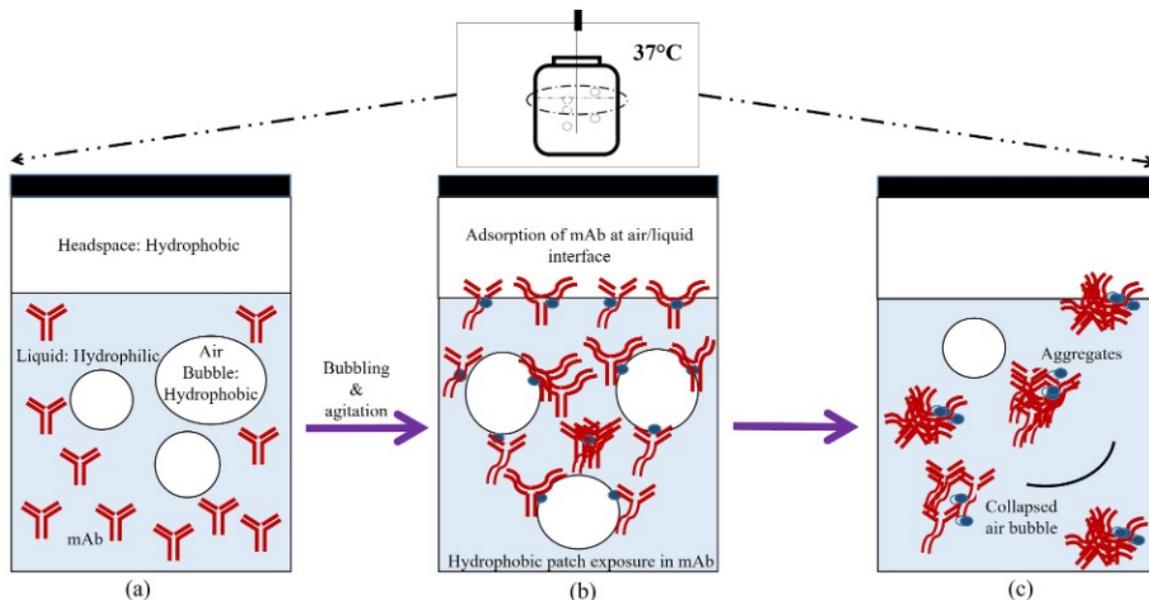
#### b. Mécanismes et impacts du stress mécanique

Il existe deux principaux types de stress mécanique : l'agitation (secousses) et les cisaillements (13,28).

##### → Agitation (secousses) :

Les préparations à base d'anticorps monoclonaux subissent de nombreuses secousses de la reconstitution et/ou de la dilution en poches ou en seringues (agitation lors de l'homogénéisation des poches, sortie en tubing, etc.) à l'acheminement jusqu'au patient (transport manuporté/pneumatique). Ces secousses peuvent alors entraîner un phénomène de cavitation, c'est-à-dire la création de bulles et d'air modifiant localement les pressions et les flux, notamment au niveau du renouvellement de l'interface air-liquide. Suite à la formation de ces cavitations, l'augmentation extrême et très localisée de la température, de la pression et la formation de radicaux libres conduisent à une instabilité des anticorps monoclonaux, dont le phénomène d'agrégation (13,17,18,28).

De plus, il existe une relation exponentielle (31) entre le niveau d'agrégation et la surface d'interface air-liquide (Figure 6) (32). De ce fait, la diminution de l'interface air-liquide peut diminuer le risque d'agrégation liée aux secousses.



**Figure 6 : Schéma du phénomène de cavitation et impact de l'interface air-liquide d'après S. Sreenivasan et al 2021 (32)**

La formulation des anticorps monoclonaux peut influencer sur l'agrégation. Par exemple, la présence de tensioactifs réduit la formation de particules alors que la formulation en poudre augmente le risque d'agrégation due à l'agitation (13).

Enfin, comme vu précédemment, la composition du contenant (PO ou PVC) et le solvant de dilution (NaCl 0,9% ou glucose 5%) peuvent également augmenter le phénomène d'agrégation des anticorps monoclonaux (28). En effet, les poches en PO sont plus rigides augmentant le phénomène de rupture des films adsorbés et donc l'agrégation (28). Quant aux poches en PVC, celles-ci peuvent relarguer lors d'un transport pneumatique des phtalates (DEHP) qui promeuvent également le phénomène d'agrégation (33).

#### → Les cisaillements :

Le phénomène de cisaillement se produit lorsqu'il existe un différentiel de vitesse entre les fluides en mouvement, surtout lors des processus de production (34). Cela augmente les interactions entre les interfaces, comme par exemple solide-liquide (adsorption) ou gaz-liquide (cavitation) qui sont alors à même d'engendrer une potentielle agrégation (13,35).

Ce phénomène est également présent lors de la filtration, pouvant entraîner une dissociation des agrégats des anticorps monoclonaux et donc des particules subvisibles, mais cet évènement n'est pas clairement élucidé (13). Des

nanoparticules peuvent encore être présentes après filtration et les matériaux composant le filtre peuvent également générer des particules (28).

## 5. Techniques analytiques pour une étude de stabilité

### a. Généralités

Le principal critère pour le choix des techniques analytiques à utiliser en fonction de l'anticorps monoclonal étudié est que celles-ci doivent être « indicatrice de stabilité ». Une méthode indicatrice de stabilité est définie comme « *une procédure analytique capable de distinguer le principe actif de ses produits de dégradation formés durant l'étude de stabilité et dans des conditions de stockage définies* » (36). Celle-ci doit être à la fois sensible pour détecter des produits de dégradation en faible quantité et à la fois une résolution suffisante pour détecter des produits de structure proches (36).

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les études de stabilité réalisées sur des spécialités pharmaceutiques suivent les recommandations de l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), qui peuvent servir de base méthodologique mais nécessiteront tout de même une adaptation à la pratique hospitalière. Par exemple, les recommandations ICH Q5C (37) décrivent la conduite à tenir à propos des études de stabilité à mener pour des spécialités de type protéique et/ou peptidique, dont la démarche pour des conditions de conservation à long terme et pour des conditions forcées de dégradation. Les recommandations ICH Q6B (38) fournissent des orientations sur les spécifications à établir (listes de tests, de référence à des méthodes analytiques, des critères d'acceptation, etc.) pour des spécialités de nature protéique et/ou peptidique. Celles-ci présentent également des exemples de méthodes analytiques à utiliser pour la caractérisation structurale, et l'évaluation physico-chimique de spécialités protéiques.

De plus, des indications sur les méthodes analytiques à employer peuvent être retrouvées dans les monographies des pharmacopées (européenne, américaine, française, etc.). Cependant, ces méthodes analytiques ne sont pas définies comme indicatrices de stabilité et très peu de monographies d'anticorps monoclonaux y sont présentes.

La principale source de référence de méthodes analytiques indicatrices de stabilité reste la littérature scientifique. Cependant, si aucune méthode indicatrice de stabilité n'est retrouvée dans les ouvrages de la littérature scientifique, il conviendra alors de développer cette méthode en réalisant des études de dégradation forcée. Le Guide méthodologique des études de stabilité des préparations (36), réalisé par la Société Française de Pharmacie Clinique en collaboration avec le GERPAC (Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée), détaille la marche à suivre pour établir une méthode analytique indicatrice de stabilité.

Les lignes directrices européennes pour les études pratiques de stabilité des médicaments anticancéreux recommandent pour l'étude de stabilité des anticorps monoclonaux, à minima, les techniques analytiques suivantes (12) :

- turbidimétrie et chromatographie d'exclusion stérique pour l'étude de la stabilité physique,
- cartographie peptidique, chromatographie d'exclusion stérique et chromatographie échangeuse d'ions pour l'étude de la stabilité chimique.

Selon ces lignes directrices, l'évaluation de l'activité biologique doit être réalisée en dernier lieu, et ne peut être considérée comme une méthode indicatrice de stabilité à elle seule. Des techniques analytiques de type ELISA ciblant le domaine portant l'activité ou des études de l'activité cytotoxique sur des lignées cellulaires peuvent être employées (12).

#### b. Techniques analysant les instabilités physiques

→ Inspection visuelle :

L'examen visuel décrit dans la Pharmacopée Européenne est une technique qualitative permettant de mettre en évidence la présence ou non de particules visibles insolubles (2). Cette technique s'effectue par observation de la solution devant un panneau blanc, puis un panneau noir, à l'aide d'une lumière blanche. Selon la pharmacopée, pour qu'une solution parentérale soit conforme, celle-ci doit être exempte de toutes particules visibles. Cependant, la Pharmacopée ne détaille pas avec précision la taille des particules visibles. Dans la littérature, il est décrit que l'œil humain peut détecter des particules d'environ 80µm à une distance de 25cm, ou des particules de 25µm si celles-ci sont en nombre suffisant (17).

→ Comptage de particules visibles et subvisibles :

La pharmacopée européenne décrit deux méthodes pour le comptage de particules subvisibles et insolubles des préparations parentérales (2). La première méthode (méthode 1) se base sur le principe de blocage de la lumière. Le nombre de particules est quantifié par intervalle de taille, allant de 2µm à 100µm (≥2µm, ≥5µm, ≥10µm, ≥25µm, ≥50µm, ≥100µm). Selon la Pharmacopée Européenne, cette méthode est à privilégier. La deuxième méthode (méthode 2) se base sur la quantification par microscopie du nombre de particules retenues par une membrane filtrante de porosité ≤1µm. Cette technique est réalisée pour des préparations dont la viscosité est importante (émulsions, colloïdes, préparations liposomales, etc.). Pour chaque technique et pour différents volumes de préparation, la Pharmacopée Européenne décrit des limites de conformité à ne pas dépasser pour les tailles de particules subvisibles ≥10µm et ≥25µm (Tableau 1).

Technique analytique	Volume de la préparation parentérale	Taille des particules	Limites
Méthode 1	> 100mL	≥ 10µm	25 particules/mL
		≥ 25µm	3 particules/mL
	≤ 100mL	≥ 10µm	6000 particules/container
		≥ 25µm	600 particules/container
Méthode 2	> 100mL	≥ 10µm	12 particules/mL
		≥ 25µm	2 particules/mL
	≤ 100mL	≥ 10µm	3000 particules/container
		≥ 25µm	300 particules/container

**Tableau 1 : Limites de conformité du nombre de particules subvisibles issues de la Pharmacopée Européenne (2)**

→ Turbidimétrie :

La turbidimétrie permet la mise en évidence d'agrégats visibles et subvisibles par diffraction de la lumière. Pour cela, un spectromètre UV est utilisé en étudiant deux longueurs d'onde. Par exemple, pour des longueurs d'ondes à 280nm et 340nm, l'indice d'agrégation (AI) est alors calculé selon la formule suivante :

$$AI = \frac{A_{340}}{A_{280} - A_{340}} * 100$$

Un indice d'agrégation (AI) inférieur à 10 témoigne de l'absence de formations d'agrégats visibles et subvisibles solubles (32,39,40).

→ Chromatographie d'exclusion stérique :

La chromatographie d'exclusion stérique est une chromatographie liquide couplée à un détecteur UV ou UV-visible qui permet de suivre l'évolution du profil chromatographique. Les ratios du pic des monomères et du pic des HMWP (oligomères) sont alors comparés au cours du temps. Cela permet de mettre en évidence un phénomène d'agrégation pour des agrégats solubles (13,40–42).

→ Diffusion dynamique de la lumière :

La diffusion dynamique de la lumière permet de mesurer au cours du temps, s'il existe, une modification du diamètre hydrodynamique des particules et agrégats, dont leur taille est comprise entre 0,3nm et 10 $\mu$ m (Figure 7). Cette technique permet de mettre en évidence la présence ou non de sous-populations de particules et d'agrégats microniques et submicroniques, solubles et insolubles. Pour cela le *pdi* (*polydispersity index*) est calculé, et doit être inférieur ou égal à 0,1 pour que la répartition soit monodisperse (40–42).

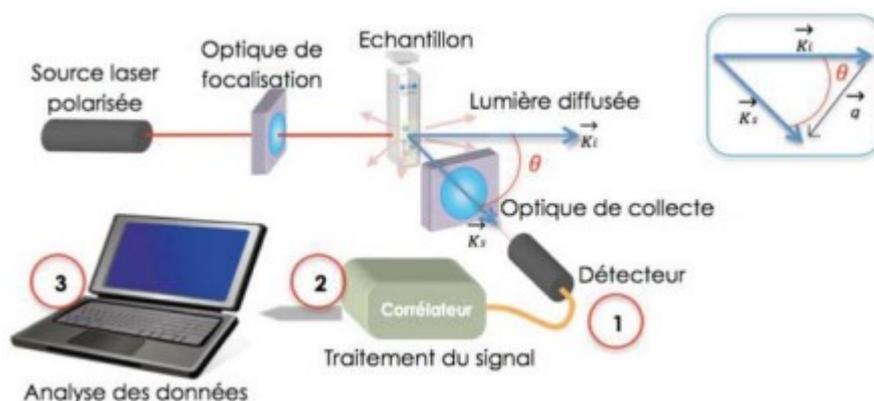


Figure 7 : Schéma du principe de diffusion dynamique de la lumière d'après M. Mainard et al (43)

### c. Techniques analysant les instabilités chimiques et structurales

→ pHmétrie :

Le pH peut être suivi au cours du temps grâce à un pH-mètre. Aucune modification significative n'est observée lors d'une variation du pH inférieure à 0,5 unité de pH (40–42).

→ Mesure de l'osmolalité :

L'osmolalité peut être suivie au cours du temps grâce à un osmomètre. Aucune modification significative n'est constatée si la variation est inférieure à 10mOsmol/kg (40–42).

→ Chromatographie échangeuse d'ions :

La chromatographie échangeuse d'ions est une chromatographie liquide couplée à un détecteur UV ou UV-visible qui permet de mettre en évidence la répartition des formes ioniques. La répartition pour chaque forme est exprimée en % de l'AUC (13,42).

→ Cartographie peptidique (*peptide mapping*) :

La cartographie peptidique permet d'étudier la structure primaire d'un anticorps monoclonal. Après un prétraitement enzymatique, une séparation par chromatographie liquide couplée à une détection UV est réalisée. L'apparition ou la disparition de pics sur le chromatogramme permet la mise en évidence d'un changement dans la structure primaire (13,42).

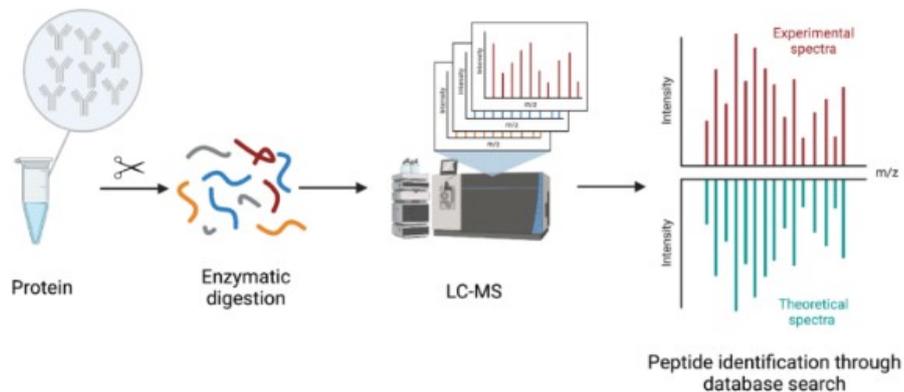


Figure 8 : Schéma du principe de cartographie peptidique d'après Y. Wang (44)

→ Spectrométrie infra-rouge :

La dérivée seconde d'une spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) permet d'étudier la structure secondaire d'un anticorps, notamment les feuillets bêta et les hélices alpha (41,42,45). Un décalage des minimas et maximas du nombre d'onde inférieur en  $\text{cm}^{-1}$  est alors calculé.

→ Spectrométrie UV et Fluorescence :

Grâce à la dérivée seconde d'une spectroscopie UV, des changements au niveau des acides aminés aromatiques peuvent être mis en évidence, reflétant de façon globale les changements de la structure tertiaire (42,45). Un décalage inférieur des minimas et maximas des longueurs d'onde en nanomètre est alors déterminé. Cela peut être confirmé par une spectrométrie par fluorescence (41).

→ Chromatographie d'exclusion stérique :

En complément d'une indication sur la stabilité physique par l'étude de pics de molécules de haut poids moléculaire HMWP, la chromatographie d'exclusion stérique permet également d'évaluer l'évolution du pic de molécules de bas poids moléculaire LMWP. Cette méthode peut mettre en évidence un phénomène de fragmentation et donc d'une altération de la structure quaternaire de l'anticorps monoclonal (13,42).

d. Mesure de l'activité biologique

En plus de l'analyse des instabilités physique et chimique, il peut être pertinent d'évaluer l'activité biologique de l'anticorps monoclonal. Pour cela, une méthode immuno-enzymatique ELISA peut être mise en place. Le kit ELISA utilisé doit reconnaître le domaine de l'anticorps portant l'activité. Pour compléter cette méthode, des essais biologiques in vitro et in vivo peuvent être réalisées pour quantifier les effets de l'utilisation des anticorps sur des cellules, des tissus ou des organismes vivants. Cependant, l'interprétation des résultats peut s'avérer difficile du fait d'une possible activité résiduelle, même en présence d'agrégats ou de protéines dénaturées (36).

***Il apparaît donc que la principale instabilité retrouvée après un stress mécanique est une instabilité physique : l'agrégation protéique. De plus, lors de l'étude de stabilité se focalisant sur le stress mécanique via un transport pneumatique, d'autres facteurs pouvant influencer les résultats sont à prendre en compte, comme la présence d'air, la nature du solvant ou la composition du contenant.***

***Dans le cas d'une étude de stabilité d'un anticorps monoclonal, une grande variété de techniques analytiques peuvent être mises en œuvre, avec deux grandes catégories :***

***- les techniques analytiques indicatrices de stabilité, comme la chromatographie d'exclusion stérique, la chromatographie échangeuse d'ions ou la cartographie peptidique,***

***- les techniques non indicatrices de stabilité, permettant d'argumenter la présence ou non d'instabilités, comme le comptage particulaire, la pH-métrie ou la mesure de l'activité biologique.***

***Dans la littérature scientifique, aucune des études s'intéressant à la stabilité des anticorps monoclonaux après transport pneumatique ne décrit avec précision et de façon quantitative le système pneumatique utilisé. Cette notion de variable binaire non quantitative (présence ou absence du transport pneumatique) entraîne une difficulté d'extrapolation des résultats.***

***Les objectifs de ce travail sont donc de caractériser quantitativement le transport pneumatique, puis de rédiger un cahier des charges d'une étude de stabilité grâce aux données obtenues.***

## DEUXIEME PARTIE : EVALUATIONS EXPERIMENTALES

---

### I. Caractérisation du transport pneumatique et du transport manuporté

#### 1. Introduction

##### a. Description du transport pneumatique

Au sein de la pharmacie du Centre Oscar Lambret, la centrale de préparation des chimiothérapies (CPC) utilise un système de transport pneumatique pour acheminer toutes les préparations au sein des différents services de soins. Ce système de transport a pour but de réduire le temps d'attente du patient et de limiter la manipulation des préparations lors du transport (1). Lors de l'ouverture de la CPC, par manque d'étude sur la stabilité des anticorps monoclonaux après transport pneumatique, une analyse de risque non publiée avait été réalisée concluant à un faible risque.

Deux lignes de transport ont été mises en place (Figure 9a). La première est une ligne uniquement destinée à l'Hôpital de Jour (HDJ), étant le service de soins administrant le plus de chimiothérapies. La deuxième ligne permet l'acheminement vers les autres services de soins, qui sont : quatre services de médecine (3A-3B et 3C-3D), un service de pédiatrie et un service de recherche clinique (UIRC). Au sein du transport pneumatique, l'envoi des préparations de chimiothérapie s'effectue à l'aide de cartouches étanches (Figure 9b).

a.



b.



Figure 9 : a : Photographie de la station de départ au niveau de la CPC avec à droite la ligne dédiée à l'HDJ et à gauche la ligne vers les autres services de soins; b : Photographie d'une cartouche de transport

Les caractéristiques du système pneumatique installé au sein du centre Oscar Lambret sont :

- vitesse moyenne : 3 à 4 m/s
- accélération : 1,5 m/s<sup>2</sup> (soit 0,15g)
- décélération : 3 m/s<sup>2</sup> (soit 0,3g)
- longueurs des différentes lignes (Tableau 2).

	<b>3AB</b>	<b>3CD</b>	<b>HDJ</b>	<b>Pédiatrie</b>	<b>UIRC</b>
<b>Distance en mètres</b>	113	72	186	105	186

Tableau 2 : Récapitulatif des longueurs en mètres des cinq lignes du système pneumatique

Les zones de réception des cartouches peuvent se faire soit :

- via une rampe de réception (Figure 10a), pour l'HDJ et le retour des cartouches en CPC,
- via un réceptacle de réception (Figure 10b), pour les quatre autres services.

a.



b.



Figure 10 : Photographies des deux types de réception des cartouches : (a) rampe et (b) réceptacle

#### b. Description du transport manuporté

En dehors du transport pneumatique, le transport manuporté est également utilisé dans certaines conditions, réalisé soit par un agent de pharmacie, soit par un préparateur en pharmacie. En effet, chaque matin, les préparations anticipées la veille pour l'HDJ sont acheminées dans le service à l'aide d'un chariot de transport (Figure 11a). Cela permet de limiter la manutention et un flux trop important dans le système pneumatique en début d'activité.

De plus, une caisse de transport (Figure 11b) peut être utilisée au cours de la journée pour acheminer des préparations ne pouvant emprunter le transport pneumatique par refus des laboratoires, comme par exemple certaines molécules d'essai clinique. Enfin, le transport manuporté reste une solution d'acheminement des préparations en cas de panne du système pneumatique.

a.



b.



Figure 11 : a. Photographie du chariot de transport ; b. Photographie de la caisse de transport

Les distances séparant les différents services de la CPC sont récapitulées dans le tableau suivant (Tableau 3). Elles ont été mesurées à l'aide d'un podomètre.

	<b>3AB</b> (n=5)	<b>3CD</b> (n=5)	<b>HDJ</b> (n=5)	<b>Pédiatrie</b> (n=5)	<b>UIRC</b> (n=5)
<b>Distance en mètres</b>	104 (± 4,9)	99,2 (± 1,2)	72,6 (± 5,8)	65,5 (± 4,0)	250 (± 6,3)

Tableau 3 : Récapitulatif des distances en mètres mesurées par podomètre (moyenne et écart-type) séparant la CPC des cinq services

## 2. Objectifs

Les trois objectifs principaux de cette étude sont orientés sur l'identification de paramètres permettant d'établir une partie de la méthodologie pour le cahier des charges de l'étude de stabilité.

Le premier objectif est de comparer le transport pneumatique et les deux types de transport manuporté, caisse et chariot, pour déterminer le niveau de risque de secousses et vibrations en fonction du transport.

Le second objectif est de caractériser quantitativement le transport pneumatique afin d'identifier la ligne la plus à risque de secousses et vibrations, également appelée le « *worst-case* ». Cette ligne sera utilisée lorsque les études de stabilité devront être mises en place.

Enfin, le troisième objectif a pour but d'identifier la présence ou non de différences au niveau du stress mécanique de la préparation d'anticorps monoclonaux en fonction du volume de solvant et/ou du type de contenant.

### 3. Matériels

#### a. Mesure des secousses

La mesure des secousses est réalisée à l'aide d'un accéléromètre PCE-VD3 de chez PCE Instruments (Figure 12a). Le choix de cet outil s'est fait sur la base de la littérature. En effet, le PCE-VD3 est sensiblement identique à d'autres références d'accéléromètre (46) et est plus précis que l'utilisation d'un smartphone pour caractériser le transport pneumatique (47). Cet outil permet de mesurer les accélérations en g selon trois axes : x, y et z (Figure 12b). De plus, un vecteur somme est calculé pour chaque point de mesure selon la formule suivante :  $\sqrt{(x)^2 + (y)^2 + (z)^2}$ . Le g est une unité d'accélération de la pesanteur à la surface de la Terre. Un g équivaut approximativement à  $9,8\text{m/s}^2$ , c'est-à-dire que la vitesse augmente de  $9,8\text{m/s}$  chaque seconde.

a.



b.

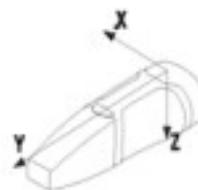


Figure 12 : a : Photographie de l'accéléromètre PCE-VD3 ; b : Schéma des 3 axes en fonction de l'accéléromètre

Les caractéristiques de cet accéléromètre sont les suivantes :

- poids : 25 grammes
- échantillonnage tous les 50ms
- plage de mesure :  $\pm 16\text{g}$
- résolution :  $0,004\text{g}$
- précision :  $\pm 0,5\text{g}$

Après chaque mesure, les données sont collectées sur un ordinateur grâce au port USB de l'accéléromètre. Via le logiciel fourni, les données sont visualisables sous forme de graphique (Figure 13) et sont téléchargeables en format Excel.

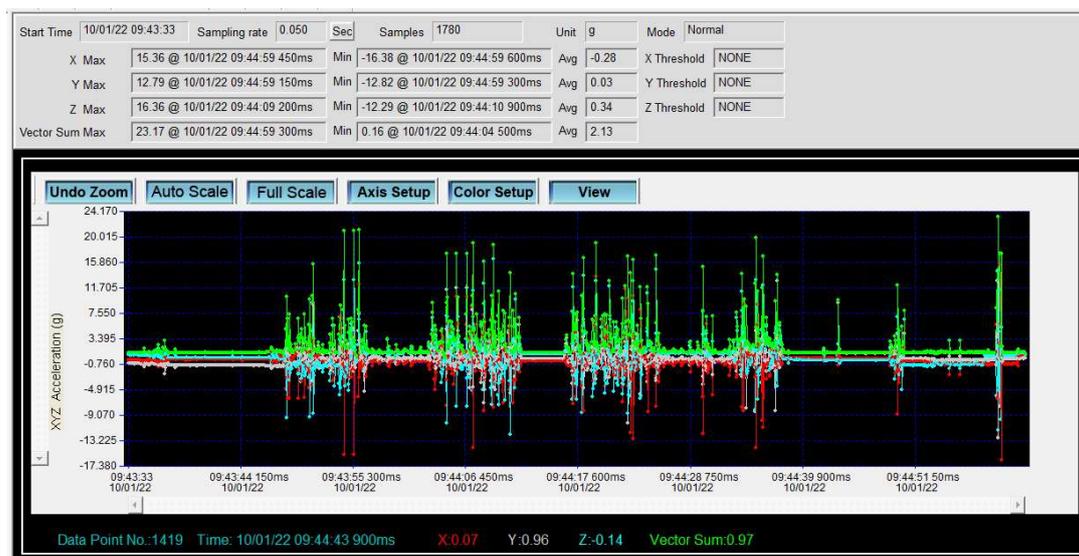


Figure 13 : Capture d'écran d'un exemple d'affichage des données dans le logiciel fourni avec le PCE-VD3

#### b. Mesure du temps

Pour le transport pneumatique, le temps est mesuré à l'aide d'un chronomètre lorsque la cartouche démarre de la station de départ jusqu'à l'arrivée de la cartouche à la station de réception. Pour le transport manuporté, le temps est chronométré du déclenchement de l'accéléromètre à l'arrivée dans le service.

### 4. Méthodes

#### a. Conditions

Trois volumes de poches uniquement remplies de chlorure de sodium 0,9% de 50mL, 100mL ou 250mL, et une seringue remplie de 5mL de chlorure de sodium 0,9% sont utilisés pour effectuer les mesures. Ceux-ci représentent les différents contenants utilisés pour la préparation des anticorps monoclonaux au sein de la CPC. De plus, pour une meilleure représentativité de la pratique quotidienne, des tubulures purgées sont fixées aux poches, et chaque poche et seringue sont mises dans un tubing (Figure 14). En guise de témoin, un transport à vide est également réalisé.



Figure 14 : Photographie des poches et seringue remplies uniquement de solvant NaCl 0,9%

b. Mesure des secousses du transport pneumatique

L'accéléromètre est fixé sur le tubing de la poche ou de la seringue à l'aide de ruban adhésif double-face ainsi que d'un élastique (Figure 15a). Les poches et la seringue sont ensuite mises dans la cartouche, toujours dans le même sens (Figures 15b). Pour le témoin, l'accéléromètre est fixé à l'intérieur de la cartouche à l'aide de ruban adhésif et de double-face.

a.



b.



Figure 15 : Photographies montrant le positionnement de l'accéléromètre a : sur le tubing ; b : dans la cartouche

Les mesures sont réalisées en triplicata pour chaque service et pour chaque type de contenant. Un interne de pharmacie déclenche l'accéléromètre au niveau de la CPC, et un externe en pharmacie réceptionne la cartouche et arrête la mesure de l'accéléromètre. Les données sont ensuite téléchargées dans le logiciel d'analyse.

c. Mesure des secousses du transport manuporté

L'accéléromètre est placé sur les poches de la même manière que pour le transport pneumatique. Les mesures sont réalisées en triplicata pour chaque service et pour chaque type de contenant, à la fois pour la caisse de transport et pour le chariot de transport. Le transport par caisse de transport s'effectue si besoin par les escaliers, alors que le transport par chariot s'effectue si besoin par l'ascenseur.

Un interne de pharmacie ou un externe de pharmacie déclenche l'accéléromètre, au sein de la CPC, une fois que celui-ci est placé dans la caisse de transport ou dans le chariot de transport. L'accéléromètre est ensuite éteint une fois dans le service, puis les données sont téléchargées. Pour limiter le biais induit par la personne réalisant le transport, les trois réplicats sont réalisés par des personnes différentes.

d. Analyse des données

Chaque analyse de données est réalisée à partir des vecteurs somme obtenus lors de chaque mesure. Les calculs statistiques ainsi que le calcul de l'AUC (*Area Under the Curve*), de la distribution de l'accélération et des nombres de pics d'accélération (NP) sont réalisés à l'aide du langage de programmation R (version 4.0.4) via le logiciel RStudio (version 1.4.1106). La méthodologie des calculs de l'AUC et du nombre de pics d'accélération suit celle utilisée par Farnsworth *et al* (47) et de Streichert *et al* (48). L'AUC de la distribution de l'accélération est calculée avec un seuil minimal à 2g pour permettre une meilleure discrimination par rapport à un transport manuporté classique. De plus, le nombre de pics d'accélération est calculé pour quatre niveaux de forces : >3g (abrégé en NP<sub>3</sub>), >5g (NP<sub>5</sub>), >10g (NP<sub>10</sub>) et >15g (NP<sub>15</sub>). Les résultats des AUC et des nombres de pics sont exprimés en médiane et en écart interquartile (IQR). Des tests non paramétriques de type Wilcoxon-Mann-Whitney bilatéraux sont utilisés pour analyser les résultats. Une p-value bilatérale inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

Dans un premier temps, les analyses permettront de comparer les trois types de transport. Dans un second temps, pour le transport pneumatique les différents services seront comparés. Enfin, les données des différents types de contenants pour le transport pneumatique seront analysées. Le témoin sera utilisé uniquement pour l'analyse des différents contenants.

## 5. Résultats

### a. Temps de transport

→ Transport pneumatique :

Pour le transport pneumatique, les temps de trajet pour chaque service sont présentés dans le Tableau 4. Le système pneumatique étant un outil constant, les durées sont donc constantes pour chaque triplicata.

	<b>3AB</b> (n=3)	<b>3CD</b> (n=3)	<b>HDJ</b> (n=3)	<b>Pédiatrie</b> (n=3)	<b>UIRC</b> (n=3)
<b>Temps en secondes</b>	64 (± 0)	60 (± 0)	62 (± 0)	60 (± 0)	102 (± 0)

Tableau 4 : Récapitulatif du temps en secondes du transport pneumatique pour les cinq services

→ Transport manuporté :

Pour le transport manuporté, les résultats pour chaque méthode de transport en calculant la moyenne et l'écart-type pour chaque service de 5 trajets réalisés par 3 opérateurs différents sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous.

		<b>3AB</b> (n=15)	<b>3CD</b> (n=15)	<b>HDJ</b> (n=15)	<b>Pédiatrie</b> (n=15)	<b>UIRC</b> (n=15)
<b>Temps en secondes</b>	Transport par caisse	103,6 (± 5,0)	102,8 (± 5,2)	73,6 (± 4,9)	68,1 (± 6,2)	203,1 (± 8,7)
	Transport par chariot	148,2 (± 38,7)	150,9 (± 60,5)	95,7 (± 9,5)	88,2 (± 9,1)	281,2 (± 18,6)

Tableau 5 : Moyennes et écarts-types de la durée en secondes du transport manuporté par caisse et par chariot pour les cinq services

b. Comparaison des types de transport

Les résultats de l'AUC et du nombre de pics d'accélération pour les trois types de transport sont résumés dans le Tableau 6 ci-dessous.

	<b>PNEUMATIQUE</b> (n=60)	<b>CHARIOT</b> (n=60)	<b>CAISSE</b> (n=60)
	<b>Médiane</b> <b>(IQR)</b>	<b>Médiane</b> <b>(IQR)</b>	<b>Médiane</b> <b>(IQR)</b>
<b>AUC &gt;2g</b>	42,2 (35,5 - 45,5)	18,4 (10,4 - 45,8)	0,2 (0,1 - 0,5)
<b>Nb pics &gt;3g</b> <b>NP<sub>3</sub></b>	280,5 (240,8 - 298,5)	31 (15 - 101,2)	2 (0,5 - 7)
<b>Nb pics &gt;5g</b> <b>NP<sub>5</sub></b>	125 (110,5 - 136,2)	3 (1 - 9)	NA
<b>Nb pics &gt;10g</b> <b>NP<sub>10</sub></b>	33 (24,8 - 40)	NA	NA
<b>Nb pics &gt;15g</b> <b>NP<sub>15</sub></b>	8 (2,5 - 12)	NA	NA

Tableau 6 : Résultats de l'AUC et des nombres de pics d'accélération en fonction du type de transport

Pour le calcul de l'AUC avec un seuil minimal à 2g (Figure 16) :

- l'AUC pour le transport pneumatique est significativement plus importante que celle pour les 2 autres types de transport manuporté ( $p < 0,001$ ),
- l'AUC du transport manuporté par chariot est significativement plus importante que celle du transport manuporté par caisse ( $p < 10^{-20}$ ).

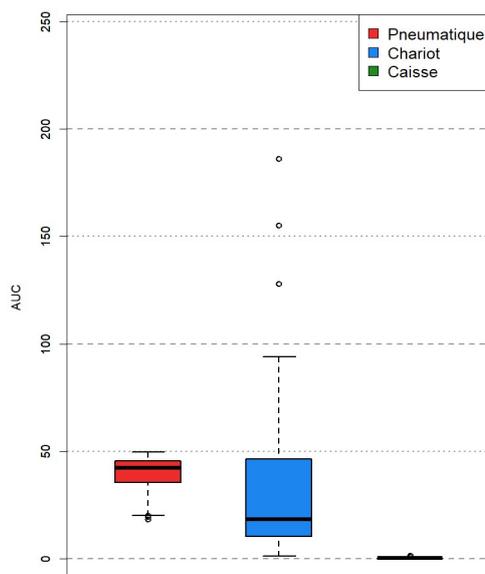
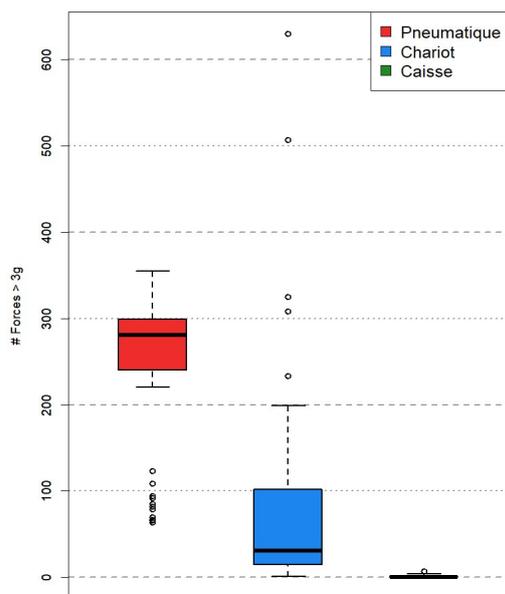


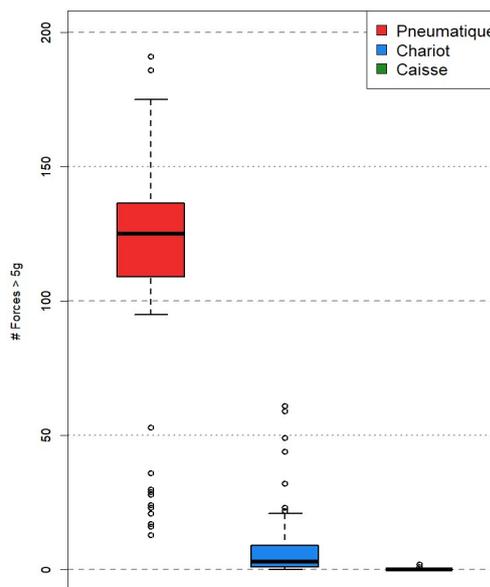
Figure 16 : Résultats de l'AUC avec un seuil minimal à 2g en fonction des trois types de transport (pneumatique, chariot et caisse)

Les NP<sub>3</sub>, NP<sub>5</sub> et NP<sub>10</sub> (Figure 17a, b, c) pour le transport pneumatique sont significativement supérieurs à ceux des transports manuportés par chariot ( $p < 10^{-13}$ ,  $p < 10^{-18}$  et  $p < 10^{-24}$ ) et par caisse ( $p < 10^{-20}$ ,  $p < 10^{-22}$  et  $p < 10^{-27}$ ). Pour les NP<sub>15</sub> (Figure 17d), les transports manuportés n'ont démontré aucun pic supérieur à ce niveau. De plus, pour les NP<sub>3</sub> et NP<sub>5</sub>, ceux du transport par chariot sont significativement supérieurs à ceux du transport par caisse ( $p < 10^{-19}$  et  $p < 10^{-14}$ ).

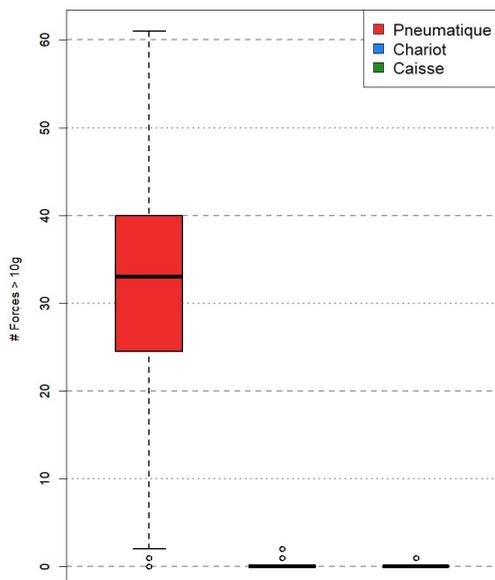
a.



b.



c.



d.

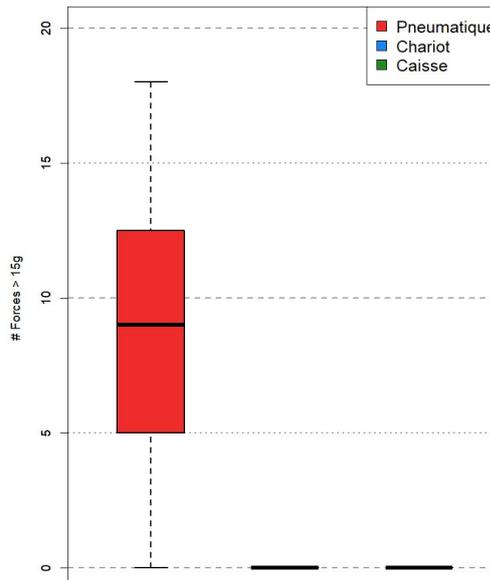


Figure 17 : Résultats pour chaque type de transport du nombre de pics d'accélération pour des forces (a) >3g NP<sub>3</sub> ; (b) >5g NP<sub>5</sub> ; (c) >10g NP<sub>10</sub> ; (d) >15g NP<sub>15</sub>

c. Détermination de la ligne pneumatique la plus à risque

Les résultats du calcul de l'AUC et du nombre de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction des différents services sont présentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

	3AB (n=12)	3CD (n=12)	HDJ (n=12)	PEDIATRIE (n=12)	UIRC (n=12)
	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)
<b>AUC &gt;2g</b>	42,6 (41,6 – 44,1)	44,9 (42,8 – 45,5)	21,2 (19,9 – 22,4)	36,2 (35,5 – 38)	46,7 (45,8 – 48,9)
<b>Nb pics &gt;3g NP<sub>3</sub></b>	283,5 (275 – 296,5)	310 (295,2 – 320,5)	80,5 (69,2 – 92,5)	248,5 (240,8 – 268)	296 (291,8 – 309)
<b>Nb pics &gt;5g NP<sub>5</sub></b>	128 (121 – 142)	135,5 (131,5 – 146)	23,5 (16,8 – 29,2)	116 (112,8 – 128)	132 (125 – 147,2)
<b>Nb pics &gt;10g NP<sub>10</sub></b>	41,5 (34,2 – 43,2)	35 (30,5 – 41)	4,5 (2,8 – 6)	37,5 (27,8 – 39,2)	33 (30 – 36)
<b>Nb pics &gt;15g NP<sub>15</sub></b>	12,5 (8,8 – 16,2)	11,5 (9 – 13)	0 (0 – 0,2)	11,5 (9 – 12,2)	8,5 (7 – 10,2)

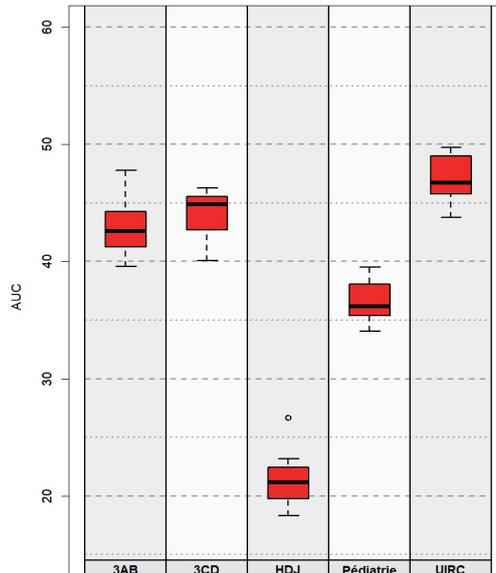
Tableau 7 : Résultats du calcul de l'AUC et des nombres de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction du service

En termes d'AUC avec un seuil minimal à 2g (Figure 18) :

- Le service UIRC présente significativement une plus grande AUC que les quatre autres services (respectivement 3AB, 3CD, HDJ et Pédiatrie :  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 10^{-6}$  et  $p < 10^{-6}$ ).

- Les services 3AB et 3CD présentent significativement une plus grande AUC que le service de Pédiatrie ( $p < 10^{-6}$ ). Aucune différence significative ne peut être établie entre les services 3AB et 3CD ( $p = 0,225$ ).

- Le service HDJ présente significativement une plus petite AUC que les quatre autres services ( $p < 10^{-6}$ ).



**Figure 18 : Résultats pour le transport pneumatique de l'AUC avec un seuil minimal à 2g pour chaque service**

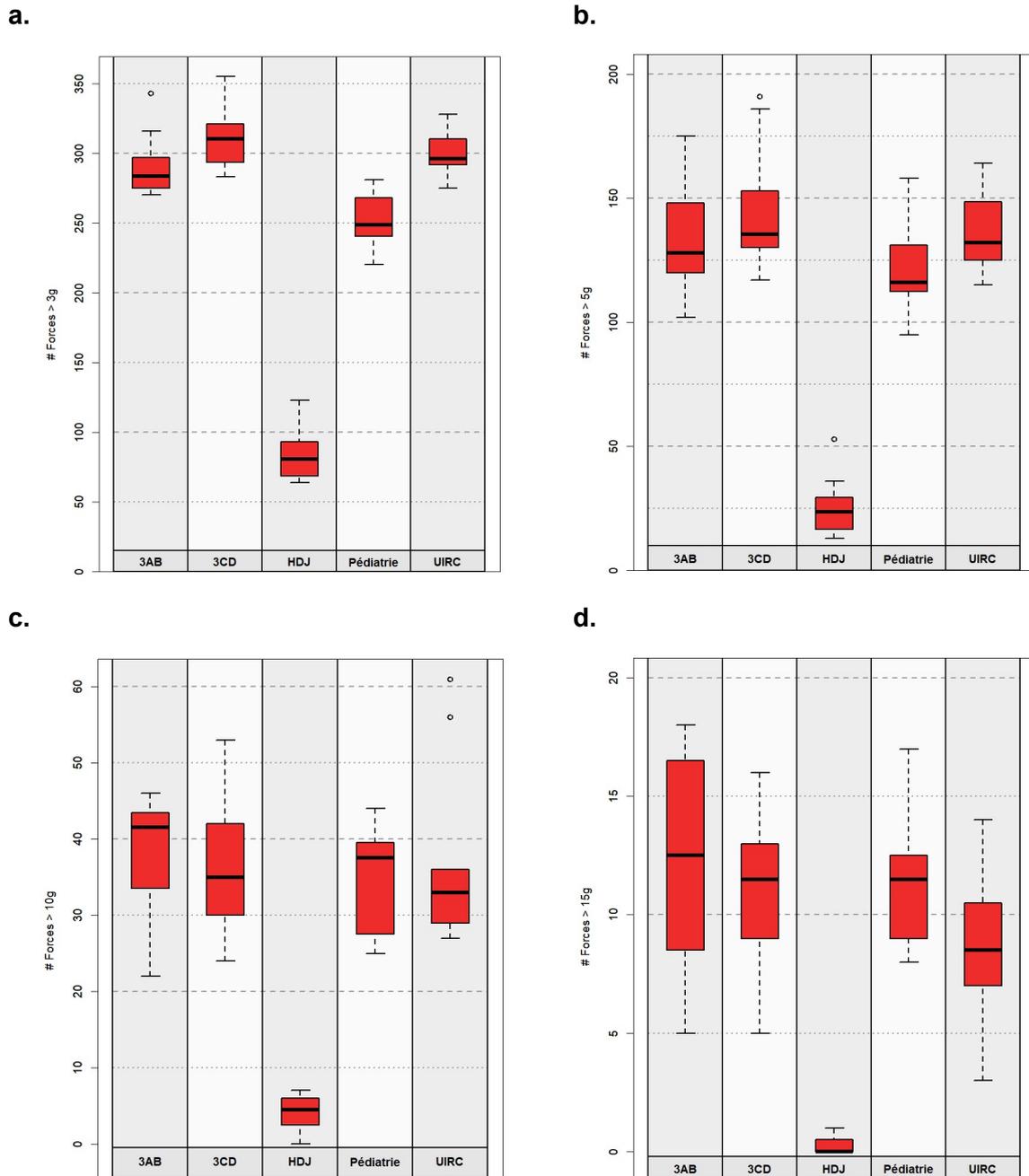
En termes du nombre de pics d'accélération (Figure 19) :

- Pour des forces >3g (Figure 19a): le NP<sub>3</sub> pour les services 3AB, 3CD et UIRC est significativement supérieur aux services HDJ ( $p < 0,0001$ ) et Pédiatrie ( $p < 0,001$  et  $p < 0,0001$ ). De plus, le NP<sub>3</sub> pour le service 3CD est significativement supérieur au service 3AB ( $p < 0,02$ ). Cependant, aucune différence significative ne peut être relevée entre les services 3AB et UIRC ( $p = 0,088$ ) et entre les services 3CD et UIRC ( $p = 0,225$ ). Le NP<sub>3</sub> pour la Pédiatrie est significativement supérieur à celui de l'HDJ ( $p < 0,0001$ ).

- Pour des forces >5g (Figure 19b): le NP<sub>5</sub> du service HDJ est significativement inférieur à ceux des quatre autres services ( $p < 0,0001$ ). Les NP<sub>5</sub> des services 3CD et UIRC sont significativement différents au NP<sub>5</sub> de la Pédiatrie ( $p < 0,02$  et  $p < 0,05$ ). Aucune différence ne peut être établie entre les services 3AB et 3CD ( $p = 0,140$ ), 3AB et UIRC ( $p = 0,562$ ), 3CD et UIRC ( $p = 0,259$ ) et entre les services 3AB et Pédiatrie ( $p = 0,105$ ).

- Pour des forces >10g (Figure 19c): seul le NP<sub>10</sub> du service HDJ est significativement inférieur à ceux des quatre autres services ( $p < 0,0001$ ). Pour le reste des services aucune différence significative n'est établie ( $p > 0,05$ ).

- Pour des forces >15g (Figure 19d) : le NP<sub>15</sub> du service HDJ est significativement inférieur aux quatre autres services ( $p < 0,0001$ ). Le NP<sub>15</sub> du service UIRC est significativement différent de celui de la Pédiatrie ( $p < 0,05$ ). Pour les services restants, aucune différence significative n'est établie ( $p > 0,05$ ).



**Figure 19 : Résultats lors du transport pneumatique pour chaque service du nombre de pics d'accélération pour des forces (a) >3g NP<sub>3</sub> ; (b) >5g NP<sub>5</sub> ; (c) >10g NP<sub>10</sub> ; (d) >15g NP<sub>15</sub>**

Pour déterminer si le type de réception (rampe de réception ou réceptacle) possède un impact sur l'AUC et le nombre de pics de force, les mêmes analyses sont réalisées en supprimant les trois dernières secondes des mesures, correspondant à la réception de la cartouche. Les résultats de l'AUC et du nombre de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction des différents services sont récapitulés dans le Tableau 8 ci-après.

	3AB (n=12)	3CD (n=12)	HDJ (n=12)	PEDIATRIE (n=12)	UIRC (n=12)
	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)
<b>AUC &gt;2g</b>	41,5 (40,9 – 43)	43,9 (41,9 – 44,3)	21 (19,7 – 22,3)	35,4 (34,8 – 36,8)	46,3 (45,1 – 48,4)
<b>Nb pics &gt;3g NP<sub>3</sub></b>	278 (269,8 – 293)	303,5 (289,2 – 315)	80 (69,2 – 91,8)	244,5 (236 – 262,5)	293,5 (289,5 – 307)
<b>Nb pics &gt;5g NP<sub>5</sub></b>	125 (116,8 – 138,5)	133 (129 – 142)	23,5 (16,8 – 29,2)	114,5 (109,8 – 125,5)	131 (123,8 – 146)
<b>Nb pics &gt;10g NP<sub>10</sub></b>	40,5 (32,8 – 42,5)	34 (30,5 – 40,8)	4,5 (2,8 – 6)	36,5 (27 – 39)	32,5 (30 – 35)
<b>Nb pics &gt;15g NP<sub>15</sub></b>	12 (8,8 – 16,2)	11 (9 – 13)	0 (0 – 0,2)	11 (9 – 12,2)	8 (6,8 – 10)

**Tableau 8 : Résultats du calcul de l'AUC et des nombres de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction du service, en ne prenant pas en compte la réception de la cartouche**

Les résultats pour l'AUC sont les mêmes que précédemment. Le service UIRC présente une plus grande AUC par rapport aux quatre autres services ( $p < 0,001$ ). Le service HDJ présente une plus petite AUC par rapport aux autres services ( $p < 10^{-6}$ ).

En ce qui concerne le nombre de pics :

- Pour des forces >3g NP<sub>3</sub> : les résultats restent identiques, à part pour la comparaison entre le service 3AB et UIRC où il apparaît une différence significative ( $p < 0,05$ ).

- Pour des forces >5g NP<sub>5</sub>, >10g NP<sub>10</sub> et >15g NP<sub>15</sub> : les résultats sont identiques aux résultats précédents.

#### d. Détermination du type de contenant le plus à risque

Les résultats du calcul de l'AUC et du nombre de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction des différents contenants sont synthétisés dans le Tableau 9 ci-après.

	Vide (n=15)	Seringue (n=15)	50mL (n=15)	100mL (n=15)	250mL (n=15)
	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)
<b>AUC &gt;2g</b>	51,9 (47,9 – 54,2)	42,7 (36,4 – 45)	41,8 (34,9 – 44,8)	42,4 (38,2 – 47)	43,7 (35,3 – 45,4)
<b>Nb pics &gt;3g NP<sub>3</sub></b>	380 (343,8 – 395,8)	308 (265,8 – 325,2)	275 (231,8 – 289,5)	280 (249,2 – 295,8)	275 (242,2 – 299,2)
<b>Nb pics &gt;5g NP<sub>5</sub></b>	181 (164,5 – 196,5)	160 (140,5 – 166,5)	120 (103 – 130)	125 (113,5 – 132)	131 (112,5 – 135,2)
<b>Nb pics &gt;10g NP<sub>10</sub></b>	27 (20,5 – 32)	44 (34,5 – 47,5)	27,5 (23,2 – 35)	34 (28,8 – 36,8)	29 (24,5 – 35,8)
<b>Nb pics &gt;15g NP<sub>15</sub></b>	3 (1,2 – 3)	9 (3,5 – 13,8)	9 (5 – 12)	11 (7,2 – 12,8)	12 (5 – 12,8)

Tableau 9 : Résultats du calcul de l'AUC et des nombres de pics d'accélération pour le transport pneumatique en fonction du volume du contenant

Pour le calcul de l'AUC (Figure 20), celle de la cartouche vide est significativement supérieure à celle des autres types de contenant ( $p < 0,0001$ ). Aucune différence significative n'apparaît entre la seringue et les trois tailles de poches ( $p > 0,1$ ).

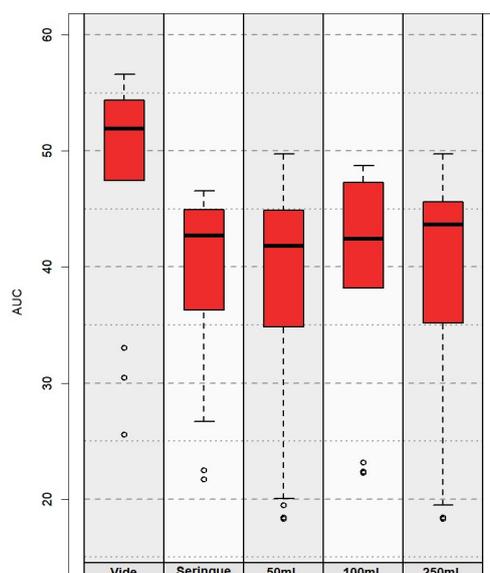


Figure 20 : Résultats pour le transport pneumatique de l'AUC avec un seuil minimal à 2g en fonction du type de contenant

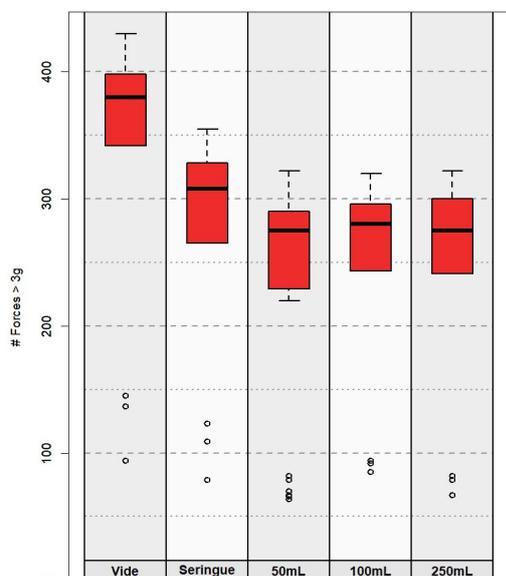
En ce qui concerne les nombres de pics d'accélération (Figure 21) :

- Pour des forces >3g et >5g (Figure 21a et b): les NP<sub>3</sub> et NP<sub>5</sub> de la cartouche vide sont significativement supérieurs à ceux des autres types de contenant ( $p < 0,01$ ). Les NP<sub>3</sub> et NP<sub>5</sub> de la seringue sont significativement différents de ceux des trois tailles de poches ( $p < 0,0001$  pour NP<sub>3</sub> et  $p < 0,05$  pour NP<sub>5</sub>). Aucune différence ne peut être notée entre les différents volumes de poches ( $p > 0,1$ ).

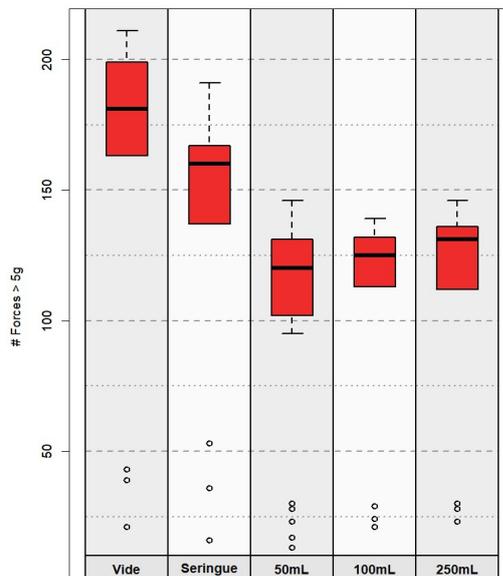
- Pour des forces > 10g (Figure 21c) : le NP<sub>10</sub> de la cartouche vide est significativement inférieur à celui de la seringue (p<0,0001) et de la poche de 100mL (p<0,01). Le NP<sub>10</sub> de la seringue est supérieur aux trois types de poches (p<0,0001, p<0,001 et p<0,0001). Aucune différence ne peut être relevée entre les trois types de poches (p>0,1).

- Pour des forces > 15g (Figure 21d) : le NP<sub>15</sub> de la cartouche vide est significativement inférieur à celui de la seringue et des poches (p<0,001). Aucune différence n'est remarquée entre la seringue et les différents volumes de poches (p>0,4).

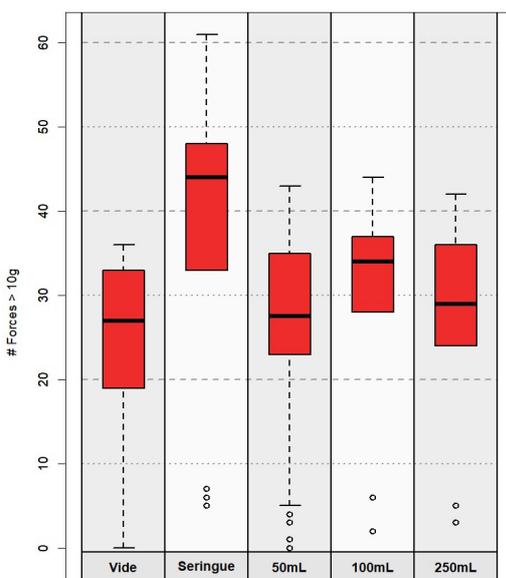
a.



b.



c.



d.

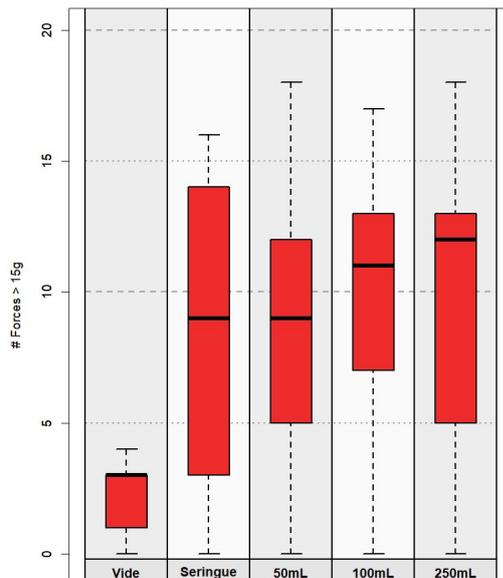


Figure 21 : Résultats lors du transport pneumatique pour chaque type de contenant du nombre de pics d'accélération pour des forces (a) >3g NP<sub>3</sub> ; (b) >5g NP<sub>5</sub> ; (c) >10g NP<sub>10</sub> ; (d) >15g NP<sub>15</sub>

## 6. Discussion

### a. Temps de transport

Le temps de transport pneumatique varie d'un service à l'autre, de 60 secondes à 142 secondes. Il est sensiblement le même pour les services 3AB, 3CD, HDJ et Pédiatrie, car compris entre 60 et 64 secondes. Cependant, les lignes de transport pneumatique pour l'HDJ et l'UIRC se trouvent à équidistance de la CPC, et pourtant la durée de trajet pour l'HDJ est 1,6 fois plus rapide que celle de l'UIRC. Cela peut s'expliquer du fait que la ligne de l'HDJ soit une ligne dédiée à ce service, avec moins de sas de redirection.

Pour le transport manuporté, les durées de trajet sont très variables, allant de 68,1 à 281,2 secondes, car les trajets sont opérateur et environnement-dépendants. Par rapport au temps de transport pneumatique, les durées de trajet sont augmentées de 1,2 à 2 fois pour le transport par caisse et 1,5 à 2,8 fois pour le transport par chariot. L'utilisation du transport pneumatique pour l'envoi des préparations permet un gain de temps non négligeable, et permet donc de réduire le temps d'attente du patient.

### b. Détermination du transport le plus à risque

L'AUC, représentant la distribution de l'accélération pour des forces supérieures à 2g, est de 2,3 à 211 fois plus grande pour le transport pneumatique que pour les deux transports manuportés. De plus, les nombres de pics d'accélération pour des forces supérieures à 3g (NP<sub>3</sub>), 5g (NP<sub>5</sub>) et 10g (NP<sub>10</sub>) sont de 9 à 140 fois plus importants pour le transport pneumatique, et ce mode de transport est le seul présentant des pics d'accélération pour des forces supérieures à 15g (NP<sub>15</sub>). Le transport pneumatique est donc beaucoup plus à risque en termes d'intensité et en nombre de secousses que les transports manuportés.

Pour le transport manuporté par chariot, celui-ci montre une AUC 91 fois plus grande que celle par caisse. Les nombres de pics d'accélération NP<sub>3</sub>, NP<sub>5</sub> et NP<sub>10</sub> sont jusqu'à 15,5 fois plus importants pour le transport par chariot. Cela peut se traduire par l'impact de la rugosité du sol (carrelage, barres de seuil, etc.) sur l'importance des vibrations du chariot. Le transport manuporté par chariot est donc plus à risque de provoquer des secousses et vibrations que le transport manuporté par caisse.

Le transport manuporté par caisse étant le transport subissant le moins de perturbation, il sera donc utilisé comme point de comparaison lors des essais de stabilité.

c. Détermination de la ligne pneumatique la plus à risque

La ligne pneumatique du service UIRC montre une AUC de 1,04 à 1,29 fois plus importante que les services 3AB, 3CD et Pédiatrie. Lors de l'analyse du nombre de pics d'accélération  $NP_3$ , aucune différence ne peut être établie entre les services UIRC et 3AB/3CD. Lors de la comparaison des services UIRC et Pédiatrie, l'UIRC présente 1,2 fois plus de pics d'accélération  $NP_3$ . Ces données s'expliquent par la longueur de la ligne de l'UIRC (186m) par rapport aux autres services 3AB, 3CD et Pédiatrie (respectivement 113, 105 et 72m), et par le fait qu'une partie de leurs lignes est en commun.

La question peut se poser lors de la comparaison des services UIRC et HDJ, ces 2 services possédant la même longueur de pneumatique, égale à 186m. La ligne pneumatique de l'UIRC montre une AUC 2,2 fois supérieure à celle de l'HDJ. Les nombres de pics d'accélération  $NP_3$ ,  $NP_5$  et  $NP_{10}$  sont jusqu'à 7,3 fois plus importants pour l'UIRC que l'HDJ. De plus, le nombre de pics d'accélération  $NP_{15}$  pour l'UIRC est en médiane de 8,5 (IQR = 7-10,2) alors que le service HDJ n'en présente que très peu. Cela peut s'expliquer par le fait que la ligne pneumatique de l'HDJ soit une ligne dédiée pour ce service, avec moins de sas de redirection, et donc moins de phases d'accélération et de décélération de la cartouche.

L'étude du type de réception n'a pas démontré d'importante diminution de la distribution de l'accélération ou des nombres de pics d'accélération car la réception de la cartouche s'effectue sur un temps très court, de l'ordre de 1 à 2 secondes, par rapport à l'entièreté du trajet. Il est à noter que les rampes de réception peuvent limiter un maximum le nombre de pics d'accélération  $NP_{10}$ .

Au sein d'un même établissement, il existe donc une hétérogénéité de l'intensité et du nombre de secousses subies en fonction de la ligne empruntée lors d'un transport pneumatique.

Selon ces données et étant la ligne pneumatique la plus longue, la ligne du service UIRC est caractérisée comme la ligne présentant des secousses plus intenses et plus nombreuses : celle-ci sera utilisée pour réaliser les études de stabilité.

d. Détermination du type de contenant le plus à risque

Lors des mesures avec la cartouche vide, l'accéléromètre était scotché à l'intérieur de la cartouche, reflétant les secousses subies celle-ci. L'AUC est 1,2 fois plus grande et les nombres de pics d'accélération NP<sub>3</sub> et NP<sub>5</sub> sont jusqu'à 1,4 et 1,5 fois plus importants que ceux mesurés pour les contenants.

Pour la seringue, aucune différence n'est remarquée lors de la comparaison de l'AUC à celle des différentes tailles de poches. La seringue présente 1,12 fois plus de pics d'accélération NP<sub>3</sub> par rapport aux poches. Pour le nombre de pics NP<sub>15</sub>, aucune différence n'est établie avec les différents volumes de poches. Cela peut s'expliquer par le fait que la seringue est plus légère et que celle-ci soit plus libre dans la cartouche, favorisant les secousses de forces inférieures à 15g.

Aucune différence en termes d'AUC et de nombres de pics d'accélération n'a été établie entre les différents volumes de poches testés : ce paramètre n'a pas d'impact sur l'intensité et le nombre de secousses.

Lors des études de stabilité, le choix du contenant pourrait donc se faire en fonction de la molécule étudiée et des pratiques du service.



## **II. Rédaction du cahier des charges d'une étude de stabilité**

### **1. Contexte**

La première partie de ce travail a permis d'établir, selon la littérature scientifique, la principale instabilité physique retrouvée pour les anticorps monoclonaux lors d'un stress mécanique : l'agrégation protéique. De plus, d'autres facteurs devant être pris en compte lors d'une étude de stabilité peuvent influencer les résultats, comme par exemple la présence d'air dans la poche, le solvant utilisé ou encore la composition du contenant.

La caractérisation quantitative du transport pneumatique a permis de déterminer la ligne la plus à risque de secousses, celle de l'UIRC, qui sera utilisée lors des études de stabilité. De la même manière, le transport manuporté par caisse étant le moins à risque de secousses, il sera utilisé comme point de comparaison pour les études futures. De plus, ce transport sera également utilisé lors du retour des poches à la CPC après le transport pneumatique.

### **2. Objectif**

L'objectif de cette seconde partie est de rédiger un cahier des charges d'une étude de stabilité pour un anticorps monoclonal à destination des industriels pharmaceutiques et universitaires.

### **3. Matériels et Méthodes**

Les techniques analytiques choisies font référence à la littérature scientifique, à la Pharmacopée Européenne (2), aux lignes directrices européennes pour les études pratiques de stabilité des médicaments anticancéreux (12), ainsi qu'au Guide méthodologie pour une étude de stabilité (36). Ces différentes techniques ont été synthétisées dans la première partie de ce mémoire.

#### 4. Résultat

Un cahier des charges, ci-après, pour l'étude de stabilité d'un anticorps monoclonal après transport pneumatique a été rédigé. Ce cahier des charges est générique et doit être complété pour chaque anticorps monoclonal selon les spécificités de ce dernier. Ce travail permettra de réaliser des études de stabilité d'anticorps monoclonaux, tout en confrontant les résultats aux données quantitatives relatives au stress mécanique du transport pneumatique.

**CAHIER DES CHARGES A DESTINATION DES INDUSTRIELS  
PHARMACEUTIQUES ET UNIVERSITAIRES POUR LA REALISATION D'UNE  
ETUDE DE STABILITE D'UN ANTICORPS MONOCLONAL APRES TRANSPORT  
PAR SYSTEME PNEUMATIQUE ET MANUPORTE**

### Contexte

Le Centre Oscar Lambret est un Centre de Lutte Contre le Cancer préparant et délivrant environ 39000 chimiothérapies par an, que ce soit des molécules anticancéreuses ou des anticorps monoclonaux. La préparation et la reconstitution des chimiothérapies et des immunothérapies s'effectuent au sein d'un service spécialisé de la pharmacie, appelé CPC pour centrale de production des chimiothérapies. Une fois reconstituées et préparées, les chimiothérapies et les immunothérapies sont acheminées dans le service via un transport pneumatique ou via un transport manuporté à l'aide d'une caisse ou d'un chariot de transport.

La question peut alors se poser quant à la stabilité des anticancéreux, dont les anticorps monoclonaux lors d'un transport pneumatique, ces derniers subissant de nombreuses agitations et secousses lors de ce mode de transport. Actuellement dans la littérature, quelques études scientifiques ont analysé l'impact d'un stress mécanique sur la stabilité des anticorps monoclonaux, mais aucune d'entre-elles n'avait préalablement caractérisé de façon quantitative son transport pneumatique.

### Objectifs

L'objectif principal est, grâce à ce cahier des charges, la réalisation d'une étude de stabilité sur l'anticorps monoclonal suivant : **X**. Le but est d'identifier l'impact du transport pneumatique et donc du stress mécanique sur cette stabilité.

Le second objectif est de comparer les résultats de la stabilité par transport pneumatique à celui d'un transport manuporté.

### Matériels & Méthodes

#### Conditions :

Les différentes méthodes analytiques qui sont utilisées pour cette étude de stabilité, ont été ou non démontrées comme indicatrices de stabilité pour les anticorps monoclonaux selon la littérature scientifique. De plus, ces analyses suivent également les recommandations du Consensus Européen pour la pratique d'études de stabilité sur les molécules anticancéreuses et du Guide méthodologique des études de stabilité des préparations.

Les études de stabilité sont réalisées sur le même lot de la spécialité choisie.

Troistypes de poches seront préparés en triplicata par la CPC :

- 3 poches qui emprunteront le transport pneumatique de la CPC au service (X P)
- 3 poches qui emprunteront le transport manuporté de la CPC au service (X M)
- 3 poches qui n'emprunteront aucun des 2 transports mais uniquement le chemin

jusqu'au site d'analyse (X A).

Les conditions de préparation et de conservation des poches avant analyses seront les mêmes que celles utilisées en pratique dans le service, suivant les recommandations de préparation et de conservation de la spécialité. Les conditions de conservation pour la spécialité X sont les suivantes : **à compléter avec température, temps de conservation, +/- abri lumière**. Un volume résiduel d'air de 5mL est conservé, identique à la pratique de service (permet d'éviter à la poche de se coller lors de l'administration).

### Déroulement du transport :

Grâce à une analyse préliminaire des différentes lignes du système pneumatique, la ligne la plus à risque de secousses a été déterminée. Celle-ci est la ligne du service UIRC, par laquelle la poche X P fera un aller simple. Une analyse entre les différents modes de transport manuporté a également été réalisée et celle-ci montre que le transport manuporté par caisse est le transport le moins à risque de perturbation. La poche X M sera donc transportée par caisse de transport dans le même service que le transport par pneumatique, c'est-à-dire le service UIRC. Le retour à la CPC des poches X P et X M sera réalisé par caisse de transport. Le transport jusqu'au lieu de réalisation des analyses devra limiter au maximum les secousses.

Les caractéristiques pour la ligne du pneumatique de l'UIRC sont les suivantes :

- Longueur : 186m
- Temps de trajet : 142s
- Vitesse moyenne : 3 à 4m/s
- Nombre de pics d'accélération pour des forces >3g : médiane=296 (IQR=291,8-309)
- Nombre de pics d'accélération pour des forces >15g : médiane=8,5 (IQR=7-10,2)
- Mode de réception : réceptacle

### Prélèvements :

Les poches seront acheminées directement sur le site où seront réalisées les différentes analyses. Chaque prélèvement sera réalisé en triplicata au niveau du bouchon bleu de la tubulure pour chaque poche et pour chaque méthode analytique.

### Techniques analytiques et résultats attendus :

Les techniques analytiques et les résultats attendus sont résumés dans le tableau de l'annexe 1. Ce tableau est à compléter avec les résultats obtenus et l'interprétation qui en découle.

La principale instabilité retrouvée après un stress mécanique étant une instabilité physique, et par soucis d'économie et de temps, les analyses démontrant la stabilité physique sont à réaliser en priorité et si possible au plus proche de l'établissement.

**Annexe 1 : Tableau résumant les techniques analytiques et les résultats attendus**

Anticorps monoclonal étudié :  
 Laboratoire réalisant l'étude de stabilité :  
 Nom du prélèvement :  
 Numéro du répliquat :

Type d'instabilité	Technique analytique	Objectif de la technique analytique	Résultats attendus et interprétation	Technique analytique réalisée (cocher la case)	Résultats obtenus et Interprétation (à compléter)
PHYSIQUE	Inspection visuelle	Mise en évidence de particules visibles insolubles	Présence ou absence de particules visibles insolubles Cf. tableau de la Pharmacopée Européenne		Résultats : Interprétation :
	Comptage part culaire	Mise en évidence de particules subvisibles insolubles	Détermination de l'indice d'agrégation AI AI <10 : absence d'agrégats visibles et subvisibles AI ≥10 : présence d'agrégats visibles et subvisibles		Résultats : Interprétation :
	Turbidimétrie	Mise en évidence d'agrégats visibles et subvisibles solubles	Détermination de la variation du ratio du pic de monomère et du pic des oligomères Présence ou absence de phénomène d'agrégation		Variation du ratio du pic de monomère : Variation du ratio du pic des oligomères (I-MMP) : Interprétation :
	Chromatographie d'exclusion stérique (HPLC-SEC) couplé à un détecteur UV-visible	Mise en évidence d'oligomères (HMWP) - phénomène d'agrégation	Détermination du polydispersity index pdi pdi ≤ 1,1 : répartition monodisperse pdi > 0,1 : répartition polydispense		pdi = Interprétation :
CHIMIQUE	Diffusion dynamique de la lumière (DLS)	Mise en évidence de particules et d'agrégats microniques et submicroniques solubles ou insolubles	Modification du pH si variation ≥ 0,5 unité de pH		Variation du pH = Interprétation :
	pHmétrie	Mesure du pH au cours du temps	Modification de l'osmolalité si variation ≥ 10mOsm/kg		Variation de l'osmolalité = Interprétation :
	Mesure de l'osmolalité	Mesure de l'osmolalité au cours du temps	Détermination de la variation de la répartition de chaque forme (courimétrie en % de l'AUC) Présence ou absence d'un phénomène de déamidation		Variation de l'AUC = Interprétation :

<b>CHIMIQUE</b>	<b>STRUCTURELLE</b>	Peptide mapping (HPLC couplé à un détecteur UV)	Etude de la structure primaire	Apparition majeure de pics considérée comme non acceptable	Résultats : Interprétation :
		Spectrométrie infra rouge	Etude de la structure secondaire	Détermination du décalage des minimas et maximas du nombre d'onde	Décalage des minimas et maximas = Interprétation :
<b>BIOLOGIQUE</b>	<b>ACTIVITE</b>	Spectrométrie UV	Etude de la structure tertiaire	Détermination du décalage des minimas et maximas du nombre d'onde	Décalage des minimas et maximas = Interprétation :
		Chromatographie d'exclusion stérique (HPLC SEC) couplé à un détecteur UV-visible	Mise en évidence de fragments (LMWP) : phénomène de fragmentation	Détermination de la variation du ratio du pic de monomère et du pic des fragments présence ou absence de phénomène de fragmentation	Variation du ratio du pic de monomère : Variation du ratio du pic des fragments (LMWP) : Interprétation :
		Technique immuno-enzymatique de type ELISA	Evaluation de l'action biologique	Fonction du kit ELISA utilisé	Résultats : Interprétation :
		Bioassays	Evaluation de l'action biologique	Fonction de l'anticorps monoclonal étudié et des normes du laboratoire spécialisé	Résultats : Interprétation :
Date de validation des résultats :					
Nom et Prénom de la personne validant les résultats :					
Signature :					

## **CONCLUSION**

L'utilisation du transport pneumatique pour l'acheminement des préparations permet un gain de temps non négligeable pour le patient, le temps de trajet étant divisé jusqu'à 2 par rapport à un transport manuporté, et ne nécessitant pas de ressources humaines supplémentaires. Cependant, le transport pneumatique peut entraîner un stress mécanique envers les anticorps monoclonaux, avec comme principale instabilité physique l'agrégation protéique. Les nombres de pics de secousses pour des forces supérieures à 3g (NP<sub>3</sub>), 5g (NP<sub>5</sub>) et 10g (NP<sub>10</sub>) peuvent être jusqu'à 140 fois plus importants pour le transport pneumatique comparé à un transport manuporté, faisant de celui-ci le transport le plus à risque de provoquer un stress mécanique, et donc des instabilités physiques.

A l'heure actuelle, les études évaluant la stabilité des anticorps monoclonaux après un transport pneumatique considèrent ce mode de transport comme une variable binaire qualitative, avec l'utilisation ou non de ce transport, sans le caractériser précisément. Ce travail montre pourtant qu'au sein d'un même établissement, il existe une hétérogénéité de l'intensité et du nombre de secousses subies en fonction de la ligne de pneumatique empruntée. Il faut donc en réalité étudier la stabilité des anticorps monoclonaux en fonction des accélérations et des chocs subis.

De plus, la rédaction d'un cahier des charges à destination des industriels pharmaceutiques et des universitaires permettra la réalisation d'étude de stabilité en lien avec l'utilisation de notre système pneumatique. Ce travail permettra par la suite la publication de données de stabilité corrélées à des données quantitatives de chocs et de secousses, tout en apportant aux autres centres une base méthodologique pour la caractérisation de leur pneumatique, en leur permettant de savoir si les données de stabilité sont extrapolables ou non pour leur pratique.



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Baillie C, Desplanques M, Delbey S, Sakji I, Feutry F. Innovation in the Transport of Cytotoxic Drugs by a Pneumatic Transport System. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 1 mars 2017;2(1):23-7.
2. Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. *European pharmacopoeia*. 2019.
3. LEEM. Les biomédicaments, une nouvelle génération de traitements [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/les-biomédicaments-une-nouvelle-generation-de-traitements>
4. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament : les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum\\_medicaments\\_biosimilaires\\_v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf)
5. European Medicines Agency. Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. 2019.
6. Broutin M, Watier H. Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomédicaments2.pdf>
7. CORDIS | European Commission. Le rôle de l'immunoglobuline D dans l'auto-immunité | ACIGDSLE Project | Results in brief | FP7 [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/article/id/91800-the-role-of-immunoglobulin-d-in-autoimmunity/fr>
8. ACTHERA. Type d'anticorps monoclonaux [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
9. Diallo BK, Riffard C, Gouge KL, Teillaud JL. Les anticorps monoclonaux - L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):926-36.
10. Zambrowski JJ. Mise en perspective des anticorps thérapeutiques dans le coût de la santé. *médecine/sciences*. déc 2019;35(12):1194-5.
11. Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, Reichert JM. Antibodies to watch in 2022. *mAbs*. 31 déc 2022;14(1):2014296.
12. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference. *Ann Pharm Fr*. 1 juill 2011;69(4):221-31.
13. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *J Pharm Sci*. 1 janv 2020;109(1):169-90.
14. Manache L, Dulieu C, Boussif O. Anticorps thérapeutiques - Importance de la galénique pour l'efficacité et la sécurité. *médecine/sciences*. 1 déc 2009;25(12):1063-9.
15. Daugherty AL, Mrsny RJ. Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 7 août 2006;58(5):686-706.
16. Ravuluri S, Bansal R, Chhabra N, Rathore AS. Kinetics and Characterization of Non-enzymatic Fragmentation of Monoclonal Antibody Therapeutics. *Pharm Res*. juill 2018;35(7):142.

17. Mahler HC, Friess W, Grauschopf U, Kiese S. Protein aggregation: Pathways, induction factors and analysis. *J Pharm Sci.* sept 2009;98(9):2909-34.
18. Wang W. Protein aggregation and its inhibition in biopharmaceutics. *Int J Pharm.* janv 2005;289(1-2):1-30.
19. Joubert MK, Luo Q, Nashed-Samuel Y, Wypych J, Narhi LO. Classification and Characterization of Therapeutic Antibody Aggregates. *J Biol Chem.* 15 juill 2011;286(28):25118-33.
20. Hollowell P, Li Z, Hu X, Ruane S, Kalonia C, van der Walle CF, et al. Recent Advances in Studying Interfacial Adsorption of Bioengineered Monoclonal Antibodies. *Molecules.* 28 avr 2020;25(9):2047.
21. Ward LG, Heckman MG, Warren AI, Tran K. Dosing Accuracy of Insulin Aspart FlexPens After Transport Through the Pneumatic Tube System. *Hosp Pharm.* janv 2013;48(1):33-8.
22. Wong B, Mopera D, Bergstrom E. Effect of Pneumatic Tubing on Regular Insulin Concentration. 2016 [cité 12 mars 2022]; Disponible sur: <https://repository.arizona.edu/handle/10150/613970>
23. Vieillard V, Ramssamy A, Rilcy K, Bellanger A, Astier A, Paul M. Pneumatic conveying systems and physical stability of monoclonal antibodies: example of Cetuximab. 2013; EMSO.
24. Vieillard V, Rilcy K, Magneux C, Bellanger A, Astier A, Paul M. Pneumatic conveying systems and physical stability of monoclonal antibodies: Example of rituximab. 2014; ECOP.
25. Vieillard V, Bechrouri M, Nicolson O, Bellanger A, Astier A, Paul M. Pneumatic conveying systems and physical stability of monoclonal antibodies: the example of trastuzumab. 2014; ECOP.
26. Camuffo L, Selmin F, Vasile F, Rivano M, Piccoli M, Mangoni G, et al. Stability of compounded nivolumab solution after pneumatic system transportation. 2019; EAHP.
27. Chennell P, Tokhadzé N, Sautou V. Does transport through a pneumatic tube network affect the physicochemical stability of ready-to use infliximab bags ? [Internet]. [cité 13 mars 2022]. 2020; GERPAC. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/does-transport-through-a-pneumatic-tube-network-affect-the-physicochemical-stability-of-ready-to-use-infliximab-bags>
28. Linkuvienė V, Ross EL, Crawford L, Weiser SE, Man D, Kay S, et al. Effects of Transportation of IV Bags Containing Protein Formulations Via Hospital Pneumatic Tube System: Particle Characterization by Multiple Methods. *J Pharm Sci.* janv 2022;S0022354922000260.
29. Peak A. Delivering medications via a pneumatic tube system. *Am J Health Syst Pharm.* 15 juill 2002;59(14):1376-1376.
30. Wang P, Nguyen L. Update to delivering medications via a pneumatic tube system. *Am J Health Syst Pharm.* 1 oct 2017;74(19):1521-2.
31. Lahlou A, Blanchet B, Carvalho M, Paul M, Astier A. Mechanically-induced aggregation of the monoclonal antibody cetuximab. *Ann Pharm Fr.* sept 2009;67(5):340-52.

32. Sreenivasan S, Jiskoot W, Rathore AS. Rapid aggregation of therapeutic monoclonal antibodies by bubbling induced air/liquid interfacial and agitation stress at different conditions. *Eur J Pharm Biopharm.* nov 2021;168:97-109.
33. Snell JR, Monticello CR, Her C, Ross EL, Frazer-Abel AA, Carpenter JF, et al. DEHP Nanodroplets Leached From Polyvinyl Chloride IV Bags Promote Aggregation of IVIG and Activate Complement in Human Serum. *J Pharm Sci.* 1 janv 2020;109(1):429-42.
34. Maa YF, Hsu CC. Effect of high shear on proteins. *Biotechnol Bioeng.* 1996;51(4):458-65.
35. Duerkop M, Berger E, Dürauer A, Jungbauer A. Impact of Cavitation, High Shear Stress and Air/Liquid Interfaces on Protein Aggregation. *Biotechnol J.* 2018;13(7):1800062.
36. Sautou V et al. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. 2013; SFPC-GERPAC
37. ICH Q5C : Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products [Internet]. [cité 30 juin 2022]. 1996;9. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products_en.pdf)
38. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products [Internet]. [cité 30 juin 2022]. 2006;17. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-6-b-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf)
39. Katayama Derrick S, Nayar R, Chou DK, Campos J, Cooper J, Vander Velde DG, et al. Solution behavior of a novel type 1 interferon, interferon- $\tau$ . *J Pharm Sci.* déc 2005;94(12):2703-15.
40. Le Guyader G, Vieillard V, Mouraud S, Do B, Marabelle A, Paul M. Stability of nivolumab in its original vials after opening and handing in normal saline bag for intravenous infusion. *Eur J Cancer.* août 2020;135:192-202.
41. Brégaïnt T, Le Guyader G, Paul M, Vieillard V. Etude de la stabilité d'un biosimilaire du Rituximab. 2020; GERPAC
42. Tokhadze N, Chennell P, Le Basle Y, Sautou V. Stability of infliximab solutions in different temperature and dilution conditions. *J Pharm Biomed Anal.* févr 2018;150:386-95.
43. Mainard M, Jacob D. Comprendre. La mesure de taille de nanoparticules par diffusion dynamique de la lumière. *Photoniques.* sept 2016;(83):40-4.
44. Wang Y. What is Peptide Mapping? [Internet]. *Rapid Novor.* 2021 [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.rapidnovor.com/what-is-peptide-mapping/>
45. Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm.* oct 2012;436(1-2):282-90.
46. Franks CE, Krekeler JA, Gronowski AM, Farnsworth CW. A Comparison of Four 3-Axis-Accelerometers for Monitoring Hospital Pneumatic Tube Systems. *J Appl Lab Med.* 1 nov 2020;5(6):1345-50.
47. Farnsworth CW, Webber DM, Krekeler JA, Budelier MM, Bartlett NL, Gronowski AM. Parameters for Validating a Hospital Pneumatic Tube System. *Clin Chem.* 1 mai 2019;65(5):694-702.

48. Streichert T, Otto B, Schnabel C, Nordholt G, Haddad M, Maric M, et al. Determination of Hemolysis Thresholds by the Use of Data Loggers in Pneumatic Tube Systems. Clin Chem. 1 oct 2011;57(10):1390-7.

**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DES DE PHARMACIE HOSPITALIERE  
DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ...BARREAU Pauline..... INE : 0905059828M

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16/09/2022 à 16h00 Amphithéâtre ou salle : ...CURIE.....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



**Avis du directeur de thèse**

Nom : FEUTRY.....

Prénom : Fredéric.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 11/07/22

Signature :




**Avis du président du jury**

Nom : ...O. DOU.....

Prénom : Pascal.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 02/09/22

Signature :



**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 09/09/2022

Le Doyen



D. ALLORGE



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom :** BARREAU  
**Prénom :** Pauline

**Titre de la thèse :** Impact du transport pneumatique sur la stabilité des anticorps monoclonaux : évaluation du stress mécanique *in situ* et rédaction du cahier des charges d'une étude de stabilité

**Mots-clés :** Anticorps monoclonal ; Transport pneumatique ; Transport manuporté ; Stress mécanique ; Etude de stabilité ; Cahier des charges ; Techniques analytiques

---

**Résumé :**

Contexte : Dans la littérature scientifique, les études de stabilité des anticorps monoclonaux après transport pneumatique ne détaillent pas de façon quantitative le système de transport utilisé (intensité et nombre de pics de secousses), entraînant une difficulté d'extrapolation des résultats.

Objectifs : Le but de ce travail est la caractérisation quantitative du système pneumatique du Centre Oscar Lambret de Lille, la détermination de la ligne la plus à risque de secousses et de ce fait de stress mécanique, et la comparaison de ce mode de transport à un transport manuporté. Ces paramètres seront ensuite pris en compte lors de la rédaction du cahier des charges pour une étude de stabilité à visée des industriels pharmaceutiques et des universitaires.

Matériels et méthodes : Pour caractériser le transport pneumatique et le transport manuporté par caisse et par chariot, un accéléromètre est utilisé, fixé à quatre types de contenants (poches ou seringue). Les mesures sont réalisées en triplicata pour chaque contenant (n=4) et chaque service (n=5). Pour chaque mesure, l'AUC de la distribution de l'accélération et le nombre de pics d'accélération sont calculés, et des tests non paramétriques de type Wilcoxon-Mann-Whitney bilatéraux sont utilisés pour tester la significativité au seuil de 5%. Pour la rédaction du cahier des charges, les différents types d'instabilités et les techniques analytiques à mettre en place ont été déterminés grâce à la littérature.

Résultats : Les nombres de pics pour des forces supérieures à 3g, 5g et 10g sont de 9 à 140 fois plus importants pour le transport pneumatique. Ce mode de transport est également le seul présentant des pics d'accélération de forces supérieures à 15g, faisant de celui-ci le transport le plus à risque de stress mécanique, et donc d'instabilités physiques. La ligne la plus à risque est celle de l'UIRC, et aucune différence n'a pu être établie en fonction du type de contenant. Grâce à ces résultats, un cahier des charges d'une étude de stabilité type a ainsi pu être rédigé.

Conclusion : Ce mémoire permet de comprendre les différents stress mécaniques subis par les anticorps monoclonaux lors de leur transport, de pouvoir mettre en place les techniques analytiques adéquates, et d'apporter une aide à la caractérisation quantitative d'un transport pneumatique.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pascal ODOU, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY, Pharmacien, Praticien spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret Lille

**Assesseurs :** - Monsieur le Docteur Aurélien MARY, Pharmacien, Maître de Conférence – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

- Madame le Docteur Michèle VASSEUR, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille