

**UNIVERSITÉ DE LIMOGES**

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

ANNÉE 2010

THESE N°

**COMMENT L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE  
PEUT-ELLE METTRE EN PLACE UNE STRATÉGIE DE  
QUALIFICATION DU TRANSPORT POUR MAÎTRISER  
LA CHAÎNE DU FROID ET GARANTIR LA QUALITÉ  
DES MÉDICAMENTS ? EXEMPLE DES VACCINS.**

**THESE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Présentée et soutenue publiquement*

*Le vendredi 19 novembre 2010*

Par

**Cécile TARRADE**

Née le 29 octobre 1986, à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CARDOT Philippe, Professeur des Universités

PRESIDENT

Madame FAGNERE Catherine, Maître de Conférences des Universités

DIRECTEUR

Madame DREYFUSS Marie-Françoise, Maître de Conférences des Universités

JUGE

Monsieur DELY Franck, Coordinateur de validation, sanofi pasteur

JUGE

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## FACULTÉ DE PHARMACIE

### DOYEN DE LA FACULTÉ

Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

### 1<sup>er</sup> VICE-DOYEN

Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

### 2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN

Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOUT** Jean Louis

BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE – CRYPTOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACOTECHNIE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACOTECHNIE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

**DESMOULIERE** Alexis

PHYSIOLOGIE

**DREYFUSS** Gilles

MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE

**LOUDART** Nicole

PHARMACOLOGIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**ROGEZ** Sylvie

MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**BASLY** Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE

**BATTU** Serge

CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE

**BEAUBRUN GIRY** Karine

PHARMACOTECHNIE

**BILLET** Fabrice

PHYSIOLOGIE

**CALLISTE** Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES, INFORMATIQUE

<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE ET PARASITOLOGIE
<b>DELABASSE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOFTI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE – PARASITOLOGIE - IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOPHYSIQUE - BIOMATHEMATIQUES- INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE – BIOMATHEMATIQUES- INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE - BIOMATHEMATIQUES- INFORMATIQUE

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE - BROMATOLOGIE
---------------------------------	----------------------------------

**PROFESSEUR CERFITIE**

<b>MARBOUTY</b> Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

## ***Remerciements***

***A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Philippe CARDOT,***

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury.  
Je vous remercie de m'avoir permis d'intégrer la filière industrie de cette université.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

***Au Directeur de cette thèse, Madame Catherine FAGNERE, Maître de conférences des Universités,***

*Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.  
Vos conseils et suggestions m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.  
Veuillez croire à mes sincères remerciements.*

***A Madame Marie-Françoise DREYFUSS,***

*Merci d'avoir accepté de bien vouloir prendre part à mon jury de thèse.  
Pour votre sens du professionnalisme, votre rigueur et la pédagogie de votre enseignement,  
soyez assurée de toute ma sympathie et de ma sincère gratitude.*

***A Monsieur Franck DELY,***

*Merci d'avoir accepté de bien vouloir être membre de ce jury.*

*Merci également pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis d'intégrer cette société pour  
vivre une véritable expérience professionnelle.*

*Ta disponibilité et tes conseils m'ont été très précieux tout au long de cette mission.*

*Trouve ici le témoignage de tout mon respect et de ma profonde gratitude.*

***A Monsieur ROMAIN Patrice, Directeur Adjoint du pôle Validation de sanofi pasteur***

*Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie au sein de votre service et de  
m'avoir permis de bénéficier de cette expérience très enrichissante.*

*Je remercie également mes collègues de bureau ainsi que toutes les personnes  
de sanofi pasteur que j'ai rencontrées pendant ces quelques mois  
et qui m'ont consacré un peu de leur temps.*

***A mes parents,***

*Pour m'avoir permis d'en arriver là aujourd'hui,  
Pour m'avoir accompagnée et soutenue pendant ces longues années d'études.  
Pour tous vos sacrifices, notamment pendant le rush des révisions...  
Merci pour votre profonde gentillesse, votre dévouement et votre patience.*

***A mon frère,***

*Pour ton aide (surtout en mathématiques !) et ton soutien précieux.  
Merci infiniment pour ta grande gentillesse et ta générosité.*

***A ma grand-mère, ça y est mamie ! J'ai fini !***

***A Claire et Aurélie,***

*Mes deux meilleures rencontres au cours de cette longue épopée universitaire.  
Beaucoup de souvenirs de merveilleux moments d'amitié, des soirées pharma inoubliables...  
Je sais que je pourrai toujours compter sur vous malgré l'éloignement...*

***A Julie, en souvenir des comptes-rendus de TP... Pour ton humour et ces crises de fous rires ! Notre mot d'ordre : « Relax !!! »***

***Aux P5 industrie, en souvenir de ces nombreuses heures d'expériences en chimie...***

*Je vous souhaite à tous une très belle carrière.*

***A tous les IPILIENS, que je n'oublierai pas. Un clin d'œil particulier aux Toupies avec lesquelles j'ai passé des moments formidables et d'excellentes soirées...***

*Bon courage à tous !*

*Une mention particulière aux deux « dinos » !!! Pour cette nouvelle amitié.*

*Merci pour tous les bons moments qui ont enchantés ces quelques mois !*

# **SOMMAIRE**

**INTRODUCTION**

**PREMIERE PARTIE : LES CONTRAINTES RELATIVES AUX  
EXPÉDITIONS**

**DEUXIEME PARTIE : DÉMARCHE POUR LA MISE EN  
PLACE D'UNE MÉTHODOLOGIE DE QUALIFICATION DU  
TRANSPORT**

**TROISIEME PARTIE : LA STRATÉGIE DE QUALIFICATION  
DES PROCESSUS DE TRANSPORT**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**ANNEXES**

**TABLE DES MATIERES**

**SERMENT DE GALIEN**

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Correspondance entre les classifications US FED STD 209E et ISO des zones de production.....	15
Tableau 2 : Classification des matières dangereuses (selon la réglementation IATA) .....	24
Tableau 3 : Description des phases de QO et QP selon la PDA.....	26
Tableau 4 : WHO classification and temperature criteria for international shipment of vaccines (24).....	32
Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'externalisation de la logistique de distribution (source Xerfi) (13) .....	37
Tableau 6 : Exemple de variabilité des températures de conservation des produits à différents stades .....	52
Tableau 7 : Exemples de conditionnements secondaires .....	53
Tableau 8 : Exemples de matériaux de conditionnement primaire .....	53
Tableau 9 : Description des conditions d'études de stabilité pour des produits réfrigérés devant être conservés à +5°C +/- 3°C (15) .....	55
Tableau 10 : Description des conditions d'études de stabilité pour des produits congelés devant être conservés à -20°C +/- 5°C (15).....	56
Tableau 11 : Exemple de durées de trajets exécutés par sanofi pasteur partant du site de Marcy l'Etoile (MLE) .....	57
Tableau 12 : Exemple de responsabilités du service qualité dans le cadre de la qualification des transports (référence interne) .....	69
Tableau 13 : Valeurs moyennes de conductibilité thermique ( $\lambda$ ) pour différents matériaux ...	81

## Liste des figures

Figure 1 : Aperçu d'un habillage de zone B .....	16
Figure 2 : Aperçu d'un habillage de zone C .....	16
Figure 3 : Présentation des principales étapes de la première partie de la fabrication des vaccins (référence interne).....	17
Figure 4 : Présentation des principales étapes de la deuxième partie de la fabrication des vaccins (référence interne).....	18
Figure 5 : Diminution de l'efficacité du vaccin après plusieurs cycles de congélation (28) ....	19
Figure 6 : Illustration globale de la fabrication industrielle des vaccins (d'après J-F. SALUZZO) (référence interne) .....	20
Figure 7 : Exemple de chargement minimal.....	26
Figure 8 : Exemple de chargement maximal .....	26
Figure 9 : Organisation générale possible entre les sites d'un groupe et la sous-traitance .....	37
Figure 10 : Illustration des termes "risque patient " et "risque industriel" .....	38
Figure 11 : Aperçu des différences de température en France seulement .....	40
Figure 12 : Présentation du sujet par le SWOT, outil de diagnostic stratégique.....	45
Figure 13 : Schématisation du processus.....	46
Figure 14 : Illustration des différents secteurs d'activités susceptibles de donner des informations sur le transport des produits. ....	49
Figure 15 : Cartographie du flux pouvant être subi par un vaccin du stade PFV au stade PFC.....	49
Figure 16 : Cartographie du flux inter-bâtiments d'un produit du stade "souche" à PFV .....	50
Figure 17 : Exemple de conditionnement primaire : flacon .....	54
Figure 18 : Exemple de conditionnement secondaire : étui.....	54
Figure 19 : Exemple de conditionnement tertiaire : "boîte groupe" .....	54
Figure 20 : Mode opératoire du colisage d'un flacon de 10L contenant du produit vrac .....	60
Figure 21 : Vue intérieure du colis .....	61
Figure 22 : Insertion de l'emballage dans la caisse isotherme.....	61
Figure 23 : Illustration du maintien de la température du produit par le véhicule .....	62
Figure 24 : exemple de formalisation de l'EDL à travers un fichier Excel .....	65

Figure 25 : Identification de l'entité la plus pertinente pour effectuer le maintien de l'EDL à travers les deux cas possibles : création d'un nouveau flux et modification d'un flux existant.....	66
Figure 26 : Exemple de constitution du groupe de travail (à adapter selon l'organisation de l'entreprise) .....	68
Figure 27 : Exemple de discussion possible pour les rôles et responsabilités.....	70
Figure 28 : Schématisation de l'essai d'isothermie pour la mesure du coefficient global de transmission thermique K des caisses de véhicules frigorifiques (d'après le Cemagref) (8) ..	75
Figure 29 : Exemple d'organisation pour la mise en place d'un transport frigorifique .....	80
Figure 30 : Illustration du cycle de vie de l'enregistreur de température .....	83
Figure 31 : Schématisation des entités et annexes constitutives pour le traitement des informations données par les enregistreurs de température réutilisables .....	84
Figure 32 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes inférieurs ou égaux à 2 m <sup>3</sup> (6).....	88
Figure 33 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes supérieurs à 2 m <sup>3</sup> et inférieurs ou égaux à 20 m <sup>3</sup> (6) .....	88
Figure 34 : Exemple d'emballage utilisant de la carboglace pour produits devant être conservés à température ≤ -20°C.....	92
Figure 35 : Exemple d'emballage utilisant des icepacks pour produits devant être conservés à température 5°C +/- 3°C.....	92

# INTRODUCTION

Ce travail de thèse a été effectué dans le cadre de mon stage de fin d'études pharmaceutiques et de Master 2 « Ingénierie pour la Santé et le Médicament ». Il a été réalisé au sein du laboratoire pharmaceutique sanofi pasteur, division vaccin du groupe sanofi-aventis. Mon poste était rattaché au service qualité validation.

Les vaccins permettent aujourd'hui de sauver plus de 2,5 millions de vie par an à travers le monde. Destinés à être injectés à des sujets sains dont le degré d'acceptation des effets indésirables est encore plus restreint que chez les malades, ces médicaments doivent répondre aux exigences les plus strictes. Il est indispensable que les industries pharmaceutiques s'engagent à fournir des médicaments de très haute qualité via des systèmes de production et de logistique maîtrisés. Cela relève de l'éthique et du Code de déontologie du pharmacien. De plus, les investissements considérables pour produire dans des conditions stériles draconiennes ne permettent pas d'alléger les contraintes au stade de l'expédition<sup>1</sup>.

Dans ce contexte, les industriels décident peu à peu de mettre en place un procédé de qualification des transports pour assurer la qualité des produits thermosensibles jusqu'aux clients à travers la maîtrise de la chaîne du froid. L'aspect transverse du processus de transport va considérablement compliquer sa gestion. La notion de « supply chain management » est née il y a quelques années et est devenue une priorité pour les entreprises. Son optimisation porte sur l'ensemble des maillons de la chaîne logistique (achats, gestion des stocks, approvisionnement,...) mais aussi sur le respect de la qualité du service. Parfois, l'organisation des sociétés fait que le cycle de fabrication va se dérouler sur différents sites de production. Ceci amène obligatoirement à réfléchir non seulement sur les produits conditionnés mais aussi sur les autres stades de fabrication. Chacun pourra être entreposé et transporté dans des conditions de température particulières pour ne pas ni altérer leur innocuité ni leur efficacité.

---

<sup>1</sup> Tout au long de cette thèse, les termes « expéditions » et « transports » ont la même signification. Ils désignent les transferts de produits d'un site à un autre.

Dans une première partie, nous rappellerons brièvement les principes généraux de la fabrication industrielle des vaccins, traduisant l'extrême fragilité de ces médicaments. Nous nous intéresserons ainsi aux multiples contraintes qui interviennent dans le transport de ces produits. Les nombreux facteurs qui entrent en jeu compliquent la maîtrise de la chaîne du froid. En effet, nous verrons que les principes de qualification et validation qui s'appliquent habituellement aux équipements et procédés industriels ne pourront pas être strictement applicables à la distribution ; les paramètres variables étant trop nombreux.

Dans un second temps, je proposerai une méthodologie afin de guider les industriels à établir les pré-requis dans la mise en place de la qualification des transports réfrigérés. Elle se traduit par la construction d'un état des lieux des pratiques et modalités de transport mises en œuvre dans l'entreprise. Nous montrerons par quel moyen on peut la formaliser via un outil commode et exploitable.

Puis, dans une troisième partie, nous développerons une stratégie de qualification en identifiant et en développant chacune des étapes. Celle-ci pourra donner lieu à une méthodologie globale.

**PREMIERE PARTIE :**  
**LES CONTRAINTES RELATIVES AUX**  
**EXPÉDITIONS**

Les industriels doivent se rendre compte de la nécessité de planifier leur stratégie de qualification. En effet, le transport de vaccins induit trois notions essentielles : la stérilité, le maintien en température du produit mais aussi l'intégrité du contenant. Si l'entreprise a les ressources et peut assumer la charge de travail qui incombe à ces trois axes, l'idéal est de les traiter en même temps. Dans le cas contraire, la stérilité du produit et l'intégrité des contenants peuvent être étudiés à part, c'est ce que nous avons choisi de faire.

Les transports représentent un large domaine. Ils comprennent le fret aérien, maritime, ferroviaire et routier. Le thème abordé lors de cette thèse concerne la maîtrise de la chaîne du froid dans les transports routiers.

Nous verrons que le transport est soumis à des réglementations mais aussi à de nombreuses contraintes organisationnelles et variabilités environnementales.

# I. Rappel sur la fabrication des vaccins

Selon l'article R.4235-68 du Code de la Santé Publique, « *le pharmacien responsable [...] doit veiller au respect de l'éthique professionnelle [...]* ». Les vaccins constituent un véritable enjeu de santé publique. Depuis une quinzaine d'années, l'évolution du marché est considérable, conséquence à la fois de l'augmentation des besoins mondiaux mais aussi du développement de nouvelles technologies. La biologie moléculaire et la génomique permettent de fabriquer de nouveaux types de vaccins mais aussi des vaccins contre de nouveaux microbes, de nouvelles pathologies. La production connaît une croissance fulgurante. Les industriels doivent être capables de répondre à la demande en respectant un cycle de fabrication reflétant l'excellence de la qualité, de la production à l'administration.

Le principe de la vaccination repose sur le fait que plus le système immunitaire reconnaît l'agent étranger à l'organisme, plus il est apte à le combattre. La production des vaccins est réalisée dans des conditions très drastiques, à tous les instants. Elle est mise en œuvre sous atmosphère contrôlée et dans des conditions d'asepsie absolue. La stérilité de l'eau, des fluides et de l'air ambiant fait l'objet d'une surveillance permanente. Le personnel est muni de vêtement de protection (Figure 1 et Figure 2) et le niveau de confinement des zones de production devient de plus en plus élevé selon que l'on passe d'une classe D à une classe A (selon la norme US FED STD 209E) ou ISO 1 à ISO 9 (selon la norme ISO 14644-1) (Annexe 2), (Tableau 1).

**Tableau 1 : Correspondance entre les classifications US FED STD 209E et ISO des zones de production**

<b>209 E</b>	<b>ISO</b>
A	5
B	7
C	8
D	aucun équivalent ISO

Plus l'on s'approche des étapes finales de production, plus les conditions d'asepsie sont importantes.



**Figure 1 : Aperçu d'un  
habillage de zone B**



**Figure 2 : Aperçu d'un  
habillage de zone C**

La fabrication des vaccins (Figures 3 et 4) est une succession d'étapes extrêmement rigoureuses et maîtrisées du début à la fin du cycle. Cela comprend la qualité des matières premières, des équipements, des procédés de fabrication et, bien sûr, des produits finis.

Plus de 70 % du temps nécessaire à l'élaboration du médicament est exclusivement consacré à ces vérifications. Chacune des étapes de fabrication est caractérisée par des analyses de contrôle qualité (sur les matières premières, les lots de semences, les cultures, les récoltes, la purification et l'inactivation). Des tests de pureté, d'efficacité et de sécurité microbiologique sont réalisés sur chaque lot de vaccin. Si un lot ne répond pas aux critères de qualité, il ne sera pas distribué. En ce qui concerne les produits finis, des échantillons de chaque lot sont obligatoirement envoyés aux Autorités de santé. Là, ils subissent une autre série de tests.

Le temps de production d'un vaccin est considérable : six mois (exemple du vaccin contre la grippe) à 22 mois (exemple du vaccin contre la polio).

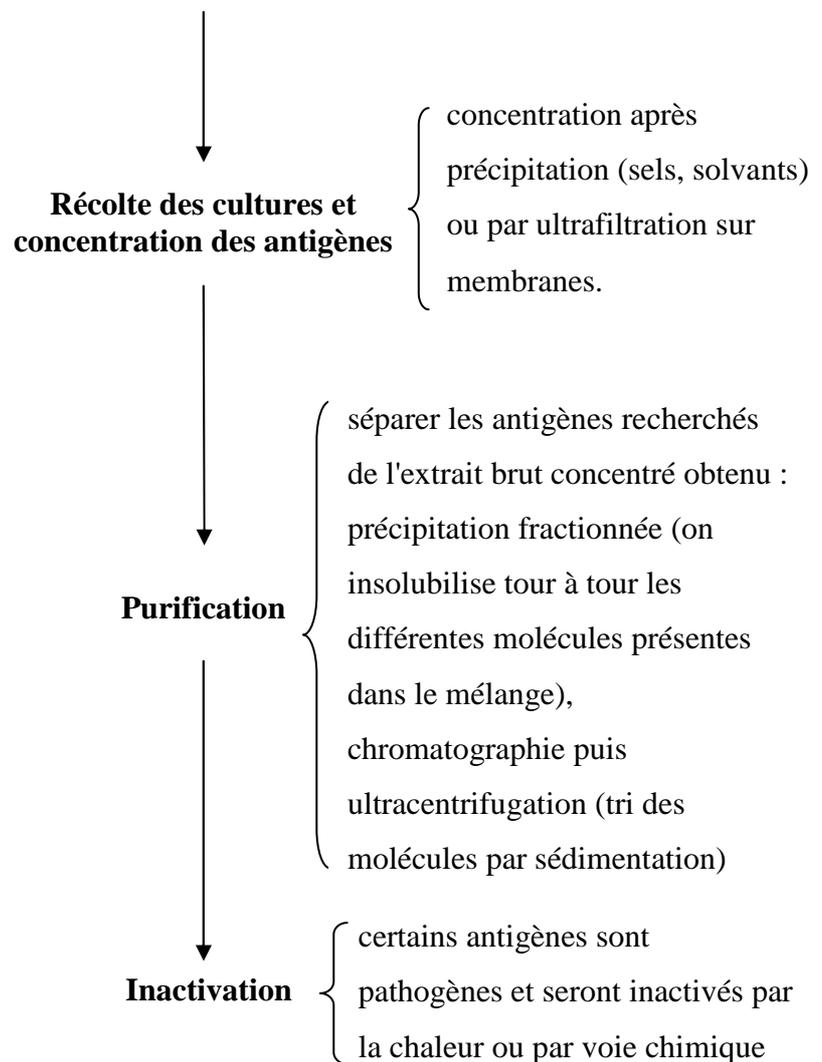
**Pré-culture des bactéries dans de petits fermenteurs (quelques dizaines de litres)**

↓ phase de croissance (avec maîtrise des paramètres de culture)

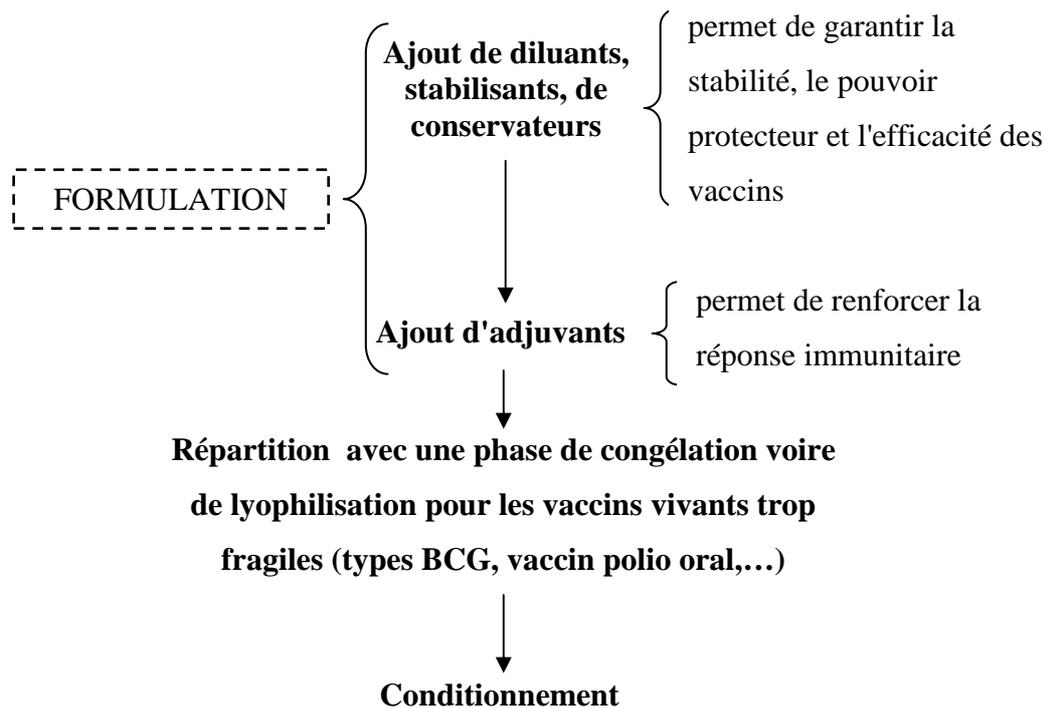
**Culture des bactéries par fermentation (quelques centaines à quelques milliers de litres)**

prolifération (quelques millimètres cubes de substance biologique permettent de produire des millions de doses de vaccins) : phase de croissance et phase d'expression des gènes

Les bactéries prolifèrent seules, dans un milieu propice à leur développement (contenant tous les éléments nutritifs nécessaires à leur croissance). Les virus, eux, ont besoin de cellules vivantes. Ces cellules d'origine animales sont préalablement cultivées en très grandes quantités. Les virus sont ensuite introduits dans le milieu, peuvent les infecter et se multiplier.



**Figure 3 : Présentation des principales étapes de la première partie de la fabrication des vaccins (référence interne)**

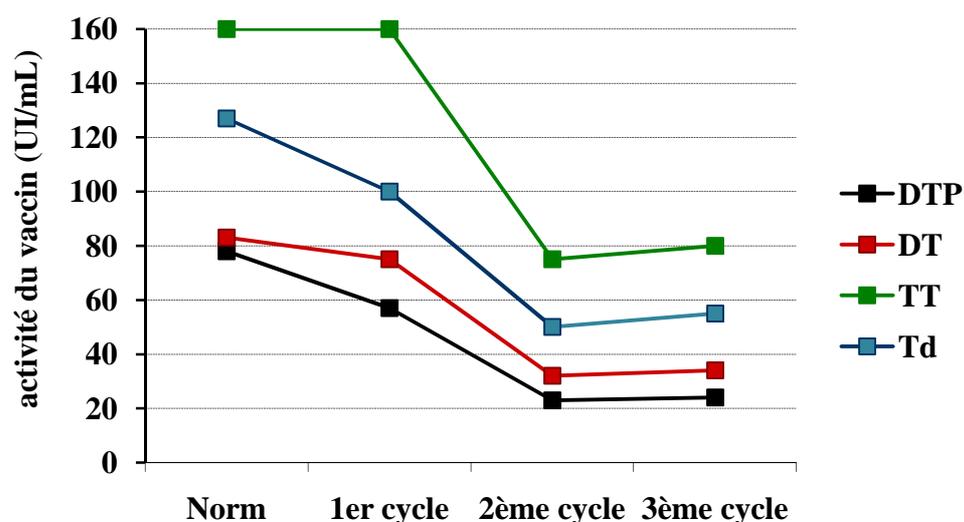


**Figure 4 : Présentation des principales étapes de la deuxième partie de la fabrication des vaccins (référence interne)**

La première partie de la fabrication est biologique et biochimique, elle délivre l'antigène concentré, purifié et inerte, c'est la valence antigénique, principe actif des vaccins. Un seul vaccin peut avoir six antigènes différents. Il confère alors une protection contre six maladies, on dit qu'il est "hexavalent". Par exemple, il existe un médicament antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux-antipolyomyélique-antihépatite B.

La seconde partie de la fabrication est plus proprement pharmaceutique, elle mélange les antigènes entre eux, construit la formulation finale, pour obtenir une dose stabilisée, standardisée, stérile, dans son contenu final, conditionné et prêt à l'emploi.

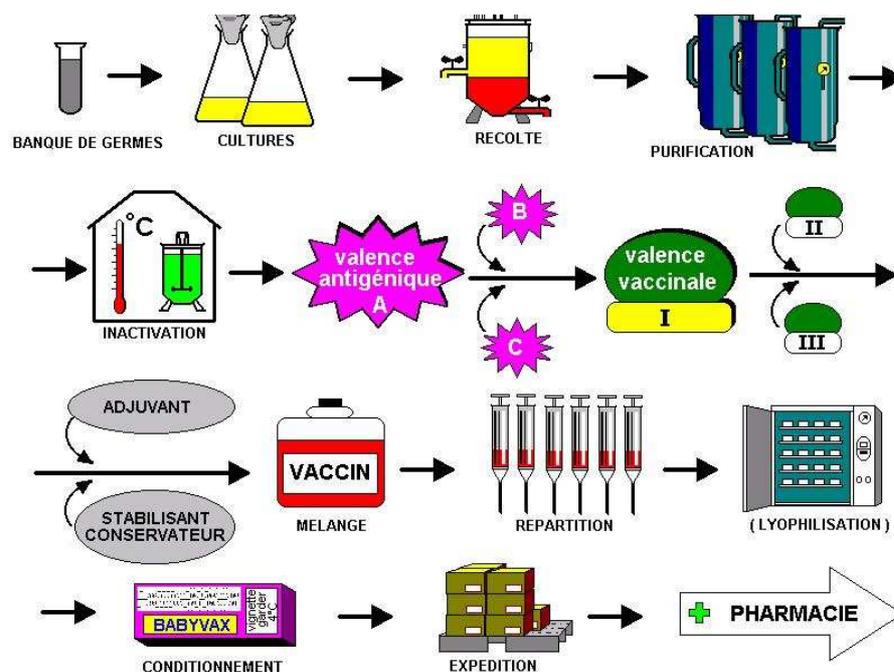
De l'étape de répartition (en seringue ou en flacon) jusqu'à l'administration au client, le respect de la chaîne du froid est primordial. Une étude menée sur plusieurs vaccins par le Serum Institute of India pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Figure 5) montre que ces médicaments perdent leur efficacité de façon irréversible après exposition à des températures inadéquates. Ce qui traduit l'extrême fragilité de ces substances biologiques.



**Figure 5 : Diminution de l'efficacité du vaccin après plusieurs cycles de congélation (28)**

On voit que l'activité est diminuée d'au moins 60 UI/mL après trois cycles de congélation. La protection contre les maladies sera garantie en maintenant les produits finis entre +2°C et +8°C. Les chambres froides, les réfrigérateurs, les emballages isothermes et les véhicules réfrigérés sont les moyens de conservation utilisés durant les étapes de stockage et de transport.

Les expéditions sont toutes soumises à des contrôles de température afin que la moindre variation soit immédiatement signalée. Nous insistons ici sur le fait que les contrôles sont tellement drastiques sur l'ensemble de la chaîne de production des vaccins (Figure 6) qu'il est indispensable de garder ce niveau d'exigences lors des expéditions. La chaîne du froid est vraiment une caractéristique propre aux vaccins. Elle doit s'appliquer partout : chez le fabricant, dans les expéditions, dans les entrepôts, avant la vaccination.



**Figure 6 : Illustration globale de la fabrication industrielle des vaccins (d'après J-F. SALUZZO<sup>2</sup>) (référence interne)**

La connaissance des phases de la production des médicaments tels que les vaccins ainsi que l'environnement qualité qui les caractérise permet de prendre conscience de leur très haute valeur ajoutée.

<sup>2</sup> J-F. SALUZZO est un expert virologue chez sanofi pasteur.

## II. Règlements et recommandations

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui le secteur qui doit se soumettre à un des réseaux de lois les plus stricts. En une dizaine d'années, l'évolution de la réglementation a été très soutenue. Les exigences de plus en plus pointues ont renforcé les contraintes en termes de qualité et de sécurité pharmaceutique. Les outils de maîtrise de la qualité tels que les analyses de risques, les processus de qualification et de validation sont devenus incontournables.

Le monde de l'industrie pharmaceutique évolue sans cesse autour des « Bonnes Pratiques » qui sont les fondements de l'assurance qualité. Elles sont déclinées pour les 3 phases majeures de la vie du médicament : Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ; Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) disponibles en France mais aussi aux Etats-Unis.

### 2.1. Les autorités

En France, l'industrie pharmaceutique est sous la tutelle du ministère de la Santé qui délègue à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le contrôle de l'application des dispositions prévues par le Code de la Santé Publique.

Les articles R5124-36<sup>3</sup> et R5124-48<sup>4</sup> stipulent (7) :

*«... le Pharmacien Responsable (...) veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments... »*

et également (7) :

*« ... les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 prennent les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans les conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité. »*

Ces quelques lignes ne laissent pas de doute quant à l'obligation de s'intéresser à la problématique du transport de produits pharmaceutiques sous température dirigée.

---

<sup>3</sup> Modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007

<sup>4</sup> Entré en vigueur le 8 août 2004

L'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) impose aux laboratoires de fournir, à chaque instant, des médicaments répondant aux spécifications déposées auprès des autorités. A travers les exigences des autorités française, américaine ou encore canadienne, il est aisé de se rendre compte que les industries doivent investir dans les ressources humaines et financières pour optimiser leurs expéditions grâce à un système qualité élaboré. Cependant, aucune directive des autorités de santé n'impose de règles particulières pour qualifier les processus de transport. C'est ici qu'apparaît une des principales difficultés pour les laboratoires. Trouver la solution qui lui paraît la mieux adaptée au cas à résoudre. Ils choisissent leurs propres modes de transport notamment selon la destination, la nature des produits et le coût engendré.

Les BPD (1) portent une attention particulière sur la répartition des médicaments prise en charge par les grossistes. Il est évident qu'il y a un manque en ce qui concerne la phase en amont, entre le site de fabrication et le répartiteur pharmaceutique. Nous nous appuyons toutefois sur ces bonnes pratiques. Le document définit le cadre d'organisation générale des étapes de distribution mais quelques notions importantes sont à relever.

Ces bonnes pratiques exigent clairement que « *les conditions de conservation sont respectées, y compris au cours du transport* ».

- le maintien de l'intégrité du conditionnement
- la protection du produit contre les effets néfastes de l'environnement (température, contamination microbienne/altération, lumière et humidité)
- l'utilisation « d'emballages appropriés » et « d'équipements spéciaux » si le produit requiert des conditions particulières de conservation

Les pré-requis à la maîtrise de la température lors des transports sont les suivants :

- formation du personnel
- existence de contrat entre les différentes parties
- étalonnage et vérification périodiques des appareils de mesure
- existence de procédures décrivant les différentes étapes de l'expédition
- validation des systèmes informatisés, s'il y a lieu.

Les BPD ne mentionnent à aucun moment l'obligation de « qualification du transport ». L'analyse des current Good Manufacturing Practices (cGMP) (12) n'apporte pas

de complément par rapport aux BPD puisqu'elles reprennent les mêmes principes généraux. Notons que les règles de la Food and Drug Administration (FDA) s'appliquent seulement aux établissements exportant des produits aux Etats-Unis.

Ces contraintes règlementaires demeurent assez vagues. Elles fixent les objectifs à atteindre mais ne donnent pas assez de directives aux laboratoires pour la mise en œuvre d'une chaîne du froid maîtrisée.

## **2.2. Cas particulier des produits dangereux**

Les industries pharmaceutiques qui fabriquent des vaccins sont susceptibles de recevoir ou d'expédier des produits « dangereux » qui doivent répondre aux réglementations suivantes :

- Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR)
- International Air Transportation Agreement (IATA) qui propose une classification basée sur les risques encourus (Tableau 2).

Ces réglementations obligent les laboratoires à se conformer à certaines normes (étiquetage et emballage particuliers par exemple). Ceci va pouvoir impacter notre processus de qualification notamment lors de la qualification de l'emballage (1.2 TROISIEME PARTIE) puisqu'une des exigences est d'utiliser des systèmes homologués, c'est-à-dire ayant subi toute une série d'épreuves (chute, étanchéité, gerbage,...) (23).

**Tableau 2 : Classification des matières dangereuses (selon la réglementation IATA)**

<b>classe</b>	<b>type, risque</b>
1	explosifs
2	gaz
3	liquides inflammables
4	solides inflammables ; matières sujettes à inflammation spontanée ; matières qui, au contact de l'eau émettent des gaz inflammables
5	matières comburantes et peroxydes organiques
6	matières toxiques et matières infectieuses
7	matières radioactives
8	matières corrosives
9	marchandises dangereuses diverses

Les produits transportés par les laboratoires fabricant des vaccins peuvent être concernés par la classe 6. C'est le cas pour les produits qui ne sont pas inactivés.

## **2.3. Les recommandations**

Un certain nombre de guides apportent des conseils sur l'approche de la gestion de la qualification de la chaîne du froid. Dans l'industrie pharmaceutique, beaucoup de standards permettent de figer des pratiques mais aucun ne concerne la chaîne du froid. Les recommandations ont pour objectif de décrire des principes et pratiques de base pour le transport de produits sensibles à la température. De plus en plus, l'harmonisation des pratiques est recherchée entre les entreprises.

### **2.3.1. Les recommandations de la Parenteral Drug Association (PDA)**

La PDA, célèbre association internationale de professionnels a une influence considérable dans le monde de la pharmacie industrielle. Elle a proposé, via un comité d'experts membres de l'association, une méthodologie pour développer et mettre en place une solution d'emballages isothermes pour le transport des médicaments thermo-sensibles (18). Elle donne des conseils techniques quant à la maîtrise de la chaîne du froid. C'est un des

documents les plus précis traitant de la qualification des transports. Il en décrit les étapes principales : identification des besoins, développement de la solution et sa mise en place.

Le périmètre pris en compte regroupe : médicaments, produits intermédiaires, principes actifs ainsi que les produits destinés au diagnostic.

Le diagramme (Annexe 1) de la stratégie de qualification décrit clairement les différentes étapes à suivre pour la gestion de la chaîne du froid.

Voici brièvement la structure de chacune des étapes :

- L'identification du processus :
  - nature du produit
  - conditionnement primaire
  - études de stabilité : elles permettent de déterminer les intervalles de températures dans lesquels le produit doit être maintenu. La PDA s'appuie notamment sur l'International Conference of Harmonization (ICH) Q1A (15) qui préconise des études de stabilité (1.3.1 DEUXIEME PARTIE) du produit fini dans son conditionnement primaire :
    - à long terme
    - dans les conditions accélérées ( $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ou  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) : ces données servent à évaluer l'impact des dépassements de température à court-terme en dehors des conditions de stockage préconisées. Elles déterminent une tolérance par rapport aux températures élevées.
  - connaître le flux :
    - les conditions de température extérieures au départ et à l'arrivée (prendre en compte les variations saisonnières)
    - l'itinéraire et le mode de transport (air, route, international,...)
    - durée totale de l'expédition
    - durée et emplacements des arrêts de transports...
- Le développement du processus :
  - la qualification de conception (QC)
    - l'emballage isotherme : rechercher ses caractéristiques telles que son poids, sa taille, son épaisseur (fixant la distance entre les packs de froid et le produit), son coefficient R (= résistance thermique) qui détermine la capacité d'isolation

du matériau, connaître les charges minimale et maximale (Figure 7 et Figure 8).



**Figure 7 : Exemple de chargement minimal**



**Figure 8 : Exemple de chargement maximal**

- la source de froid : type, taille, poids,...
  - les enregistreurs de température : étalonnage, fragilité, plage de température limites
- La qualification opérationnelle (QO) et la qualification de performance (QP)

La qualification du transport doit démontrer la robustesse de la phase d'expédition. Dans un objectif de cohérence avec la réglementation américaine (12), le rapport la décline en une QO puis une QP (Tableau 3).

**Tableau 3 : Description des phases de QO et QP selon la PDA**

<b>QO</b>	<b>QP (réalisée dans les conditions réelles)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mise en œuvre des conditions extrêmes (température, durée, chargement)</li> <li>- cartographie de la température dans l'emballage chargé (si non effectué en QC)</li> <li>- utilisation d'enregistreurs de température étalonnés</li> <li>- effectuer un nombre de tests suffisants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- itinéraire d'expéditions</li> <li>- démontrer la reproductibilité du procédé à travers des tests consécutifs</li> <li>- prendre en compte les variations saisonnières</li> <li>- tests réalisés avec un produit représentatif</li> <li>- placement des sondes au niveau des points critiques identifiés lors de la QO</li> </ul>

La température dans les enceintes chargées devra être enregistrée à différents points. Le nombre de données doit être suffisant pour avoir une représentation fiable des variabilités inhérentes au transport.

- La mise en place du suivi :

Il s'agit de la mise en place d'un suivi périodique pour :

- l'étalonnage des enregistreurs,
- les déviations, les réclamations,
- formation du personnel,
- audit...

Ce document est donc complet mais reste sur une démarche globale sans trop aborder l'aspect plus opérationnel.

### **2.3.2. Les recommandations de l'United States**

#### **Pharmacopoeia (USP) (11)**

Les risques liés au transport des « *pharmacopeial preparations* » sont identifiés comme étant la température, l'humidité, la lumière et l'oxydation.

Les transporteurs sont responsables du maintien de la qualité des produits durant la phase d'expédition. La notion de « *cold chain management* » apparaît à travers l'exemple de l'utilisation de sondes de températures permettant l'enregistrement d'éventuelles variations thermiques. Ces appareils de mesure doivent être étalonnés et vérifiés périodiquement. La quantité de source de froid à inclure dans les emballages doit être préalablement étudiée. Les études de stabilité seront indispensables pour connaître le comportement du produit dans des conditions de température hors spécifications. Dans ce texte apparaît la notion importante de partenariat entre le fabricant et le transporteur pour garantir le maintien de la température. Ce texte suggère aussi d'avoir une bonne connaissance des caractéristiques de l'envoi (itinéraire, durée...).

La stratégie de qualification du transport abordée dans l'USP se décline en une qualification (opérationnelle et de performance) qui peut être réalisée soit dans un environnement contrôlé soit dans les conditions réelles de transport. Des situations extrêmes

devraient également être mises en œuvre. Température et humidité pourront être enregistrées via des sondes situées au niveau du produit et les tests réalisés doivent être réitérés plusieurs fois.

- La qualification de l'emballage :

L'étude de la performance de l'emballage est basée sur les techniques décrites dans l'American Society for Testing and Materials (ASTM) (3) ou dans l'International Seed Testing Association (ISTA). On entend par « performance » la capacité de l'emballage à conserver le produit dans des conditions requises de température pendant un certain temps, à résister aux chocs, aux vibrations,... Dans notre cas, où les produits sont sensibles à la température, l'emballage doit aussi protéger le contenu contre les variations de température d'autant plus si l'expédition n'est pas effectuée par camions à température dirigée<sup>5</sup>.

La preuve doit pouvoir être donnée que, durant toute la phase de transport, l'intervalle de température exigé a été respecté. Tout écart doit être pris en charge par un système de gestion des déviations.

- La qualification du véhicule :

Les véhicules à température contrôlée doivent être convenablement équipés de sorte que, quelles que soient les conditions environnementales, les exigences requises pour le produit soient respectées. Ainsi, le document préconise de réaliser un profil de température au sein de l'enceinte à vide et chargée. Un nombre  $x$  d'enregistreurs de température est placé à différents points. L'étude devant être réalisée pendant 24 heures à des températures extrêmes (chaudes d'été et froides d'hiver). Cette cartographie permet d'identifier la position du chargement.

La formation du personnel contribue à la gestion de la chaîne du froid.

---

<sup>5</sup> Véhicule dont la température à l'intérieur de l'enceinte est régulée par système type groupe froid. Celui-ci souffle de l'air à la température souhaitée.

### **2.3.3. Les directives établies par la Direction générale des produits de santé et des aliments au CANADA (14)**

Le périmètre concerné par ce guide regroupe notamment les médicaments à usage humain mais aussi les essais cliniques. Les conditions de transport mises en place doivent maintenir l'intégrité des contenants. Par exemple, éviter le stress physique qui pourrait entraîner des fissures des ampoules.

Ces directives préconisent un certain nombre de pré-requis à la qualification :

- détermination des spécifications de température par des études de stabilité préalables. Celles-ci serviront de support pour évaluer l'impact des écarts qui peuvent survenir,
- enregistreurs étalonnés placés aux températures extrêmes (identifiées par un mapping de l'enceinte),
- choix de l'emballage selon les conditions de conservation du produit, l'espace exigé pour la quantité de médicament à transporter, les températures extrêmes extérieures, durée maximal de l'expédition (incluant le temps de stockage en transit),
- en cas d'utilisation d'icepacks :
  - adapter le type, la taille et le nombre selon la durée du transport et la température exigée,
  - leur positionnement doit assurer le maintien en température,
  - éviter le contact direct icepack/produit,
  - insérer les packs congelés avant l'emballage final.
- comme dans tout système qualité développé, des procédures doivent être écrites pour toutes les étapes (déviation de température, contrôle à réception des produits...)

Il faut prendre en compte la nature des produits, les conditions locales de température, la saisonnalité et disposer d'études réalisées dans des conditions « worst-case<sup>6</sup> ».

---

<sup>6</sup> Ce terme désigne les conditions opératoires les plus défavorables.

Au sujet de la « qualification » proprement dite :

Elle peut concerner l'emballage isotherme ou le moyen de transport. Dans ce cas, la qualification peut être réalisée par un mapping de température de l'enceinte.

- Si le maintien en température est assuré par le camion réfrigéré alors il faudra effectuer un mapping de l'enceinte,
- Si le maintien en température est assuré par un emballage isotherme qualifié alors le mapping de l'enceinte ne présente pas de valeur ajoutée.

Une vérification périodique des équipements et des dispositifs d'enregistrement doit être mise en place.

### **2.3.4. Guide pratique de la chaîne du froid (4)**

Ce document a été créé par une commission mixte Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) Association Française du Froid (AFF) organisée en un groupe de travail. Il aborde quatre points essentiels :

- l'analyse de criticité : pour identifier les points critiques et établir le périmètre de la validation,
- le cahier des charges : pour définir les besoins du donneur d'ordre et avoir un référentiel d'audit lors de l'évaluation des pratiques du transporteur,
- la qualification,
- le suivi.

Le guide insiste sur l'importance de la qualité des moyens de transport et va jusqu'à la mesure de la capacité d'isolation de l'enceinte. Il préconise une qualification de l'emballage et s'appuie sur la norme de l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) NF S99-700 (5) qui décrit des exigences et une méthode d'essai permettant de vérifier la performance d'un emballage isotherme destiné au transport des produits de santé. Les essais cités permettent de vérifier la capacité d'un emballage à maintenir un produit dans un intervalle de température spécifié. Ceci pour des conditions opératoires définies.

L'utilisation combinée d'un emballage isotherme et d'un moyen de transport réfrigéré peut être envisagée si besoin. Nous verrons que c'est un système pratique, souvent mis en œuvre.

Le placement des sondes pour les enregistrements de température au sein de l'enceinte réfrigérée doit être étudié. Elles devront se situer aux points les plus critiques, c'est-à-dire, au niveau des points « chauds » et « froids ». Ceux-ci sont déterminés via une cartographie des températures de l'enceinte (6) avec 9 à 15 points de mesure qui permet aussi de statuer sur l'homogénéité. Les enregistreurs sont étalonnés et contrôlés périodiquement.

La « validation d'un procédé de transport » peut se décliner à travers les étapes suivantes :

- une QC
  - assimilée à la rédaction du Cahier des Charges (CDC),
  - emballage (selon la norme AFNOR NF S99-700),
- une qualification d'installation (QI) démontrant la conformité des moyens de transports par rapport aux référentiels (BPF/BPD, AFNOR, CDC,...),
- une QO : essais déterminant les limites d'exploitation de la solution de transport<sup>7</sup>,
- une QP : prouver la conformité et la reproductibilité de la solution de transport.

Après cette phase, le guide précise la nécessité de mettre en place un suivi régulier. Des processus de revalidation/requalification peuvent être planifiés. La maîtrise des changements est, comme dans tout procédé, à prendre en compte à la fois pour le fabricant mais aussi par les prestataires et sous-traitants.

### **2.3.5. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines (24)**

Ce guide, établi par l'OMS, est destiné aux différentes institutions comme le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) qui achètent des vaccins aux laboratoires producteurs. Par conséquent, seuls les vaccins au stade de produit fini conditionné (PFC) sont concernés par ce document.

---

<sup>7</sup> Moyen mis en place pour effectuer le transport de la marchandise et ayant le rôle de maintien en température.

On distingue, dans cette thèse le camion réfrigéré et l'emballage isotherme avec source de froid.

L'OMS recommande aux fabricants des volumes d'emballage par type de vaccins. Ceci permet aux pays qui achètent les vaccins de pouvoir estimer leurs besoins en volume de stockage.

Ce qui nous intéresse pour la qualification des transports concerne d'abord la « validation » de l'emballage. L'OMS décrit 3 catégories de packaging selon le vaccin. Par exemple, l'OPV (Oral Polio Vaccine) est classé dans la catégorie A. Cela signifie que les fabricants doivent faire en sorte que la température interne de l'emballage isotherme reste inférieure ou égale à +8°C dans un environnement extérieur de +43°C pendant une durée d'au moins 48 heures. Cet essai doit être réalisé sur trois tests consécutifs avec 8 sondes (Tableau 4).

**Tableau 4 : WHO classification and temperature criteria for international shipment of vaccines (24)**

<b>Class</b>	<b>Type of vaccine</b>	<b>Ambient temperature</b>	<b>Minimum temperature allowed</b>	<b>Maximum temperature allowed</b>
A	OPV	+43 °C	no limit	+8°C
B	BCG Hib (freeze-dried) measles B MR +43oC no limit +30oC MMR meningococcal A&C yellow fever	+43 °C	no limit	+30°C
C	DTP DTP-HepB DTP-Hib (liquid) DT IPV HepB Hib (liquid) Td TT	+43 °C	+2°C	+30°C
		-5°C	+2°C	+30°C

Puis, des précisions sont apportées sur le suivi des températures tout au long du transport. Il est primordial de savoir si un écart s'est produit. L'OMS recommande la mise en place d'un enregistreur électronique par emballage, dans la totalité des expéditions de vaccins. Grâce à cet enregistrement, nous retrouvons la cause de ces déviations de température et

mettre en œuvre des mesures correctives afin de minimiser les risques de survenue d'autres incidents<sup>8</sup>.

L'OMS est le seul référentiel à décrire un test complémentaire nommé le « shake test ». Il met en évidence une exposition des vaccins adsorbés (DT, hépB, IPV, Hib...) à des températures inférieures à ses spécifications pendant le transport et ayant entraîné une congélation. Celle-ci peut être détectée grâce à un test d'agitation. *“Sedimentation occurs faster in a vaccine vial that has been frozen than in a vaccine vial (from the same manufacturer) that has never been frozen.”* Cette expérience doit être faite sur des échantillons, prélevés dans chacun des lots suspects, à chaque fois que l'enregistreur électronique indique une baisse de température inférieure à 0°C.

Ce guide étant principalement axé sur les transports internationaux pour les services de distribution, la période de 48 heures préconisée pour la réalisation des tests peut sembler trop faible. Les difficultés de ce processus se trouvent au niveau du nombre d'intervenants. Ceci implique le besoin de définir les responsabilités de chaque entité (du fabricant, de l'affréteur, des douanes, de la compagnie aérienne,...).

Notons que l'OMS prend également en compte les « *pharmaceutical starting material* » désignés comme étant les Active Pharmaceutical Ingredient (API) et les excipients mais aussi les vracs (25). En effet, ils sont désignés dans les extraits suivants :

*“Materials should be transported in a manner that will ensure the maintenance of controlled conditions where applicable (e.g. temperature, protection from the environment). The transport process should not adversely affect the materials.”*

*“Packaging materials and transportation containers should be suitable to prevent damage to the pharmaceutical starting materials during transport.”*

Les précautions prises lors du transport de vaccins doivent être étendue aux stades antérieurs de fabrication (vracs, excipients,...).

L'analyse de ces référentiels nous servira de support pour l'ensemble du travail sur la méthodologie de qualification du transport.

---

<sup>8</sup> Un incident est un évènement aléatoire non prévisible perturbant le processus de transport.

## **2.4. Les guides internes**

Comme au sein de toutes les industries pharmaceutiques, sanofi pasteur a décliné ses propres règles en Global Quality Directive (GQD). La GQD « Stockage et distribution » est une directive propre à l'entreprise. Elle donne des indications précises quant à la stratégie à adopter dans le cadre de la gestion de la qualité dans le transport. Au début de l'année 2010, une deuxième GQD liée au transport a été diffusée par le groupe sanofi aventis. Ces documents sont des interprétations de la société basées sur la plupart des référentiels ci-dessus.

### **III. L'organisation de la distribution et l'impact financier**

Le mode d'organisation de la société mais aussi l'aspect financier lié au prix de la marchandise font partie des contraintes les plus fortes dans le transport de médicaments. Bien que cette thèse ne prenne en compte que les transports routiers, je dois élargir aux autres modes pour des raisons de compréhension.

#### **3.1. Le transport entre les différents sites du groupe**

Plus le groupe pharmaceutique a une envergure internationale, plus les problèmes de gestion des flux se multiplient. Pour commercialiser et exporter ses produits aux quatre coins de la planète, une des solutions est de mettre en place des sites principaux de regroupement de la marchandise, localisés de façon stratégique. La distribution est souvent partagée entre les pays. Par exemple, l'entreprise choisit qu'un site français approvisionne tous les continents hors Amérique et hors Canada. Ces dernières zones pouvant être approvisionnées par les entités américaine et canadienne. Le site français concerné est alors le « centre principal de distribution » du groupe (Figure 9). Il est identifié selon :

- sa situation géographique : par exemple sa proximité avec un aéroport international
- les moyens techniques disponibles dans le service des expéditions : par exemple, la possibilité de mettre à disposition des envirotainers (annexe 7) pour le fret aérien, du matériel d'emballage particulier, des chambres froides ayant de grandes capacités de stockage,...

Les produits qui sont commercialisés sont destinés à la vente. Toutefois, cela ne signifie pas qu'ils sont tous des PFC, les industries peuvent aussi vendre différents stades de fabrication (des vracs, des produits répartis non conditionnés, des produits semi-conditionnés tels que des vracs blisters,...). Lorsque le centre principal pour les expéditions a été désigné, alors tous les flux de produits vendus sont obligés de passer par ce lieu, notamment pour des raisons de facturation.

Nous pouvons donc constater qu'au sein d'un même groupe, les flux vont très vite se complexifier par la multiplication des modes de transports et des temps de trajet. Les

contraintes sur le produit s'accumulent puisqu'il sera soumis à davantage de risques de détérioration. Par exemple, dans la figure 9, si le site B pouvait envoyer directement sa marchandise par avion sans passer par le site A, le transport serait plus court et le risque d'altération plus faible.

### **3.2. La sous-traitance**

Dans sa forme la plus simple, le processus de distribution est direct. Le médicament est acheminé du lieu où il est fabriqué jusqu'au client (grossiste-répartiteur, officine). De nos jours, il est extrêmement rare de trouver ce genre de système, d'autant plus au niveau des grands groupes. Ces derniers travaillent de plus en plus avec des sites de sous-traitances (pour la fabrication, le stockage, les zones de transit dans les aéroports,...) (Figure 9).

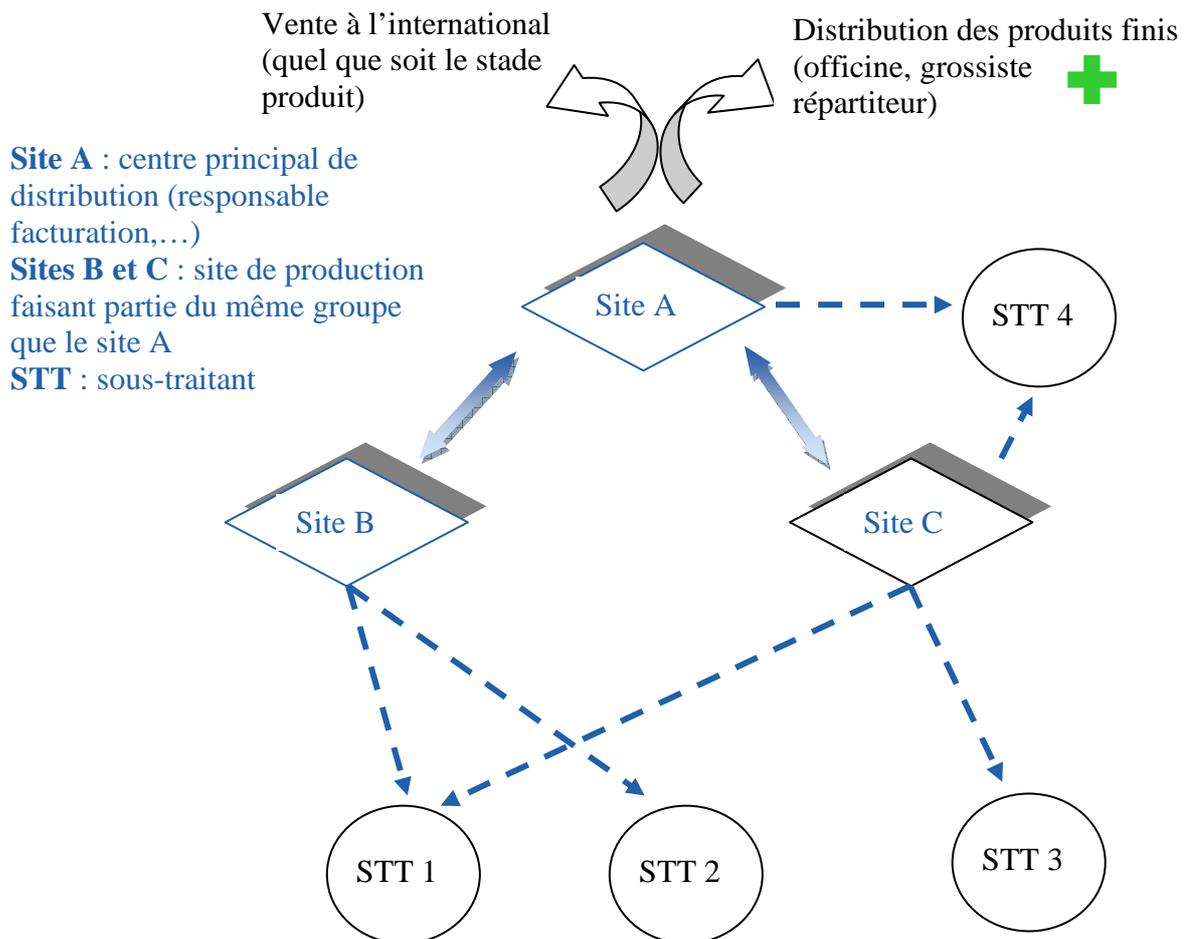
Par exemple, pour pallier au manque de capacité de production, les entreprises peuvent faire le choix de sous-traiter certaines de leurs étapes de fabrication. Ceci désengorge les unités et peut aussi avoir un impact bénéfique sur le coût de revient du produit final. Un engagement est alors établi entre les deux parties afin de décliner les objectifs et de définir les responsabilités de chacun.

Dans ce cas, la marchandise n'est pas obligatoirement soumise à un transfert au centre principal de distribution du groupe, contrairement au cas vu dans le paragraphe 3.1. La livraison est directe entre le fabricant et le sous-traitant. Souvent, la responsabilité de ce transport est à la charge de l'émetteur. Par conséquent, il est difficile de réaliser une qualification sur des envois qui ne sont pas gérés par le donneur d'ordre, c'est le cas des retours de sous-traitance. Les petites sociétés de façonnage choisissent un transporteur de proximité et risque d'être moins exigeante.

Les laboratoires peuvent faire appel à des dépositaires externes, par exemple pour le stockage de produits. Intermédiaires entre les industriels et leurs clients, ils ne sont pas propriétaires des stocks. Ce sont des logisticiens prestataires de services. Bien que ce type d'organisation soit intéressant sur l'aspect financier, on lui attribue des points négatifs non négligeables (Tableau 5).

**Tableau 5 : Avantages et inconvénients de l'externalisation de la logistique de distribution (source Xerfi) (13)**

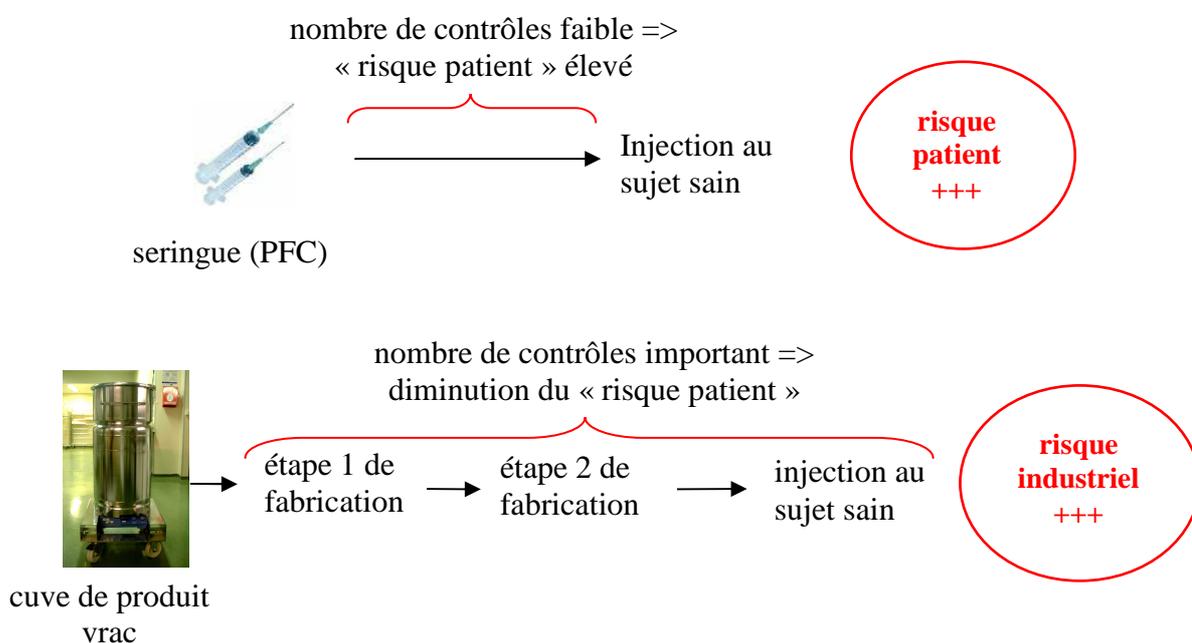
AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- recentrage du laboratoire et allocation des ressources sur les fonctions stratégiques (R&amp;D, marketing, commercial)</li> <li>- meilleure connaissance et diminution du coût logistique : massification des flux de transport, économies sur les coûts d'entreposage, transformation des coûts fixes en coûts variables</li> <li>- organisation logistique plus souple : appel à la sous-traitance en cas de sur-stockage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- perte de contrôle de la distribution et risque de sous-traiter auprès d'un prestataire de moins bonne qualité (détérioration du taux de service)</li> <li>- nombre limité de dépositaires indépendants et spécialisés</li> <li>- nécessité d'une coordination étroite entre laboratoire et prestataire</li> <li>- très peu de prestataires spécialisés possèdent une envergure européenne</li> </ul>



**Figure 9 : Organisation générale possible entre les sites d'un groupe et la sous-traitance**

### 3.3. Aspect financier

La maîtrise de la chaîne du froid est essentielle, et cela fait partie du devoir du pharmacien, pour garantir la qualité des médicaments. Toutefois, il faut aussi mettre l'accent sur la valeur de la marchandise, cet aspect économique est impossible à négliger pour les dirigeants et les gestionnaires de la société. Si une anomalie de température survient au cours du transport, il y a de forts risques pour que les produits ne soient plus efficaces et donc plus utilisables. La marchandise est alors perdue et l'impact financier risque d'être considérable pour le laboratoire, c'est ce que l'on nommera plus tard le « risque industriel » (Figure 10). On le distingue du « risque patient » qui traduit un risque pour la sécurité de la personne. Pour illustrer ces propos, prenons le cas d'un produit au stade vrac et d'un PFC. Le « risque patient » sera plus élevé en cas de rupture de la chaîne du froid sur le PFC. Au contraire, si le problème survient sur le produit au stade vrac, le « risque industriel » prend l'avantage. En effet, les contrôles postérieurs à cette anomalie de température sont tellement nombreux et rigoureux que le produit a peu de probabilité d'être administré au sujet.



**Figure 10 : Illustration des termes "risque patient " et "risque industriel"**

Plus nous sommes en amont du processus, plus la détectabilité des anomalies est importante.

Pour les laboratoires, ce « risque industriel » est une raison supplémentaire pour mettre tout en œuvre et faire en sorte que les produits soient amenés aux clients dans les meilleures conditions.

La forte valeur ajoutée de la marchandise peut aussi influencer sur les processus de sous-traitance. Prenons l'exemple d'un transporteur X (sous-traitant) confiant la maintenance de ses véhicules à un prestataire Y. Ce dernier peut être en mesure de refuser la rédaction d'un contrat de maintenance avec la société X qui transporte des produits pharmaceutiques. D'un point de vue juridique, il veut se dédouaner de toute responsabilité en cas de problème. Dans le cadre de la qualification des transports, l'absence de contrat de maintenance n'est pas bloquante à condition que la société X soit capable de fournir la liste des opérations d'entretien effectuées sur les véhicules.

## IV. Les paramètres variables non maîtrisables

L'existence de paramètres variables explique pourquoi nous utilisons plutôt le terme de « qualification » des transports (voir explication p38). La « qualification » d'un procédé doit démontrer, avec un haut degré d'assurance, qu'il est reproductible sous des conditions variables alors que la « validation » d'un procédé prouve son bon fonctionnement dans des conditions hautement maîtrisées (12).

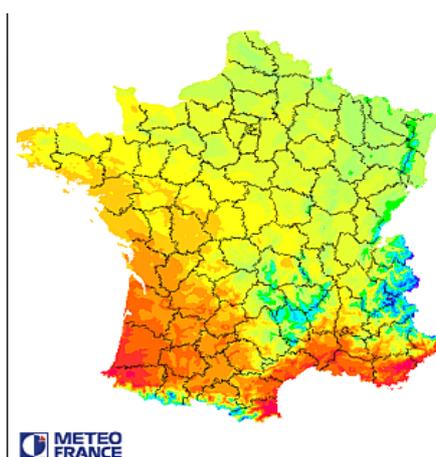
Or, l'environnement pendant la distribution des médicaments est clairement non contrôlable. Une multitude de variations vont entrer en ligne de compte.

### 4.1. Les variations de température

Bien que notre objectif soit de conserver le produit pharmaceutique dans un environnement où la température est maîtrisée, il n'empêche que la température de l'extérieur ne peut être fixe.

- Les variations liées au climat

Les variations climatiques sont visibles non seulement au sein de l'Europe mais aussi en France (Figure 11). Les différences entre le lieu de départ et le lieu d'arrivée est importante, il faut aussi prendre en compte la saisonnalité. Grâce à ces deux critères, nous pouvons définir les conditions les plus extrêmes auxquelles nous pourrions être confrontés.



**Figure 11 : Aperçu des différences de température en France seulement**

- Liées à l'expédition : les ruptures de charge

Il s'agit du maillon faible dans la chaîne du froid. Cela correspond au moment où la marchandise est transférée dans un autre moyen de transport. Pendant cette phase d'interruption, les produits se retrouvent dans un environnement dont la température n'est pas contrôlée, il y a rupture de la chaîne du froid. La réglementation précise que ces opérations de chargement/déchargement doivent être effectuées le plus vite possible afin de ne pas provoquer de remontées de température trop importantes au niveau du produit.

L'effet de cette « non-maîtrise » sera d'autant plus grand si seul le véhicule assure le maintien en température du produit (1.3.3 DEUXIEME PARTIE). La solution pour pallier à ce problème serait de décharger les remorques directement sur des quais donnant dans le lieu de stockage à température dirigée. Cela éviterait soumettre les colis à l'environnement extérieur. Malheureusement, la structure des zones n'est pas toujours adaptée pour ce genre de manutention. Ceci est principalement un problème de coût. Dans le cas où c'est le colis qui doit garantir la température, nous verrons plus loin que sa configuration sera étudiée de sorte que les ruptures de charge n'impactent pas la qualité du produit.

A ce jour, la réglementation n'oblige pas les industriels à réaliser des « validations de transports » proprement dites. Il est donc laissé libre court à leur créativité pour garantir les spécifications des médicaments durant les expéditions et prévenir toute rupture de la chaîne du froid.

## **4.2. Les aléas routiers**

Comme nous l'avons déjà mentionné, le travail réalisé en stage n'englobe que les transports routiers. Ceci a simplifié les problèmes susceptibles de survenir dans la phase d'expédition puisque le transport aérien présente plus de ruptures de charges (le transport maritime n'est pas utilisé à l'heure actuelle).

Ce qui fait la complexité de la maîtrise de ce procédé réside dans les conditions extérieures.

Voici des exemples d'aléas pouvant avoir un impact non négligeable pour les produits transportés :

- les changements d'itinéraire (bouchons, grèves, travaux sur les voies,...)
  - le passage des douanes
  - les pannes de véhicules
- } risques d'augmentation du temps de trajet

Notons le cas particulier des produits dangereux : certaines routes sont interdites au transport de matières dangereuses, il en est de même pour certains tunnels,... Ce type de marchandise est de plus en plus envoyé via des transports dédiés. Ils pourront donc faire l'objet de qualification spécifique.

Les aléas rencontrés au cours du transport sont totalement imprévisibles. Nous allons chercher à démontrer que le moyen de transport utilisé va minimiser leurs impacts sur le produit. Afin d'identifier les « worst-case », ces paramètres variables vont faire l'objet d'une analyse de criticité et seront documentés.

Pour résoudre le problème du maintien de la qualité des vaccins à travers la maîtrise de la chaîne du froid, il faudra avoir une bonne connaissance des contraintes environnantes.

Pour résumer avec ce qui a été traité précédemment, les éléments généraux à respecter dans le cadre de la qualification des transports sont les suivants :

- disposer d'études de stabilité déterminant les conditions de conservation du produit et, par conséquent, la température du transport,
- prendre en compte les contraintes environnementales extérieures et la taille du chargement,
- enregistrer les températures,
- être en partenariat avec les sociétés de transport.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**DÉMARCHE POUR LA MISE EN PLACE**  
**D'UNE MÉTHODOLOGIE DE**  
**QUALIFICATION DU TRANSPORT**

Le transport est une partie à part entière du cycle de vie du médicament, il doit donc être soumis aux BPF (voire aux cGMP). Par conséquent, les notions de « validation » ou plutôt de « qualification<sup>9</sup> » qui figurent dans cette réglementation seront à appliquer.

En effet,

*« Les fabricants sont tenus de définir le travail de qualification à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations de production, c'est-à-dire liées à la fabrication et au contrôle (analyses de conformité). » (2).*

Au moment de la mission, un travail de réflexion avait déjà été initié. Nous avons pu nous appuyer sur cette première expérience qui concernait des expéditions quotidiennes de produits. Les transports mis en œuvre sont toujours des processus contrôlés en matière de suivi en température. Malgré tout, avec les questions récurrentes venant des autorités, les entreprises s'intéressent de plus en plus au sujet qui devient incontournable. Lorsque nous avons commencé le travail, il n'y avait pas de document qualité spécifiant comment procéder pour qualifier des transports. De ce fait, à chaque nouveau projet, des interrogations et des désaccords survenaient au sujet de la stratégie à adopter.

Dans ce contexte, la première phase du travail consista en une réflexion sur une démarche pour la mise en place d'une qualification du transport. L'objectif à atteindre étant la standardisation et l'harmonisation des pratiques.

D'abord, nous proposons d'établir un état des lieux (EDL) des transports, à la fois « macro » puis détaillé.

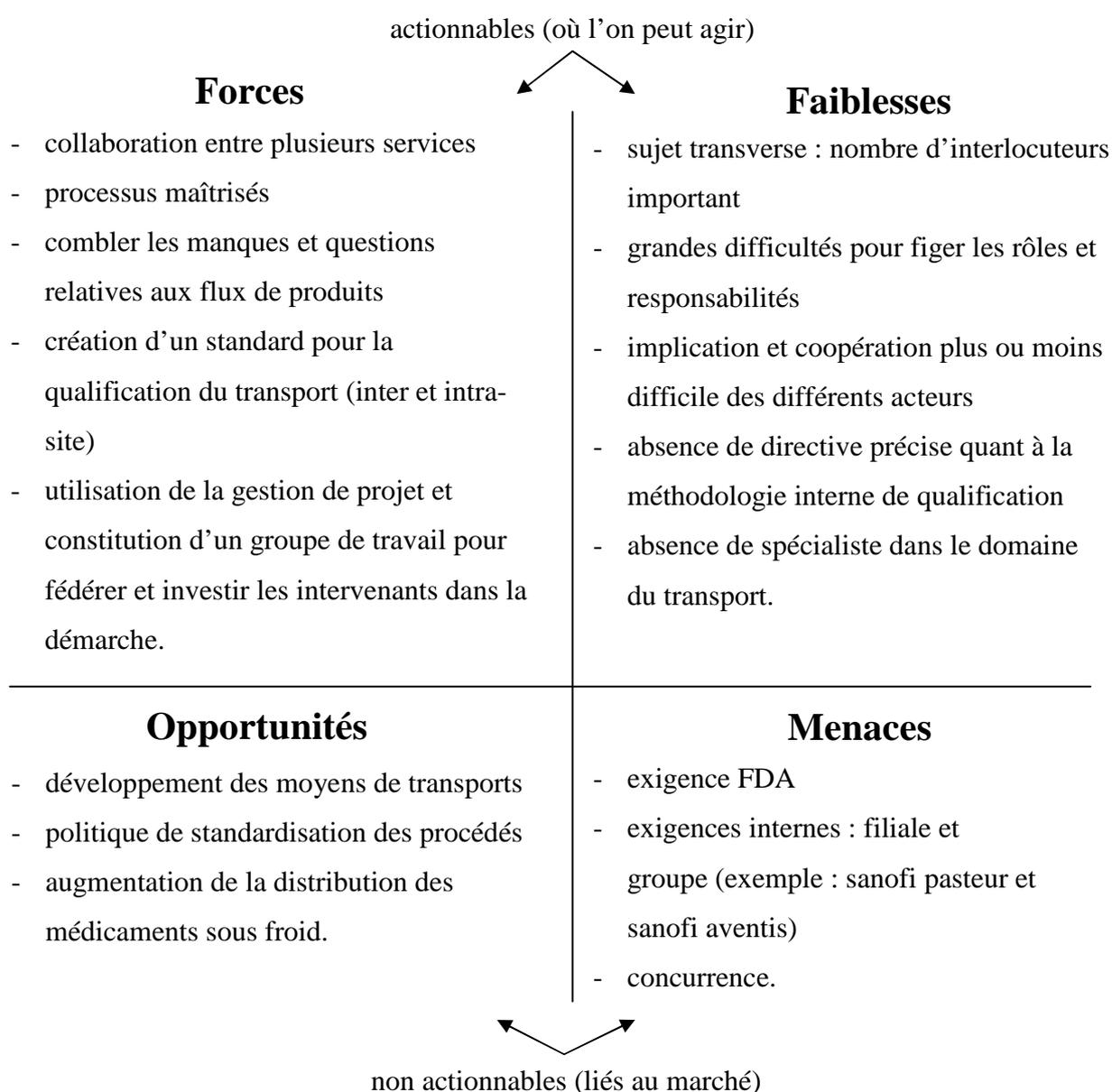
Puis, nous suggérons d'utiliser ce support pour réaliser une analyse de criticité. Il en découlera la mise en place d'une stratégie de qualification (Annexe 10).

---

<sup>9</sup> Utilisant tantôt le terme de « validation » tantôt celui de « qualification », nous souhaitons éclaircir ces propos pour éviter toute incompréhension. Dans la première partie, nous nous sommes adaptés au vocabulaire mentionné dans les référentiels (voir II PREMIERE PARTIE). Cependant, si nous prenons les définitions réelles de chacun de ces mots, le terme exact est « qualification ». En effet, *« qualification is used to provide a high degree of assurance that a process is replicable under anticipated **variable ranges**, validation is used to describe how a system will perform under **highly controlled conditions** » (19)*. Parler de « transport qualifié » semble mieux convenir puisque les conditions d'essais ne peuvent être hautement contrôlées. Nous avons vu (voir IV-PREMIERE PARTIE) qu'il était impossible de maîtriser les conditions environnementales. Cependant, nous verrons qu'il y a des solutions de transport qui pourront être « validées » (les emballages isothermes par exemple).

Finalement, nous verrons que cette démarche peut être formalisée à travers un document qualité tel qu'une « procédure ».

Voici une présentation du sujet à travers le SWOT (Strengths / Weaknesses / Opportunities / Threats) (Figure 12). C'est un outil de diagnostic stratégique permettant de connaître le positionnement de la qualification des transports par rapport à l'environnement interne (= forces / faiblesses) et externe (= opportunités / menaces) de l'entreprise. Il s'agit de créer un bilan en catégorisant une série de faits relatifs au sujet et de déterminer les points favorables et défavorables.



**Figure 12 : Présentation du sujet par le SWOT, outil de diagnostic stratégique**

# I. État des lieux (EDL)

Avant d'entrer dans la qualification du transport proprement dite, nous allons nous intéresser aux pré-requis. Ce sont les études préalables nécessaires à la mise en place d'un protocole de qualification adéquat. Dans un premier temps, nous aborderons brièvement les principes sur lesquels est basée la notion de processus. Puis, nous approcherons l'EDL d'un point de vue « macro » en donnant quelques exemples de moyens à mettre en œuvre pour l'établir de la manière la plus exhaustive possible. Nous verrons ensuite que la dernière étape des pré-requis se traduit par un contenu détaillé de l'EDL. Ce dernier constituera un support à l'analyse de criticité (voir 1.4 DEUXIEME PARTIE) mise en place dans le cadre d'un nouveau transport ou d'un changement d'un transport existant. Il permettra de définir la stratégie de qualification.

## 1.1. Le transport : un « processus »

Si nous nous appuyons sur les méthodes de management, nous pouvons identifier le transport en tant que « processus » interne à l'entreprise.

D'après la norme X 50-176 :

*« Un processus est un système d'activités qui utilise des ressources pour transformer des éléments entrants en éléments sortants ».*

Le transport se caractérise par des données d'entrée et des données de sortie (Figure 13). C'est à partir de ce constat que nous repons notre description (Annexe 3). Les données d'entrée représentent le besoin global de la société, par exemple la création d'un nouveau flux. Le bilan de l'EDL (voir 1.4 DEUXIEME PARTIE) sera dressé à partir de l'ensemble de ces données.

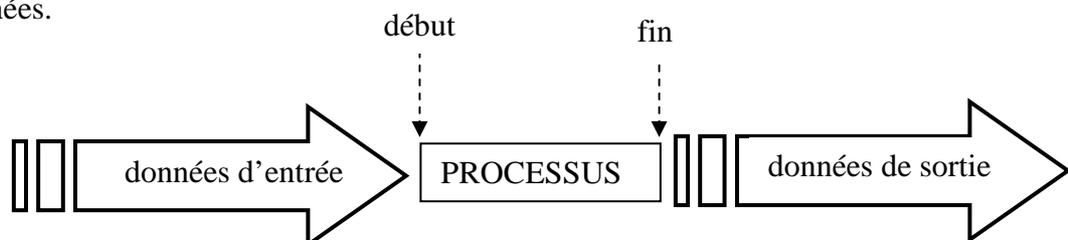


Figure 13 : Schématisation du processus

La première phase de notre méthodologie va consister en une identification puis en une description globale du processus, c'est ce que nous nommons « Etat des lieux macro » (Figure 15).

Une fois que l'EDL « macro » des transports a été établi et approuvé par les différents secteurs concernés (Figure 14), la description détaillée peut débuter.

## **1.2. Réalisation de l'EDL macro (ou cartographies de flux de produits)**

Nous entendons par "cartographie de flux" la représentation des mouvements de produits. Ce sont les transferts subis par le produit de son stade « souche » (ou banque cellulaire ou plasma) à son stade PFC, prêt à être injecté au sujet sain. Les flux pourront être limités au niveau intersites (Figure 15) voire intra-site (Figure 16). Ceci est le cas pour certains sites industriels dont l'étendue de plusieurs dizaines d'hectares permet de construire plusieurs bâtiments.

- Détermination du périmètre

Le périmètre des produits concernés par la procédure doit être réfléchi. A travers l'exemple des vaccins, nous pensons qu'un des choix les plus pertinents est de prendre en compte les produits à risque pour le patient, essais cliniques compris. C'est aussi le raisonnement de la FDA, fil conducteur du fonctionnement de toute industrie pharmaceutique soumise à la réglementation des autorités américaines. Cependant, dans certaines structures, l'organisation est telle que le transport des essais cliniques peut être de la responsabilité du département de Recherche et Développement (R&D).

En tant que collaborateur d'un service opérationnel, le cas pratique mené lors de la mission ne couvre que les produits commercialisés. Ainsi nous nous sommes focalisés non seulement sur les stades vrac qui peuvent être vendus (voir Figure 15 et Figure 16) mais aussi sur les produits plus en aval du procédé de fabrication présentant des risques directs pour le patient.

- Les moyens techniques pour dresser la cartographie des flux

Il existe certains outils tels que les Entreprise Ressources Planning (ERP) type Systems Applications Progiciels (SAP). C'est un système de gestion de l'entreprise dynamisée par informatique. Son utilité, indiscutable au quotidien, présente quand même des limites. En effet, les mises à jour ne sont pas automatiques et dépendent de la volonté des employés. Par exemple, si un produit a été fabriqué une fois, pour une raison quelconque sur le site, un code article lui aura été attribué et apparaîtra dans SAP jusqu'à ce qu'un utilisateur décide de désactiver ce code article. Il se peut que nous nous retrouvions face à des données difficilement exploitables avec de nombreuses références n'étant plus d'actualité. Le tri s'avère alors très difficile à faire, même par les spécialistes du système informatique. Il est alors nécessaire de s'appuyer sur d'autres moyens pour récolter les informations, comme le système documentaire interne du site. Cependant, son exhaustivité ne peut pas être garantie.

- Les moyens humains pour dresser la cartographie des flux

Après avoir dressé une première version de cartographie de nos flux de produits, il faut diffuser l'EDL aux acteurs concernés. Nous avons contacté en premier l'ensemble des personnes spécialisées dans la production, mais aussi celles plus axées sur les produits et dans le domaine de la qualité (Figure 14). Chacun ayant pour tâche de faire un retour sur le périmètre les concernant, d'amener des modifications sur les points manquants ou erronés. C'est une étape indispensable où nous nous apercevons que beaucoup d'erreurs sont possibles. Nous pouvons également faire apparaître les flux qui sont de l'ordre du projet (à une voire plusieurs années), pour anticiper les qualifications qu'il faudra réaliser.

Cette première phase de confirmation des flux est l'occasion de croiser les données et de faire des ajustements. Elle peut être complétée par un échange avec le personnel de production apportant essentiellement son expertise sur les mouvements de produits inter-bâtiments (c'est-à-dire intra-site) et les pratiques détaillées de conditionnement par exemple.

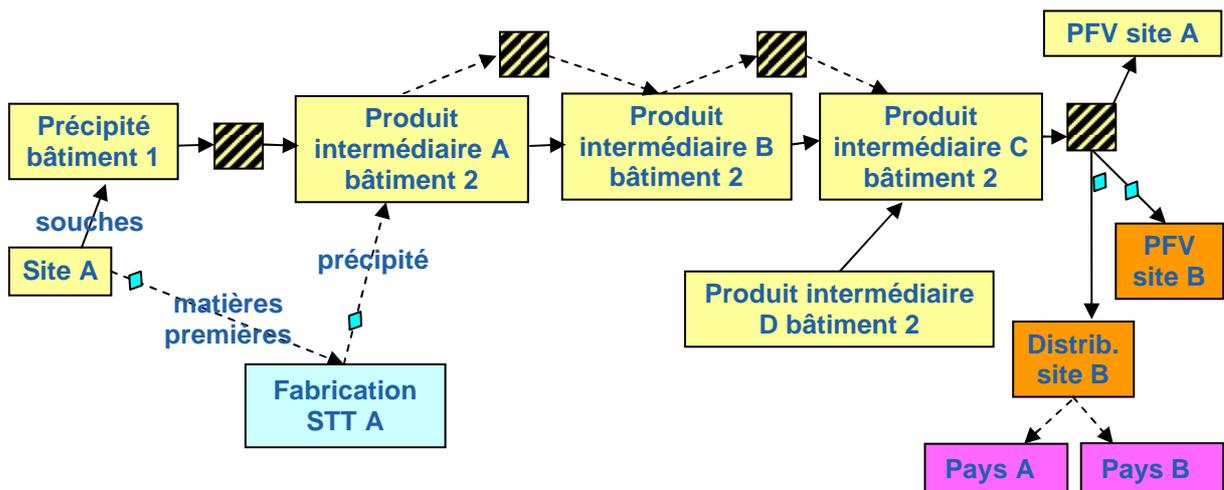


La figure ci-dessus matérialise les mouvements d'un seul vaccin, une seule référence. Le flux de ce médicament est particulièrement compliqué, il n'y a pas de rationalisation ni d'optimisation. Il permet de bien visualiser la multiplicité des itinéraires et par conséquent d'imaginer aisément les difficultés pour maîtriser ces processus. Nous avons mis en évidence le fait que la fabrication d'un même produit peut ou non être segmentée sur deux sites distincts, ou bien être sous-traitée en partie. De plus, les produits peuvent être vendus et envoyés à l'international à différents stades. Notons que la sous-traitance est un phénomène de plus en plus récurrent principalement au sein des grands groupes (voir 3.2 PREMIERE PARTIE).

A travers cet exemple réel, il apparaît clairement que la maîtrise de la chaîne du froid demande une organisation parfaite.

**Cas particulier des transports intra-sites :**

Comme nous l'avons dit, il existe des sites de production de médicaments construits sur plusieurs dizaines d'hectares. Leur structure est telle qu'ils sont constitués de plusieurs bâtiments, chacun ayant sa propre activité. Dans ce cas, il est inévitable d'avoir un transfert de produit entre les bâtiments. Or, dès un stade de fabrication précoce, le produit peut être soumis à des conditions de température particulières. De ce fait, il est logique que la qualification des transports puisse être appliquée aux transports intra-sites afin de garantir le maintien de la chaîne du froid. Nous avons donc, là aussi, dressé une cartographie des flux (Figure 16).



**Figure 16 : Cartographie du flux inter-bâtiments d'un produit du stade "souche" à PFV**

Sur la figure ci-dessus, le site A peut soit fabriquer son propre précipité de départ soit l'externaliser en fournissant les matières premières au sous-traitant. Dans le premier cas, le précipité est préparé dans le bâtiment n°1. Puis, il passe en zone de stockage (bâtiment spécifique) pendant une durée x et est pris en charge sur le bâtiment n°2. Nous distinguons alors 4 niveaux de produits intermédiaires : A, B, C et D. Nous avons identifié qu'il peut y avoir un stockage potentiel entre chacun de ces stades dans la zone spécifique. Lorsque le produit intermédiaire final est enfin obtenu, trois options sont possibles :

- Le produit reste sur le même site pour la suite de sa formulation.
- Le produit est expédié sur le site B (faisant partie du même groupe) pour la suite de sa formulation.
- Le produit est expédié sur le site B (faisant partie du même groupe) et est préparé spécifiquement pour être vendu à un site international. Dans ce cas, le produit ne reviendra jamais ni sur le site A, ni sur le site B.

### **1.3. Analyse détaillée des flux dans l'EDL**

L'analyse détaillée permet d'avoir une connaissance parfaite du transport. Elle doit être menée sur chacun des flux identifiés préalablement via la cartographie « macro ». Cette étude est très importante pour l'analyse de criticité. Elle concerne à la fois le produit mais s'étend aussi aux caractéristiques du transport, du transporteur et à toute la documentation associée.

#### **1.3.1. Le produit**

- Les caractéristiques générales

Compte tenu du sujet, commençons dans un premier temps par aborder la température de conservation du produit (Tableau 6). Sans chercher à entrer dans les détails, du fait de la fragilité des substances biologiques, la chaleur peut entraîner des effets délétères sur le vaccin, soit par dégradation du principe actif, soit par dégradation de la forme galénique (voir PREMIERE PARTIE). Des températures plus faibles que celles préconisées peuvent aussi être néfastes. Par exemple, un phénomène de congélation sur le vaccin pourrait engendrer son inefficacité par inactivation (Figure 5).

**Tableau 6 : Exemple de variabilité des températures de conservation des produits à différents stades**

<b>exemple de produit</b>	<b>température de conservation</b>
plasma humain	$\leq -20^{\circ}\text{C}$
vrac rougeole/rubéole	$\leq -35^{\circ}\text{C}$
vrac polyoside hémophilique purifié	$\leq -35^{\circ}\text{C}$
PFC	+5 +/-3°C
certaines matières premières	+20°C +/-5°C

Puis, nous avons décidé, lors de la mission, d'intégrer le niveau de stérilité de l'opération précédant l'envoi. Globalement, la plupart des vrac et produits intermédiaires ne sont pas revendiqués « stériles », on parle plus de biocontamination de niveau 2 voire 3 :

- Une étape d'un procédé peut être qualifiée de « niveau 1 de biocontamination » lorsque les opérations effectuées garantissent la stérilité ou la pureté du produit alors que celui-ci ne subit pas de traitement stérilisant ultérieur.
- Une étape d'un procédé peut être qualifiée de « niveau 2 de biocontamination » lorsque les opérations effectuées ne doivent pas être contaminées par un agent biologique extérieur au produit, ce dernier subissant un traitement stérilisant ultérieur.
- Une étape d'un procédé peut être qualifiée de « niveau 3 de biocontamination » lorsque les opérations effectuées nécessitent une maîtrise de la charge microbienne en limitant les contaminations externes.

Il est évident que tous les produits finis (PF), destinés à l'administration au patient, sont stériles, niveau 1. Ce critère n'a pas d'influence directe sur le maintien en température. Cependant, il peut être lié au type de conditionnement choisi et par conséquent au matériau.

La notion de photosensibilité est également à faire apparaître dans l'EDL. Des études de photostabilité permettent d'évaluer l'impact de la lumière sur la qualité du produit. Ce critère va conférer le matériau du conditionnement primaire.

- Les conditionnements primaires et secondaires

Rappelons que le conditionnement primaire (Figure 17) est en contact direct avec le produit (seringue, flacon, cuve, shipper...), il fait l'objet d'études sur la compatibilité contenant/contenu. Il protège le produit contre certaines dégradations (lumière, humidité, perte d'asepsie...). Le conditionnement secondaire (Tableau 7) contient le conditionnement primaire et peut regrouper plusieurs conditionnements primaires (Figure 18). Il protège contre les dégradations physiques (chocs, vibrations) et peut avoir un rôle de sécurisation (inviolabilité). Ces derniers pourront parfois être assemblés dans un conditionnement tertiaire (Figure 19) dont le rôle n'est que de rassembler plusieurs conditionnements secondaires.

Il semble évident que le matériau de constitution (Tableau 8) du conditionnement ainsi que son volume soient des éléments à connaître. Il y a des matériaux plus ou moins résistants aux changements de température. Le volume du conditionnement va directement intervenir sur le volume de l'emballage mais aussi sur l'impact des variations de température. Prenons deux conditionnements de matériau identique : A de 1 mL et B de 20 mL contenant un mélange de constitution comparable et soumis à des variations de température identiques. Le liquide contenu dans A changera de température plus rapidement que celui contenu dans B.

**Tableau 7 : Exemples de conditionnements secondaires**

<b>type de conditionnement</b>
carton
caisse plastique
fût plastique
barquettes akilux

**Tableau 8 : Exemples de matériaux de conditionnement primaire**

<b>matériau</b>
acier inoxydable
verre siliconé
verre
copolymère de polypropylène
polyéthylène HD



**Figure 17 : Exemple de conditionnement primaire : flacon**



**Figure 18 : Exemple de conditionnement secondaire : étui**



**Figure 19 : Exemple de conditionnement tertiaire : "boîte groupe"**

- Etudes de stabilité et Time Out of Refrigeration (TOR)

Comme l'indique la plupart des recommandations (voir 2.3 PREMIERE PARTIE), il est important de connaître l'impact de la température sur les spécifications du produit. Les conditions particulières de conservation sont définies grâce aux études de stabilité.

L'ICH<sup>10</sup> décline les études de stabilité en différentes étapes. Celle-ci indique que les conditions de stockage et la durée des études doivent notamment couvrir le stockage et le transport.

---

<sup>10</sup> L'International Conference on Harmonisation (ICH) implique les agences réglementaires européenne, japonaise, américaine ainsi que les industries de santé. C'est une initiative commune destinée à mettre en place des méthodes d'essais à exiger pour évaluer et garantir la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments.

Il existe les « études de stress ». Elles concernent les nouveaux produits, sont de courte durée et doivent être réalisées afin de vérifier la robustesse de la formulation et de caractériser le produit. Les « études accélérées » permettent d'augmenter la vitesse de dégradation du vaccin en utilisant des conditions exagérées de conservation. Elles fournissent des données sur le comportement du produit lors d'expositions accidentelles à des températures inadaptées et donc à une rupture de la chaîne du froid. Ce sont ces études que nous devons prendre en compte pour la qualification des transports. Les « études à long terme » sont réalisées sur une période égale ou supérieure à la durée de péremption du médicament, dans des conditions de conservation préconisées. Elles ne présentent pas de valeur ajoutée pour le transport.

Pour les produits non lyophilisés, des mesures du point de congélation peuvent être envisagées. Celui-ci correspond à la température de passage de l'état liquide à l'état solide, et détermine la sensibilité du produit à des températures négatives. Le risque principal pour les vaccins est le risque de congélation. Quant aux produits lyophilisés, ils doivent faire l'objet d'études sur l'humidité résiduelle.

Une autre donnée que nous jugeons indispensable est le temps maximal durant lequel le produit peut rester dans un environnement non réfrigéré sans subir de rupture de la chaîne du froid et risquer ainsi une dégradation. C'est ce que nous appelons le TOR. Le laboratoire pharmaceutique peut fournir ces données de stabilité complémentaires, notamment dans le cas d'un dépassement de température avéré. Le TOR constituera un support pour l'analyse de l'impact qualité en cas de non-conformité.

L'ICH préconise des conditions d'études particulières de température et d'humidité selon les conditions de stockage des médicaments (Tableau 9 et Tableau 10).

**Tableau 9 : Description des conditions d'études de stabilité pour des produits réfrigérés devant être conservés à +5°C +/- 3°C (15)**

<b>study</b>	<b>storage condition</b>	<b>minimum time period covered by data at submission</b>
<b>long term</b>	5°C ± 3°C	12 months
<b>accelerated</b>	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 months

**Tableau 10 : Description des conditions d'études de stabilité pour des produits congelés devant être conservés à -20°C +/- 5°C (15)**

study	storage condition	minimum time period covered by data at submission
long term	- 20°C ± 5°C	12 months

La connaissance des limites de la température de conservation représente indéniablement la base du choix de l'emballage, de la source de froid et du moyen de transport.

### **1.3.2. Les caractéristiques du transport et du transporteur**

Les informations sur les caractéristiques du transport et du transporteur dépendent de l'organisation de l'entreprise. Par exemple, comme nous l'avons déjà mentionné (voir 3.1 TROISIEME PARTIE), il existe des sociétés constituées de plusieurs sites dont un centre en charge de la distribution des produits commercialisés. Toutefois, les autres sites peuvent expédier des produits intermédiaires pour sous-traitance par exemple.

- La description du transport

Lorsque l'entreprise va mettre en œuvre des essais de qualification, nous verrons que l'idéal est d'identifier le cas le plus défavorable grâce aux données fournies par la description du transport.

Voici les critères à relever :

- le moyen de transport : au cours de la mission, les différents types de transports que nous avons identifiés sont les suivants :

camions à température dirigée +5°C +/- 3°C ; -20°C ou camions à température régulée à température ambiante, à +20°C +/- 5°C,

- ✓ camions à température non dirigée transportant des colis autonomes à ≤ -20°C,
- ✓ envirotainer +5°C, -20°C (Annexe 7),

Les envirotainers ne sont utilisés que pour certains produits (PFC, essais cliniques,...) essentiellement lors des expéditions à l'international. La plupart du temps, ils sont mis à

disposition dans les aéroports et sont transportés par avion. Ils sont commandés au niveau du centre de distribution. Certes, ils ne rentrent pas dans le périmètre de la procédure concernée par le cas étudié. Toutefois, il semble intéressant de connaître leur existence. Il s'agit d'un des moyens de transport les plus fiables mais dont le coût est le plus élevé.

- la destination
  - o lieu de départ / lieu d'arrivée,
  - o la durée du trajet (Tableau 11) : elle correspond à la totalité du temps passé en dehors de la zone de stockage en environnement à température contrôlée. Autrement dit, cette période débute lorsque le produit est sorti de la chambre froide pour chargement jusqu'à ce qu'il soit remis à la température requise sur le lieu de réception. Elle est d'autant plus importante à connaître que la solution de transport utilise une source de froid telle que des icepacks. En effet, nous pouvons dire que, globalement, plus le trajet est long, plus la quantité d'accumulateurs de froid à introduire dans l'emballage est grande. Toutefois, cette quantité doit être préalablement déterminée lors de la qualification opérationnelle (QO) de l'emballage (voir 2.1.3 TROISIEME PARTIE) notamment à cause du risque de congélation du produit.

**Tableau 11 : Exemple de durées de trajets exécutés par sanofi pasteur partant du site de Marcy l'Etoile (MLE)**

<b>trajet</b>	<b>durée</b>
MLE => Val de Reuil	< 24 heures
MLE => Espagne	< 48 heures
MLE => Allemagne	< 72 heures

- o la température extérieure (voir 4.1 PREMIERE PARTIE) : c'est un des facteurs les plus aléatoires pendant la phase de transport. A cette étape, nous déterminons un « profil de température ». La connaissance de la température moyenne (via un historique) reste difficile à obtenir. Il est possible de s'appuyer sur un découpage géographique de la France ou de l'Europe en zones de température (Figure 9). Il paraît évident que plus la différence entre la température extérieure et la température du produit est élevée, plus il faudra protéger le produit.

- l'itinéraire : il est impossible à figer puisque nous avons vu qu'il pouvait changer à tout moment en fonction des aléas routiers,
- les ruptures de charge : leur nombre doit être limité au maximum,
- le volume de chargement : il constitue un facteur déterminant dans le choix de la solution de chaîne du froid. Il peut atteindre plusieurs dizaines de mètres cubes mais dépend largement des commandes et l'entreprise peut ne pas imposer de volume minimal. Plus le volume est grand, plus le flux d'air à l'intérieur du véhicule est perturbé.

- Les caractéristiques du transporteur

Certains laboratoires pharmaceutiques choisissent de mettre en place leurs propres transports et d'utiliser leurs véhicules. Cela présente évidemment un avantage pour la gestion et la maîtrise du processus mais alourdit considérablement la charge de travail et le besoin en ressources. C'est pourquoi, le plus souvent, c'est un prestataire qui en assure l'exécution. Il n'est pas soumis aux mêmes contraintes qualité que l'industrie pharmaceutique et a la plupart du temps plusieurs clients dans des domaines multiples (alimentaire, courrier, pharmacie,...). Il faut donc choisir un sous-traitant capable d'assumer les nombreuses exigences relatives aux expéditions de produits pharmaceutiques. Nous approfondirons cet aspect plus loin (1.1 TROISIEME PARTIE). Un point essentiel que toute entreprise doit prendre en compte est de ne jamais avoir un seul fournisseur. Ceci est également applicable aux transporteurs. C'est une stratégie trop risquée. Prenons le cas extrême où le transporteur fait faillite, il est impensable pour l'industriel de se retrouver sans solution « back-up » pour expédier ses produits.

Afin de faciliter le contact, l'industriel peut choisir de travailler avec des sociétés implantées dans la même région. Les entreprises sont liées via des contrats établis par le service des achats et par des cahiers des charges (CDC) (voir 1.1.1 TROISIEME PARTIE) créés en collaboration avec le service des expéditions.

Ils définissent :

- les caractéristiques des transports susceptibles d'être effectués par le transporteur,
- les besoins du donneur d'ordre en termes d'exigence qualité (Annexe 8),
- les traitements des déviations,
- les responsabilités de chacune des parties,...

C'est un premier document qui permet de s'assurer que l'engin peut conserver les produits transportés à la température spécifiée.

Il faut connaître le nom de toutes les sociétés effectuant des transports de produits pour le compte du donneur d'ordre. Il est difficile de dresser l'EDL sur cette partie puisque, généralement, il n'y a pas de transporteur réellement attribué pour un flux particulier. En effet, si un transporteur n'a pas de véhicule disponible au moment opportun, le centre d'expédition sera obligé d'affréter une autre société (toujours agréée par le donneur d'ordre).

Il peut exister, au sein d'une même société de transport, un nombre de véhicules important dont les caractéristiques (modèle, taille,...) et les performances peuvent être différentes. Nous verrons (voir 2.1.2.1 TROISIEME PARTIE) que les flottes multiples compliquent la phase de qualification.

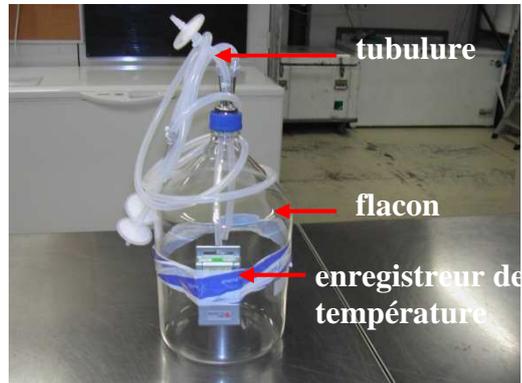
### **1.3.3. Moyen assurant le maintien en température**

Selon les cas, le produit pourra être transporté en colis autonome c'est-à-dire que celui-ci doit être capable de maintenir, seul, la température du produit du départ à l'arrivée à destination. Sinon, l'enceinte du véhicule pourra assumer cette fonction.

- Le colis

Prenons l'exemple d'un produit, au stade « vrac », conditionné dans un flacon de verre de 10 L (Figure 20).

conditionnement primaire du produit au stade « vrac »



emballage du conditionnement primaire « vrac »



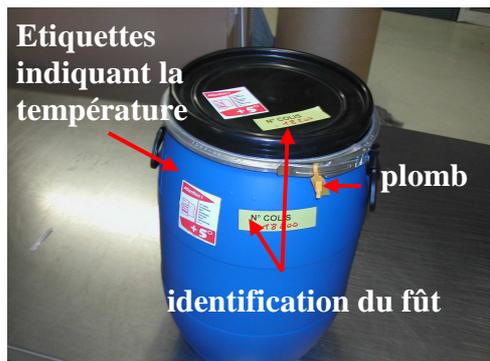
indicateurs de congélation

calage en polystyrène

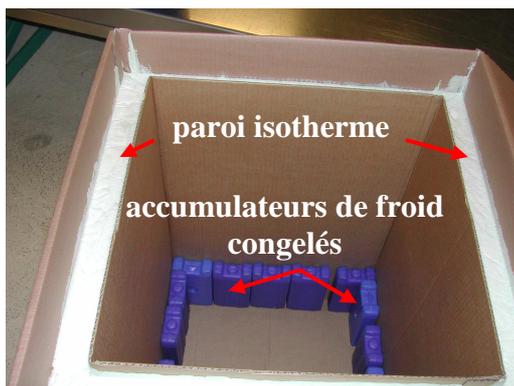
Fermeture de l'emballage

papier de calage

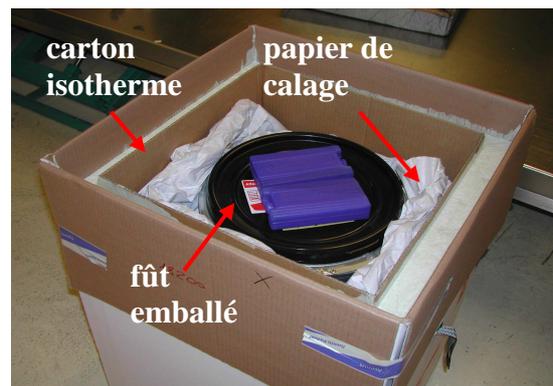
Carte OMS



**Figure 20 : Mode opératoire du colisage d'un flacon de 10L contenant du produit vrac**



**Figure 21 : Vue intérieure du colis**



**Figure 22 : Insertion de l'emballage dans la caisse isotherme**

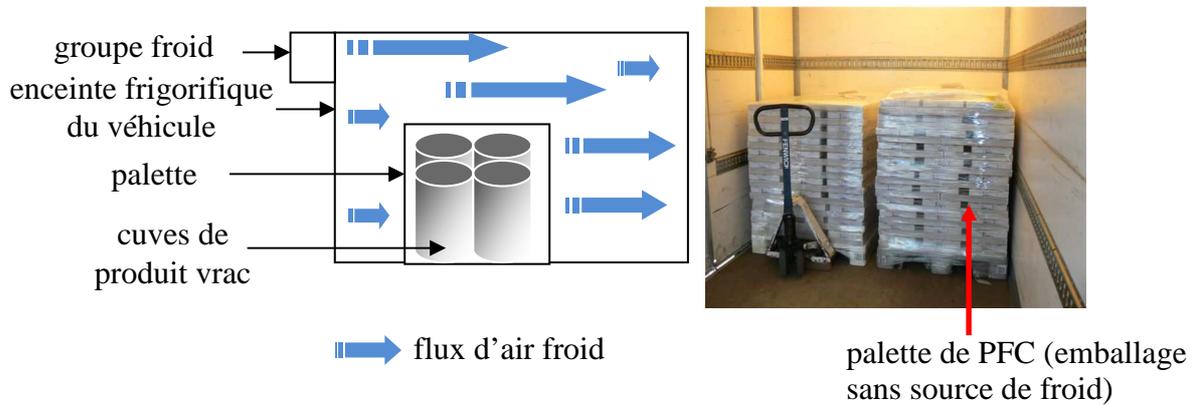
Le colis a un rôle de maintien en température lorsqu'il contient une source de froid adaptée (Figure 21). Les outres de froid sont conservées en chambre froide à  $-20^{\circ}\text{C}$  avant leur utilisation. Elles doivent être mises à température ambiante environ trente minutes avant leur insertion dans l'emballage. Les produits conservés à  $-35^{\circ}\text{C}$  sont emballés dans un carton lui-même placé dans un coffre rempli de carboglace (Figure 33).

- Le véhicule

Dans ce cas, les produits concernés ne sont pas liés à une source de froid. Le rôle du véhicule frigorifique est de maintenir la température du colis, stocké dans un environnement à température contrôlée avant chargement. Le véhicule est alors muni d'un groupe frigorifique qui représente le moyen mécanique de maintien en température des produits (Figure 23). Le chauffeur paramètre la température voulue, c'est ce que nous appelons « température de consigne ». La température de l'air soufflé doit être comprise dans un intervalle par rapport à la valeur de consigne durant toute la durée de l'expédition.

La société de transporteur doit utiliser des dispositifs d'enregistrement étalonnés dans la plage de température concernée. Dans la phase de qualification (voir TROISIEME PARTIE), nous aborderons l'importance du positionnement des sondes.

Selon que le moyen assurant le maintien en température est constitué par le colis en lui-même ou bien par le véhicule, le protocole de qualification sera différent.



**Figure 23 : Illustration du maintien de la température du produit par le véhicule**

Il est possible d'associer les deux modes de maintien en température. Dans ce cas, les colis autonomes (caisses isothermes avec sources de froid) sont véhiculés dans des enceintes dont la température est également contrôlée, ce qui facilite les phases de qualification. L'intérêt de multiplier les précautions peut s'avérer utile notamment pour les expéditions longues distances. De plus, cela facilite les tests de performance des emballages (2.2.2 TROISIEME PARTIE).

Lors de sa mise en place, l'EDL est très fastidieux et difficile à finaliser notamment parce qu'il nécessite un nombre d'interlocuteurs considérable. Chaque société doit ensuite trouver un concept d'utilisation en routine afin qu'il soit le plus pratique et le plus exploitable possible. L'idéal est d'avoir un outil susceptible d'être montré pendant les inspections des Autorités de Santé. Il faut aussi prendre en compte la charge de travail qu'il va engendrer pour les acteurs (1.4 DEUXIEME PARTIE).

### **1.3.4. Récolte des données de qualification existantes**

Suite à la demande des autorités, il se peut que certaines sociétés aient déjà mis en place des essais de qualifications. Sans procédure existante pour figer les pratiques, celles-ci sont étudiées au cas par cas et il n'y a pas d'harmonisation entre elles. Toutefois, il est

possible que le périmètre couvert et que les conditions de réalisation puissent être étendues à d'autres flux.

C'est pourquoi, l'ensemble des données présentes dans les protocoles et rapports de qualification doivent être intégrées à l'EDL afin de pouvoir dresser un bilan de l'EDL, et de procéder à une analyse de criticité. Dans la mesure du possible, la personne qui dresse l'EDL doit récolter dans les documents de qualification, un maximum de données :

- flux : arrivée – départ,
- caractéristiques du transport : durée qualifiée, nom du transporteur,
- conditions d'essais : température extérieure, volume de chargement, nombre d'essais,
- produit utilisé : produit réel, produit simulé type eau, Trypticase – Caséine – Soja (TCS)<sup>11</sup>,
- caractéristiques du produit :
  - température de conservation (si c'est le produit réel qui est utilisé),
  - conditionnement primaire (volume, type), colis et emballage,
- contrôles effectués à réception,
- documents de référence (protocoles et rapports de qualification),

La plupart de ces informations sont les mêmes que l'on retrouve dans la description des flux du paragraphe 1.3 du présent chapitre. S'il y a des points manquants ou non satisfaisants, la qualification pourra être remise en cause.

## **1.4. Bilan de l'EDL**

Dans le système de formalisation que nous proposons (voir II DEUXIEME PARTIE), cet EDL apparaît bien comme étant un pré-requis, point de départ de la stratégie de qualification.

En ce qui concerne les transports existants, il permet de faire un bilan sur les écarts de qualification. La détermination des points critiques et des défaillances est l'occasion de définir des mesures préventives ou des priorités d'action.

---

<sup>11</sup> Le TCS peut être utilisé lorsque l'industriel décide de mener des tests de maintien en température du produit et des essais de stérilité sur la même expédition.

Dans le cas d'un nouveau transport, après avoir déterminé la totalité des pré-requis (description du processus), il faut initier une réflexion d'analyse de criticité en utilisant l'EDL.

Sans aller jusqu'aux méthodes d'analyses de risques type AMDEC<sup>12</sup> ou encore HACCP<sup>13</sup>, couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique mais qui sont assez lourdes, l'objectif est de faire une comparaison avec l'existant. Globalement, cette étude va permettre de voir si le nouveau transport peut ou non être couvert par la qualification d'un transport déjà existant. En d'autres termes, le nouveau transport que nous voulons mettre en place présente-t-il des paramètres plus critiques que ceux mentionnés au niveau d'un transport déjà qualifié ? Cela représente une phase clé pour la stratégie de qualification.

Pour qu'une qualification existante puisse couvrir le périmètre du nouveau transport, il faut que :

- la durée du transport soit inférieure ou égale,
- la distance soit inférieure ou égale,
- la température de conservation du produit soit la même,
- la température de consigne lors de la phase de transport soit similaire,
- la solution de transport choisie soit identique,
- le site de réception soit dans la même zone climatique.

Si les points de comparaison ne sont pas tous les mêmes, il faudra faire une analyse quant au risque de couvrir la qualification du nouveau transport par la qualification existante.

Si l'analyse des points de comparaison ne permet pas d'assimiler les caractéristiques du nouveau transport à celui déjà qualifié, il faudra mener la stratégie complète de qualification et passer à l'étape de qualification de conception (Annexe 10).

Dans l'industrie pharmaceutique, il faut toujours savoir expliquer ses choix et pouvoir justifier son besoin. L'analyse de criticité doit être réalisée par un groupe pluri-disciplinaire composé d'au moins un membre des services ayant une part de responsabilité dans le nouveau transport ou le transport modifié (Figure 25). Ceci permet de statuer une fois pour toute sur le sujet et que tous les acteurs de la chaîne du froid et des expéditions soient en accord.

---

<sup>12</sup> Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité : Analyse qualitative des causes de défaillance, associée au calcul de la criticité de chacune de ces causes

<sup>13</sup> Hazard Analysis Critical Control Point : méthode plus utilisée dans l'agroalimentaire

## 1.5. Maintien de l'EDL

La construction d'un tel fichier a demandé un travail de plusieurs mois mais cela varie avec l'importance de l'entreprise. L'EDL est un document qui n'est pas fixe. Il doit vivre dans le temps avec les évolutions de la société. Par conséquent, afin de conserver tout son intérêt, il va avoir besoin de mises à jour régulières afin que les données soient fiables et utilisables à n'importe quel moment.

D'abord, l'EDL doit être implémenté dans le système informatique intelligemment. L'essentiel est qu'il présente un aspect pratique, simple mais aussi complet. L'idéal est également de pouvoir trouver rapidement les données recherchées. Il peut par exemple être matérialisé dans un fichier Excel tel que nous l'avons présenté (Figure 24). Les utilisateurs sont identifiés par rapport à leurs besoins. Il est plus aisé de confier le maintien du fichier à une seule entité vers laquelle toutes les données pourraient converger (Figure 25). Toutefois, ceci impose aux intervenants de communiquer sur les mises à jour à effectuer et de s'appuyer sur le processus de maîtrise des changements.

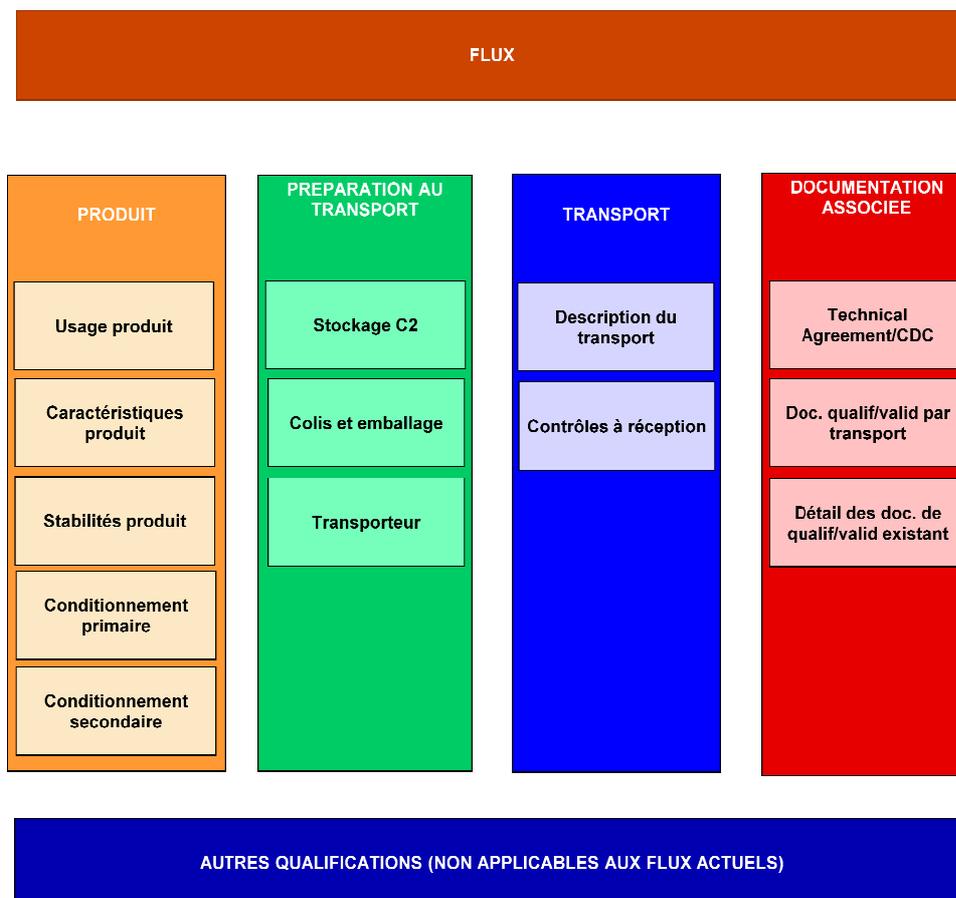
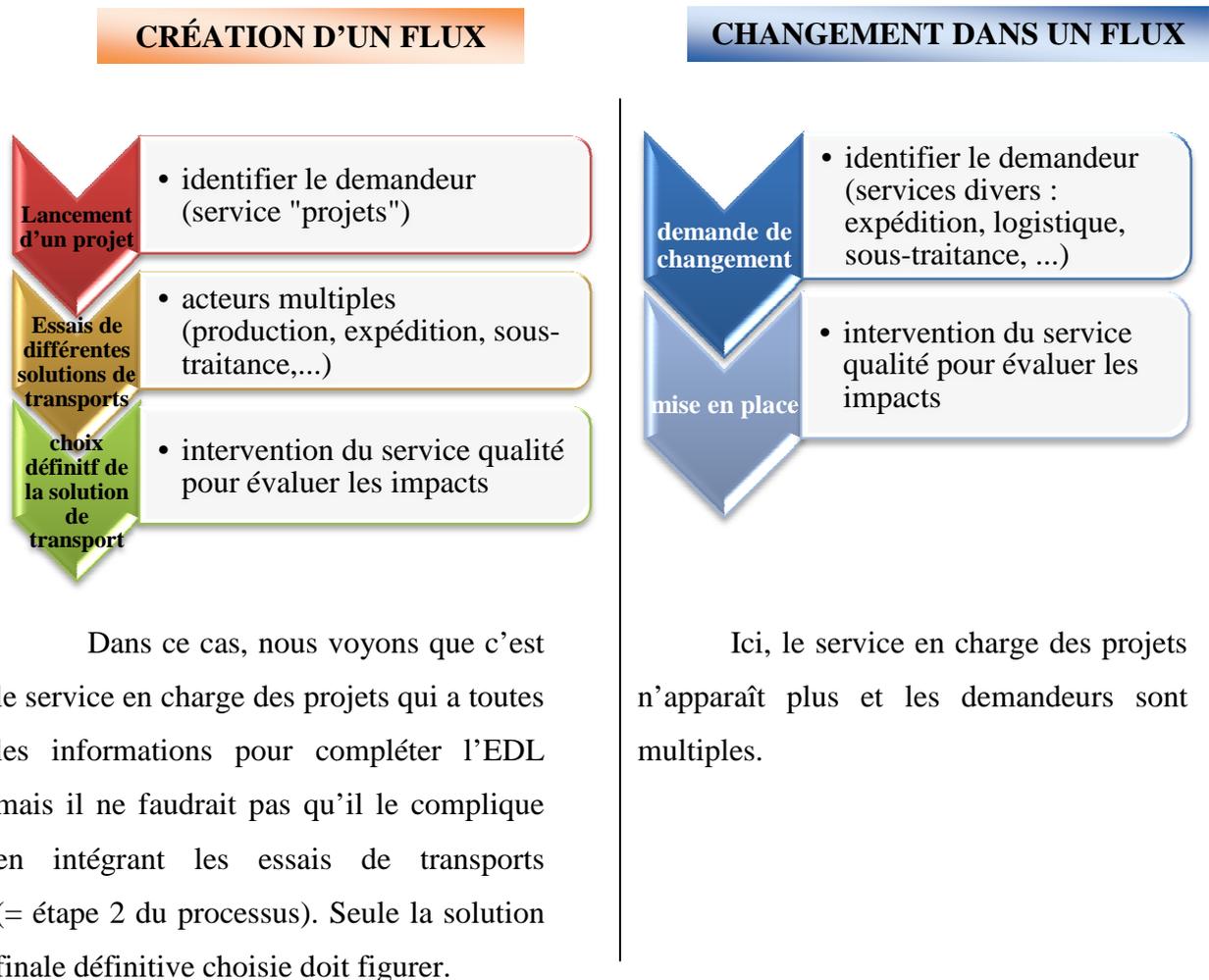


Figure 24 : exemple de formalisation de l'EDL à travers un fichier Excel

A quel moment l'EDL devra t-il être mis à jour ? Deux cas peuvent se présenter :



**Figure 25 : Identification de l'entité la plus pertinente pour effectuer le maintien de l'EDL à travers les deux cas possibles : création d'un nouveau flux et modification d'un flux existant**

Le service « qualité » est donc le seul à intervenir dans chacun des cas ci-dessus. Il semble qu'il soit le mieux placé pour prendre en charge les mises à jour. Toutefois, si ce mode de fonctionnement est choisi, il est indispensable de pouvoir compter sur une étroite collaboration de l'ensemble des acteurs.

De plus, il faut relativiser la charge de travail. Dans une industrie pharmaceutique, le nombre de projets concernant un nouveau transport reste faible, de même que les changements au sein d'un existant. La fréquence de la mise à jour est à évaluer. Une périodicité mensuelle voire bimensuelle peut être largement suffisante.

## **II. Formalisation de la méthodologie standard de qualification**

Nous entendons par « formalisation de la méthodologie » le fait de donner des lignes directives aux différents acteurs potentiels de la chaîne de distribution. A travers ce document, l'entreprise aura une méthodologie harmonisée et surtout standardisée. Cela limitera les questions récurrentes sur la réalisation de la qualification. Lorsque la société voudra mettre en place un nouveau transport (c'est-à-dire une nouvelle destination, un nouveau véhicule ou transporteur, un nouveau produit,...) concernant un produit sensible à la température, il faudra suivre les différentes étapes de la méthode décrite dans la procédure. Ceci diminuera la perte de temps et optimisera la charge de travail des ressources allouées au projet.

Selon notre point de vue, la formalisation la plus pertinente consiste à la rédaction d'une procédure générale. L'objectif étant d'éviter de « réinventer » mais plutôt de s'appuyer sur les éléments qui existent déjà. L'idéal pour établir cette procédure est de réunir l'ensemble des collaborateurs impliqués dans le processus de transport (Figure 26) à travers un groupe de travail. C'est ce mode de fonctionnement que nous avons utilisé pendant la mission. Le leader du groupe doit fédérer et investir l'ensemble de ses collaborateurs. Ces derniers doivent travailler en harmonie et chacun doit trouver son propre intérêt au sujet pour être impliqué et participer correctement à l'avancement du travail.



**Figure 26 : Exemple de constitution du groupe de travail  
(à adapter selon l'organisation de l'entreprise)**

Le leader doit solliciter ses collaborateurs afin qu'ils expriment leurs opinions. Chaque décision prise devra être actée.

La procédure de qualification des transports doit être constituée au minimum des thèmes suivants :

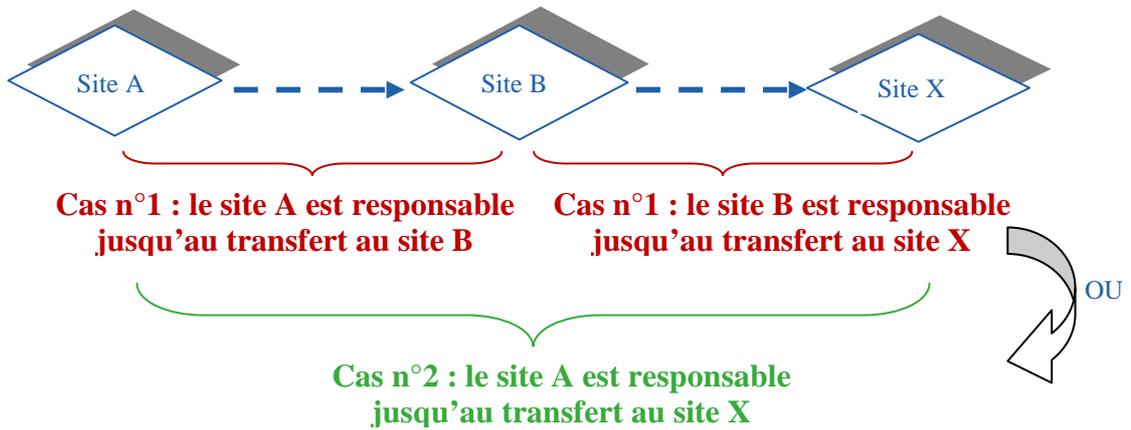
- objectif,
- références règlementaires à respecter,
- domaine d'application : contient le scope des flux pris en compte (exemple : inter-sites / intra-sites,...) mais aussi le périmètre produits (essais cliniques / produits au stade de mise sous forme pharmaceutique (MSFP) / échantillons,...),
- responsabilités : ce paragraphe doit décrire clairement les rôles et responsabilités (Tableau 12) de chaque entité liée plus ou moins directement à la qualification. Nous retrouvons les mêmes services que ceux mentionnés ci-dessus (Figure 25) mais également le service de la qualité fournisseur et éventuellement les sous-traitants selon leur capacité à participer aux phases de qualification,
- études préalables : identification du transport (voir 1.3 DEUXIEME PARTIE),

- stratégie de qualification (voir TROISIEME PARTIE) : chacune des étapes doit être parfaitement décrite de sorte que les opérateurs aient suffisamment d'informations pour savoir ce qu'ils ont à faire et comment. Le schéma : objectif de l'étape – réalisation (conditions) – critères d'acceptabilité peut être suivi,
- besoins en revalidations.

**Tableau 12 : Exemple de responsabilités du service qualité dans le cadre de la qualification des transports (référence interne)**

Membre	Responsabilités
<b>Service qualité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- veiller à l'application et au respect de la procédure,</li> <li>- peut participer aux audits des transporteurs,</li> <li>- participer à l'étape d'analyse de criticité pour établir la stratégie de qualification à appliquer au nouveau transport ou en cas de changement,</li> <li>- approuver la documentation interne de qualification (plans de validation, protocoles, rapports),</li> <li>- participer à l'établissement du programme de qualification et suivre sa réalisation,</li> <li>- mettre à jour la procédure en fonction des évolutions réglementaires et techniques,</li> <li>- coordonner la mise à jour de l'état des lieux sur les pratiques de transport (récolter l'ensemble des informations auprès des différents acteurs impliqués et les implémenter dans l'EDL transport).</li> </ul>

Cette partie a été très délicate à figer dans notre cas. Ce phénomène est d'autant plus remarquable dans les grandes entreprises à cause de l'aspect transversal du sujet et des rôles qui sont très fermés. Les collaborateurs ne sont pas toujours prêts à faire preuve de souplesse. Lorsque le flux concerne plusieurs sites, il faut faire preuve de beaucoup de patience car les responsabilités sont encore plus difficiles à établir (Figure 27).



**Figure 27 : Exemple de discussion possible pour les rôles et responsabilités**

La procédure doit également préciser l'architecture documentaire que l'entreprise veut employer. Par exemple, elle pourra choisir de rédiger un protocole et un rapport de qualification à chaque fois. C'est au niveau de ces protocoles que doivent figurer les détails des essais (le nombre, les conditions,...). Le rapport, lui, statuera sur l'état qualifié ou non du processus de transport.

**TROISIEME PARTIE :**  
**LA STRATEGIE DE QUALIFICATION DES**  
**PROCESSUS DE TRANSPORT**

La stratégie de qualification du transport correspond à la deuxième étape du travail. Elle ne peut être étudiée qu'après avoir dressé un bilan de l'EDL et mené une analyse de criticité. Cette dernière va permettre d'identifier les moyens opérationnels à mettre en place, la stratégie de qualification à appliquer ainsi que les paramètres critiques et les conditions opératoires à prendre en compte. Il faut suivre la démarche étape par étape pour ne pas passer à côté des éléments importants. En effet, il serait dommage de lancer toute une série de tests alors que l'EDL prouve que la société peut s'en dédouaner. L'impact engendré par la réalisation d'une qualification en ce qui concerne les moyens humain, financier et en charge de travail est trop élevé.

En s'appuyant sur les guides vus en première partie, nous voyons que les définitions des différentes phases de la stratégie divergent. De plus, nous nous apercevons qu'il n'est pas envisageable de traiter les deux solutions de transport ensemble. Ceci explique qu'à chaque stade de la stratégie, nous aurons une déclinaison de l'étape, d'une part pour le camion réfrigéré et d'autre part pour le colis autonome. L'essentiel est que l'entreprise ait établi ses propres interprétations et que celles-ci englobent les principaux aspects mentionnés dans les guides.

La stratégie de qualification pourra être appliquée à des transports déjà utilisés (cas de changements, modifications du processus) ou à des nouveaux transports.

## **I. La qualification de conception : QC**

D'après les BPF (2), la QC « *a pour objet de démontrer et de documenter que ces équipements souhaités conviennent pour les usages auxquels ils sont destinés.* ». Cherchons à décliner cette définition au transport. D'après les définitions extraites des référentiels tels que celui de la SFSTP (21) ou encore de la PDA (18), réaliser une QC, c'est démontrer et documenter que la solution de transport répond aux besoins utilisateurs, aux spécifications fonctionnelles et aux contraintes réglementaires.

## **1.1. Le transporteur**

Le transporteur est l'intervenant le plus important dans la gestion de la chaîne du froid. Il est le garant de la qualité des produits pharmaceutiques durant leur phase de distribution. Par conséquent, il est indispensable de définir et de décrire clairement sa prestation.

### **1.1.1. Le Cahier des charges (CDC)**

Nous avons vu que dans la plupart des cas, les transports sont sous-traités. Les donneurs d'ordre sont alors obligés, d'un point de vue réglementaire, de créer un contrat de sous-traitance incluant un CDC (17). « *Cette qualification peut être assimilée à la rédaction du cahier des charges et au choix du fournisseur.* » (4).

Le CDC est un document exprimant l'ensemble des besoins du donneur d'ordre vis-à-vis de la prestation. Il permet d'étendre à la phase de transport le niveau de qualité demandé par le fabricant sur tout le processus de production des médicaments. Il est rédigé par ce dernier et devra être approuvé par le sous-traitant.

Les exigences attendues dans le CDC sont les suivantes :

- périmètre : présentation succincte de la prestation pour laquelle s'engage le transporteur,
- instructions de prise en charge de la marchandise,
- description des flux de transport : heures d'arrivée,...
- gestion des anomalies et des changements,
- précisions sur les exigences pour le maintien en température,
- plan de maintenance des véhicules,
- définitions : explication des termes techniques,
- référentiels applicables,
- coordonnées des parties concernées,...

Du point de vue du maintien en température des produits transportés, il est essentiel que le CDC précise les modalités à suivre en cas de non-conformité<sup>14</sup>. Le donneur d'ordre doit être alerté au plus vite, par un appel téléphonique par exemple. Il évaluera l'importance de la non-conformité et indiquera au chauffeur ce qu'il doit faire.

### **1.1.2. Évaluation des changements et plans d'action**

Au niveau de cette étape initiale de QC du transporteur, nous pouvons être face à différentes situations :

- La société de transport est déjà liée au donneur d'ordre par un CDC depuis un certain temps. Celui-ci peut alors s'avérer incomplet par rapport à l'évolution des exigences qualité de l'industriel.
- La société de transport est un nouveau « fournisseur » pour le donneur d'ordre et ne possède pas encore de CDC.

Selon le cas auquel nous sommes confrontés, des changements voire des plans d'action doivent être mis en place.

Dans le cas d'un transport à température régulée où le transporteur possède déjà un CDC, il faut procéder à une analyse de celui-ci en se focalisant sur les besoins de la société par rapport au contrôle de la température. L'objectif étant de s'assurer que le prestataire met tout en œuvre pour maintenir la température de consigne, par exemple, des expéditions à  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ,  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  ou à  $+20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  (températures les plus courantes).

S'il manque des points importants, il faut apporter les changements nécessaires. Nous pouvons alors créer une liste d'exigences qualité indispensables à la qualification du transport. Pour établir cette liste, il est intéressant de s'inspirer des pratiques de maintenance et d'entretien effectuées sur le site même du donneur d'ordre. En effet, il serait mal venu de demander un niveau d'exigence plus important au sous-traitant que celui appliqué sur le site. Par exemple, en assimilant les enceintes frigorifiques des remorques aux chambres froides. Si le donneur d'ordre juge qu'une maintenance annuelle pour la vérification périodique des sondes de température de ses chambres froides est suffisante, il est logique qu'il impose la même fréquence à la société de transport. De plus, c'est une périodicité que nous retrouvons

---

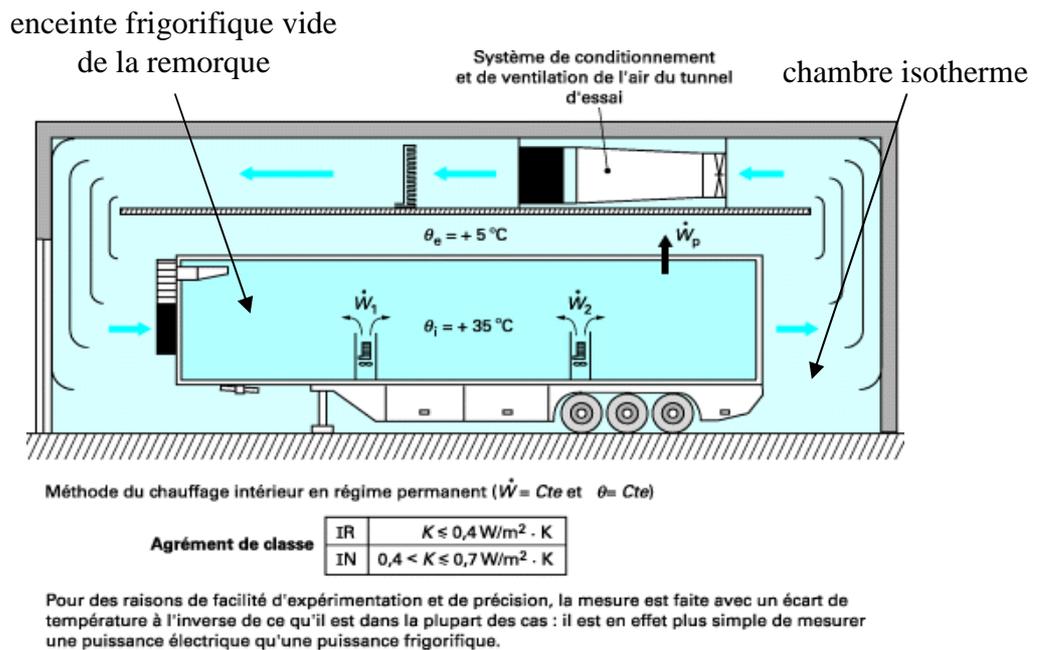
<sup>14</sup> Une non-conformité correspond à tout écart constaté par rapport à un résultat escompté ou à une situation attendue.

dans certaines recommandations : « [...] *electronic measuring and recording devices which are used in critical areas [...] should be calibrated at least annually against a traceable reference device* » (22).

Pour l'entretien des véhicules, le fabricant peut également compléter son besoin en s'appuyant sur les accords ATP<sup>15</sup> (9). Bien que ce référentiel s'applique au transport des denrées périssables, il décrit des modes opératoires pour réaliser des essais de performance des équipements qui sont intéressants et adaptables au transport de produits pharmaceutiques.

Nous retrouvons des essais tels que :

- la puissance frigorifique du groupe : l'accord décrit les conditions de test ainsi que le calcul de la puissance frigorifique utile du groupe,
- le test d'isothermie (*d'après le Cemagref*<sup>16</sup>) (Figure 28) : il détermine la capacité d'isolation des enceintes frigorifiques des véhicules (au niveau des parois et du plancher). La durée du test est de 12 heures (9).



**Figure 28 : Schématisation de l'essai d'isothermie pour la mesure du coefficient global de transmission thermique K des caisses de véhicules frigorifiques (d'après le Cemagref) (8)**

<sup>15</sup> Accord relatif aux transports internationaux de denrées périssables et aux engins spéciaux à utiliser pour ces transports. Cet accord est entré en vigueur le 21 novembre 1976 et a été modifié le 7 novembre 2003. Accord signé au niveau de l'Organisation des Nations Unies.

<sup>16</sup> Le Cemagref est un organisme de recherche spécialisé en sciences et technologies pour l'environnement.

Des résultats conformes aux tests de la réglementation ATP garantissent que les véhicules sont ou restent aptes à maintenir les chargements dans les limites de température prédéfinies.

La mise en œuvre de tels essais nécessite des locaux et un matériel adéquats que les sociétés de transport ont rarement la capacité et les moyens d'installer. C'est la raison pour laquelle elles sous-traitent à des spécialistes.

Dans cette étape d'analyse des pratiques, nous avons besoin de contacter chaque transporteur pour qu'il donne de plus amples détails sur leurs pratiques. Ceci nous permet également d'expliquer notre démarche en tant que donneur d'ordre pour que les fournisseurs comprennent le lien avec le futur plan d'action. Cette communication n'est pas toujours très évidente. En effet, il faut trouver le bon interlocuteur dans la société de transport. Cette personne doit connaître les termes employés et pouvoir répondre aisément à nos questions.

Dans les structures importantes, il faut que l'initiateur du processus de qualification travaille en collaboration avec le service qui est régulièrement en contact avec les transporteurs, tel que le service qualité fournisseur. L'organisation des sociétés de sous-traitance ne facilite pas toujours le travail. Il se peut que le service qualité ne soit pas basé dans la même ville, ni dans la même région que le site du transporteur concerné. Par exemple, il peut se trouver au siège social de l'entreprise ce qui complique les échanges sur cet aspect qualité.

L'approche avec les fournisseurs doit être très réfléchie. Il ne faut pas les « perdre » en multipliant les interlocuteurs. Par exemple, nous pouvons demander au service axé sur la qualité fournisseur de se charger de la prise de contact. C'est en effet eux qui pourront traiter avec les sous-traitants et créer un climat de bonne entente.

Nous suggérons de compléter l'analyse des CDC en utilisant, dans la mesure du possible, les derniers rapports d'audit en s'appuyant sur les conclusions et actions qui en ont découlés.

Tout ce processus d'analyse des pratiques doit amener à l'établissement d'un plan d'action qui doit être formalisé.

### 1.1.2.1. Formalisation documentaire des changements

En commun accord avec les services de la qualité fournisseur, des expéditions et du service de validation, les acteurs du transport doivent statuer sur une formalisation des nouvelles exigences qualité. Il est nécessaire de choisir la solution la plus efficace, celle qui paraît être la plus pratique dans le système documentaire de l'entreprise. Par exemple, au lieu de faire une nouvelle version du CDC, pour accélérer le processus d'approbation des documents, nous pouvons y insérer une annexe à part entière. Celle-ci peut être sous forme de « spécification<sup>17</sup> » (Annexe 9). Ce moyen de formalisation doit obligatoirement être approuvé par le service responsable de l'émission des CDC.

Au moment de la rédaction de ces documents, il faut penser à s'adapter au vocabulaire des transporteurs afin d'éviter les incompréhensions. En effet, en tant qu'industrie pharmaceutique, nous avons un langage professionnel et donc d'experts dans le domaine de la qualité. Le milieu des transports est indéniablement différent. La notion de « qualité » n'a fait son apparition que depuis quelques années et les entreprises tentent peu à peu se développer dans ce sens. C'est pourquoi, dans l'idéal, chacun des besoins exprimés dans les documents est clairement défini. Pour s'assurer au maximum que le transporteur est en phase avec la demande, il est bienvenu de contacter les entreprises pour qu'elles fassent parvenir leurs remarques et/ou interrogations. Le donneur d'ordre doit accompagner et soutenir les sociétés de transport dans leur démarche d'amélioration de la qualité. Ceci principalement lorsqu'il s'agit de petites voire très petites structures (comptant moins de dix employés).

### 1.1.2.2. L'audit du fournisseur

Dans le cas où le transporteur est une entreprise nouvelle, la qualification de conception peut se traduire par un audit de la société. « *Il appartient au donneur d'ordre d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé [...]* » (2).

L'équipe d'audit doit être constituée d'au moins :

- un membre du service de la qualité fournisseur pour la planification, l'organisation et le bon déroulement de l'audit,
- un membre du service des expéditions plus spécialiste du métier,

---

<sup>17</sup> Terme de gestion documentaire désignant « *l'ensemble des exigences auxquelles doit se conformer une entité* » (référence interne).

- un membre du service qualité opérationnelle pour répondre à toute incompréhension, interrogation ou explication au sujet des nouvelles exigences sur la régulation en température.

La norme ISO 19011 définit la méthodologie pour la mise en œuvre des audits :

- Le plan d'audit :

Le plan d'audit (Annexe 3) est rédigé par le responsable d'audit et est inspiré des principaux chapitres des BPF. Il renseigne sur les dates et horaires, la constitution de l'équipe d'audit, le champ d'application et les référentiels qui doivent être fournis par le prestataire.

- La préparation de l'audit :

La préparation de l'audit se fait idéalement en présence de l'ensemble de l'équipe. Le responsable d'audit décrit le déroulement de l'inspection. Il conseille éventuellement sur l'attitude à adopter selon l'expérience des membres de l'équipe dans ce domaine. Le plan est détaillé afin de ne pas oublier les points importants. L'objectif est aussi de bien éclairer chacun sur son rôle pendant l'inspection. Par exemple, un participant pourra intervenir principalement sur la partie technique et explication des exigences mentionnées dans le document complétant le CDC. Il est essentiel de s'assurer que les sous-traitants aient bien compris la démarche à suivre dans le cadre de la qualification des transports.

Les points à auditer pour la démarche de qualification du transport sont les suivants :

- visite des véhicules et/ou remorques,
- modes de contrôles des températures,
- gestion des anomalies et des non-conformités : en effet, le transporteur doit mettre en œuvre les actions correctives en accord avec le CDC,
- gestion des modifications : dans le cas où la société de transport décide de faire des modifications sur un véhicule, elle devra obligatoirement en informer son client afin qu'une évaluation de l'impact qualité soit réalisée. Prenons l'exemple d'un changement de la porte d'un véhicule ; le donneur d'ordre devra juger, avec le transporteur, du besoin de refaire des tests,
- métrologie et maintenance des équipements / sous-traitance, fréquence et type d'intervention,

- procédures et instruction de travail : la liste des tâches et responsabilités qui incombent à chacun des employés de la société doit être consultable
- formation du personnel : conformément aux BPD (1), il est indiqué que « *Chaque établissement doit disposer d'un personnel qualifié en nombre suffisant pour mener à bien les tâches qui lui incombent.* » et que « *Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale et continue adaptée aux activités qui leur sont confiées.* » Les chauffeurs doivent donc être formés aux procédures de chargement, de gestion des anomalies,... Ils doivent connaître les modalités à suivre lorsque la température à l'intérieur de leur enceinte devient non-conforme.

- Le déroulement de l'audit

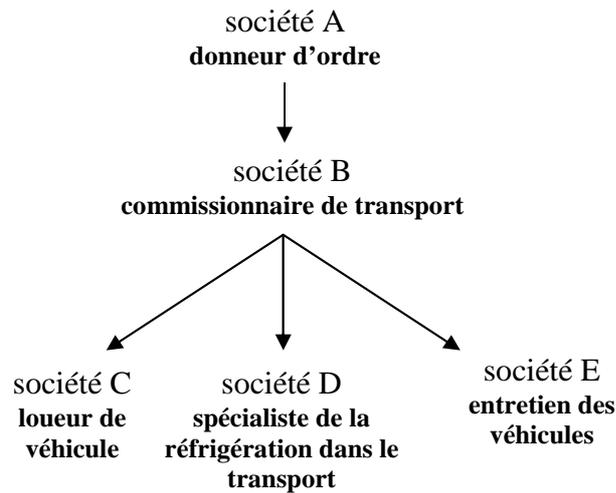
L'audit se déroule selon le programme prévu. Le responsable d'audit doit gérer le temps et s'assurer que tous les points du plan établi sont bien abordés. L'ambiance doit être détendue afin de ne pas mettre trop de pression sur les personnes auditées. Le dialogue sera d'autant plus aisé entre les parties. C'est un travail d'équipe, il faut poser des questions pertinentes sur lesquelles les collaborateurs peuvent rebondir.

- Réunion de synthèse

Après avoir fait le point au sein de l'équipe, le responsable récapitule l'ensemble des observations faites au cours de l'audit. L'essentiel étant de faire comprendre qu'il ne s'agit pas d'une sanction, c'est au contraire une réelle source de progrès pour l'entreprise. C'est un moyen pour garantir sa pérennité.

La société prestataire reçoit ensuite un rapport d'audit, mentionnant la liste des points positifs et des observations cités lors de la réunion de synthèse. Elle a ensuite un mois pour communiquer au donneur d'ordre son plan d'action et préciser un délai d'engagement. Ce plan d'action devra faire l'objet d'une approbation par le donneur d'ordre. Ensuite, le suivi de ces actions sera assuré par les membres du service de la qualité fournisseur par des prises de contact régulières. Il est indispensable de vérifier que le prestataire met en œuvre les mesures nécessaires, conformément à son engagement.

Il est important de noter que certaines sociétés sont des commissionnaires de transport, c'est-à-dire qu'elles sont chargées de l'organisation du transport souhaité par le donneur d'ordre. Prenons l'exemple d'une entreprise qui met en place du transport frigorifique uniquement pour le compte du donneur d'ordre. Le véhicule attitré à ces expéditions est alors équipé d'un groupe froid par un spécialiste et son entretien est assuré par un autre prestataire (Figure 29).



**Figure 29 : Exemple d'organisation pour la mise en place d'un transport frigorifique**

Dans l'exemple ci-dessus, les sociétés C et E peuvent être les mêmes. C'est le cas de l'entreprise que nous avons auditée. Faire appel à un commissionnaire permet au donneur d'ordre de se décharger de l'organisation du transport mais cela multiplie le nombre d'intermédiaires et complique la gestion des véhicules.

Insistons sur le fait que le donneur d'ordre doit, notamment grâce au CDC, exprimer très clairement ce qu'il attend du sous-traitant et le niveau d'échange d'informations qu'il souhaite. Le développement d'un partenariat et d'une confiance réciproque entre les acteurs de la chaîne de distribution est la clé du succès pour la qualité du service.

Pour conclure, le fabricant de vaccin peut s'appuyer, pour la qualification de conception, sur les données fournisseur. Le CDC, les audits mais aussi les tests ATP sont suffisants pour s'assurer que la remorque répond aux besoins utilisateurs, aux spécifications fonctionnelles souhaitées.

## 1.2. L'emballage

Comme nous l'avons vu précédemment (voir 1.3.3 DEUXIEME PARTIE), dans certains cas, les colis autonomes assurent le maintien en température des produits tout au long du processus de transport. Dans ce cas, le fabricant ne peut pas s'appuyer seulement sur la qualité de la prestation de son transporteur. Il doit également identifier et définir ses besoins concernant les emballages isothermes (18). « *The temperature gradient within a large load can vary significantly from outside to middle and can be greatly influenced by external temperatures if the container or vehicle is not well insulated.* » (22). En effet, la qualification des transports ne concerne pas uniquement les véhicules, il faut parfois prendre en compte l'isothermie des dispositifs d'emballage. Leur rôle est de limiter au maximum les échanges thermiques entre l'extérieur et l'intérieur de l'emballage. Cette capacité d'isolation sera fonction du matériau utilisé par le fabricant. Elle sera d'autant plus grande que l'épaisseur de ce matériau est importante.

Un autre paramètre important est le coefficient de conductibilité thermique ( $\lambda$ ) (Tableau 13). Il est indépendant de l'épaisseur (21). Plus il est faible, plus le matériau est isolant.

**Tableau 13 : Valeurs moyennes de conductibilité thermique ( $\lambda$ ) pour différents matériaux**

matériau	valeur moyenne de $\lambda$
mousse de polyuréthane	0,024 (pour une densité de 30-35 kg/m <sup>3</sup> )
mousse polystyrène expansé <sup>18</sup> extrudé <sup>19</sup> aluminisé	0,024-0,027 (pour une densité de 15 kg/m <sup>3</sup> )
mousse polystyrène expansé extrudé	0,044

<sup>18</sup> Se dit des matières plastiques qui possèdent une structure cellulaire et qui sont utilisées pour leur légèreté et leurs propriétés isolantes. (16)

<sup>19</sup> L'extrusion est un procédé de mise en forme qui consiste à pousser la matière à travers une filière. (16)

Parmi les spécifications techniques à vérifier, figurent :

- la fragilité (capacités de résistance aux chocs, aux vibrations,...)
- les matériaux
- les dimensions
- le poids
- capacité d'isothermie,...

La QC de l'emballage est le plus souvent gérée par le fabricant de ce matériel. Dans ce cas, les tests seront réalisés selon un protocole et un rapport approuvés par le donneur d'ordre. Les conditions des essais sont définies en fonction du contenu du CDC.

## **II. La phase de qualification opérationnelle : QO**

Avant de démarrer cette phase, la QC doit avoir démontré la conformité de la solution de transport par rapport aux spécifications fonctionnelles, aux besoins utilisateurs et aux contraintes réglementaires. C'est la phase pendant laquelle on vérifie que la solution de transport donne les résultats attendus dans les paramètres opératoires worst-case. Elle permet d'ajuster les conditions opérationnelles, c'est-à-dire les paramètres d'utilisation en routine.

### **2.1. La mise en place des essais**

#### **2.1.1. Les systèmes d'acquisition et d'enregistrement électronique de la température**

D'un point de vue réglementaire (voir II PREMIERE PARTIE) nous retrouvons souvent des préconisations pour la mise en œuvre d'enregistreurs de température adaptés. Cela signifie qu'ils doivent pouvoir être utilisés aux plages de températures concernées par les transports. Il est également indispensable qu'ils soient résistants aux conditions extérieures (vibrations, humidité, températures de fonctionnement,...).

Dans l'ensemble des étapes de qualification du maintien en température des transports, les systèmes d'enregistrement utilisés doivent être les mêmes que ceux qui seront utilisés en routine (voir 2.3 TROISIEME PARTIE). Cela diminue le risque de résultats biaisés.

La fréquence d'acquisitions des données, la plage de température, la durée de l'enregistrement sont des éléments paramétrables.

Différents types d'enregistreurs électroniques de température peuvent être utilisés.

#### 2.1.1.1. Les enregistreurs à usage unique

Ces systèmes sont étalonnés chez le fabricant. Nous pouvons démontrer, via une étude statistique, que les enregistreurs de température à usage unique étalonnés chez le fournisseur ne dérivent pas dans le temps sur leur période de validité (Figure 30). Le logiciel de lecture doit être validé, de même que les postes accueillant ce logiciel.



**Figure 30 : Illustration du cycle de vie de l'enregistreur de température**

Ce type d'enregistreurs nécessite la mise en place d'un logiciel de lecture validé chez les réceptionnaires et la qualification des postes informatiques. Cependant, il existe une version avec un système USB générant automatiquement des suivis de température en format PDF sans installation de logiciel mais la qualification des postes informatiques reste nécessaire.

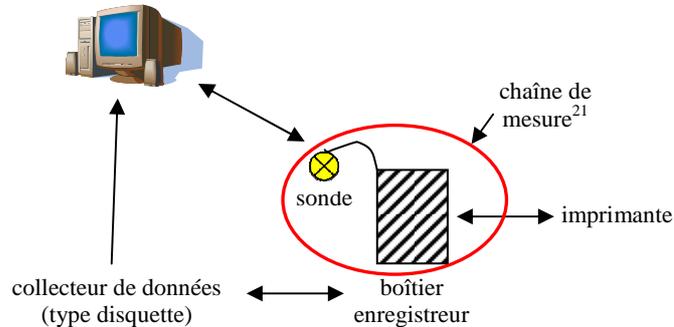
Les incertitudes de mesure doivent être cohérentes par rapport aux exigences qualité du produit. L'étalonnage initial du fournisseur est considéré comme suffisant lorsqu'il est réalisé selon des méthodes reconnues par des organismes type COFRAC<sup>20</sup>. De plus, les démarches de validation du logiciel d'exploitation et des postes informatiques doivent être réalisables.

---

<sup>20</sup> Le Cofrac, Comité Français d'Accréditation, créé en 1994 sous le régime de la loi du 1er juillet 1901 a été désigné comme unique instance nationale d'accréditation par le décret du 19 décembre 2008.

### 2.1.1.2. Les enregistreurs réutilisables type « Testo »

Ces systèmes sont constitués de plusieurs entités : le boîtier enregistreur, la sonde de température, le logiciel d'exploitation des données (Figure 31).



**Figure 31 : Schématisation des entités et annexes constitutives pour le traitement des informations données par les enregistreurs de température réutilisables**

Ces appareils facilitent considérablement l'archivage des courbes de températures. Dans le cas d'utilisation dans les enceintes de véhicules, il est intéressant d'indiquer la position des sondes (près et loin de la sortie d'air du groupe froid, près des portes,...).

Les enregistreurs doivent être retournés chez le donneur d'ordre pour l'analyse des courbes de températures, les réceptionnaires n'étant pas toujours équipés du logiciel d'acquisition des données. Parfois, la prise en charge de ces instruments à réception peut être très longue et ce délai peut créer une pénurie d'enregistreurs au service expéditeur. La capacité de la mémoire du système d'acquisition va limiter la masse de données pouvant être enregistrées.

Dans le cas d'un transport à  $-80^{\circ}\text{C}$  où la source de froid est de la carboglace, l'enregistreur ne peut être placé près du produit. Ceci provoquerait sa dégradation, d'où l'intérêt d'avoir une sonde déportée (Annexe 4). Cependant, il existe des enregistreurs sans sonde extérieure spécialement conçus pour des transports en présence de carboglace) (Annexe 5).

### 2.1.1.3. L'étalonnage

L'étalonnage permet de détecter les écarts entre la valeur indiquée par un système de référence et celle de l'appareil à contrôler puis de vérifier que ces écarts sont à l'intérieur des tolérances prédéfinies. Les étalons dits « de référence » possèdent la plus haute qualité métrologique et leur coût est très élevé. Ils sont obligatoirement :

- accompagnés d'un certificat d'étalonnage (Annexe 6)
  - dans les limites de validité,
  - justifiant du raccordement à un étalon national ou international.
- stockés et utilisés dans les conditions qui assurent le maintien des caractéristiques métrologiques.

Les étalons sont choisis en fonction de leur exactitude, de la plage de température à couvrir, des conditions d'utilisation... Souvent, ce sont les étalons appelés « de travail » qui sont utilisés, leur qualité métrologique est inférieure à celle des étalons appelés de référence.

Grâce à l'étalonnage, nous nous assurons que les températures données par le système correspondent bien à la température réelle du milieu suivi. Ces opérations garantissent le suivi de la qualité de la mesure pendant toute la durée de vie de l'appareil. Les systèmes « réutilisables » n'ont pas de date de péremption mais ceci oblige le transporteur à renvoyer périodiquement ses appareils pour un réétalonnage à un laboratoire de métrologie accrédité (par le COFRAC par exemple) (10). C'est le cas du Cemafruid, groupement d'intérêt économique créé en 2000, ayant repris certaines activités d'essais du Cemagref. Il peut réaliser les essais de différentes catégories d'équipements tels que l'étalonnage de sondes, des vérifications, des essais selon la réglementation ATP... Le Cemafruid réalise également des essais spécifiques sur la base de protocole de test élaborés par ou avec le client.

Voici brièvement un principe d'étalonnage des sondes de température (référence interne) :

Les sources de températures (bains thermostatés, bains de glace fondante, four, étuve réfrigérée) utilisées doivent être qualifiées afin de prouver leur homogénéité et leur stabilité. La mesure se fera sur deux à trois points d'étalonnage selon l'étendue du domaine d'utilisation (c'est-à-dire selon la plage de température utilisée). Dans certains cas, où l'installation des enregistreurs ne permet pas leur démontage, l'étalonnage de la chaîne de mesure<sup>21</sup> se fera « in-situ ». Le capteur du moyen de mesure doit être placé à proximité immédiate du capteur de l'étalon, dans une zone très stable de la source de température. Dans

---

<sup>21</sup> Nous appelons « chaîne de mesure » l'ensemble des éléments constituant le système d'enregistrements. Une chaîne de mesure peut être constituée d'un câble de connexion, d'un boîtier d'enregistrement et d'une sonde de température.

certaines véhicules, le test doit être fait au sein de l'enceinte. Le générateur de température sera alors constitué par le groupe froid. Une série de trois mesures est recommandée.

L'analyse des écarts de résultats entre l'appareil à étalonner et l'étalon permettra de statuer sur une conformité ou non du système.

#### 2.1.1.4. Autres systèmes

Notons qu'il existe également des « indicateurs de températures » : ce sont des appareils à franchissement de seuil. Ils permettent de voir si une température prédéterminée a été dépassée, par un changement de couleur par exemple. Leur précision est moindre par rapport aux deux types d'enregistreurs précédents. De plus, l'amplitude de l'écart de température et sa durée ne peuvent pas être connus. Bien que le coût de ces appareils soit plus faible que pour les enregistreurs électroniques, ils sont peu adaptés au suivi du transport de médicaments, d'autant plus au transport de vaccins.

Des « indicateurs de congélation » sont aussi disponibles. Ce sont des supports cartonnés contenant, sous un blister, une ampoule remplie d'un liquide de couleur rouge déposée sur un papier buvard. En cas de congélation, l'ampoule casse et le liquide se répand sur le buvard.

Pour conclure sur les enregistreurs, l'idéal dans le cas du transport est d'avoir un système permettant de donner les informations en temps réel. Ceci permet, en cas d'anomalie, de pouvoir mener immédiatement une action corrective. Il est primordial que le fabricant fournisse un certificat d'étalonnage.

Les courbes de température sont analysées par le donneur d'ordre ou par le réceptionnaire grâce à un logiciel adapté. Les données sont ensuite archivées dans le système informatique.

### 2.1.2. Le test d'homogénéité des enceintes

Définissons la QO comme étant une vérification de la capacité de l'enceinte à maintenir une température stable et homogène en tout point pendant une durée déterminée.

Ce type d'essai est également appelé « mapping » ou encore « cartographie » de l'enceinte (terme à ne pas confondre avec les cartographies de flux physiques des produits vues auparavant).

### 2.1.2.1. Réalisation

Ce test consiste à avoir un aperçu de la répartition générale de la température dans les enceintes frigorifiques chargées au maximum pour que le flux d'air soit le plus perturbé possible. Afin d'avoir ce volume maximal, nous pouvons utiliser le produit réel mais également un produit simulé, de l'eau par exemple.

Pour réunir des conditions de réalisation des essais les plus défavorables possibles, il faudra prendre en compte les températures extérieures (climatiques). Celles-ci devront être extrêmes : maximales et minimales (été et hiver) (18). Il en découle que les tests ne pourront pas forcément avoir lieu consécutivement.

Le test d'homogénéité doit être réitéré au moins trois fois, à l'aide d'enregistreurs qualifiés. Les BPF admettent que ce nombre d'essais est suffisant pour montrer que les résultats sont reproductibles dans le temps (2).

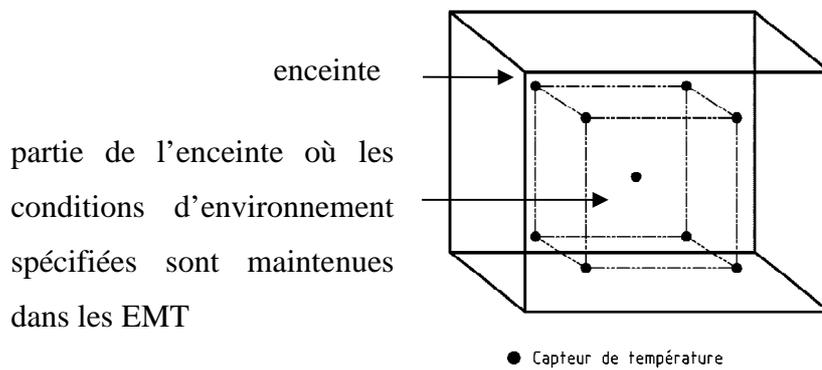
Le nombre de sondes utilisées est fonction du volume de l'enceinte et est mentionné dans la norme AFNOR NF X15-140<sup>22</sup> (6) :

- pour une enceinte dont le volume est inférieur à  $2\text{m}^3$  : placer au minimum 9 capteurs de température répartis dans les coins et au centre de l'enceinte (Figure 32),
- pour une enceinte entre  $2\text{m}^3$  et  $15\text{m}^3$  : placer 15 enregistreurs (Figure 33),
- pour une enceinte dont le volume est supérieur à  $15\text{m}^3$  : la norme ne fixe pas le nombre d'enregistreurs de température à utiliser.

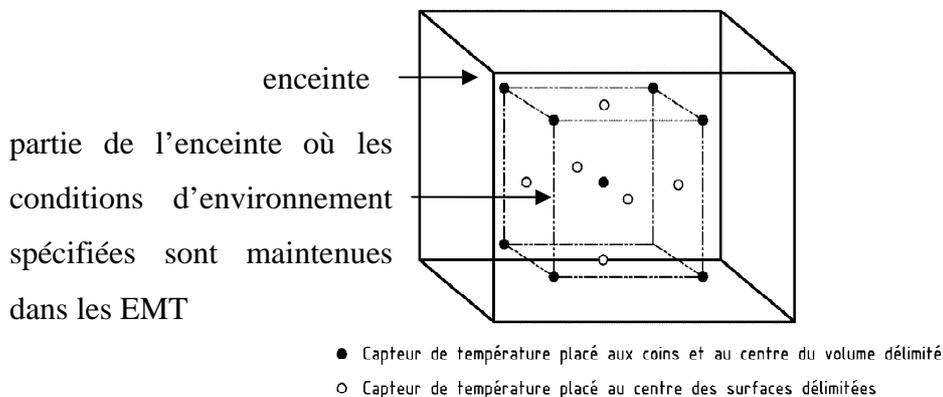
L'entreprise devra donc avoir le nombre d'enregistreurs nécessaire disponibles au moment opportun.

---

<sup>22</sup> Cette norme définit et précise les critères pour caractériser et vérifier une enceinte, ainsi que la méthodologie et les moyens à employer.



**Figure 32 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes inférieurs ou égaux à 2 m<sup>3</sup> (6)**



**Figure 33 : Emplacement des capteurs de température pour des volumes supérieurs à 2 m<sup>3</sup> et inférieurs ou égaux à 20 m<sup>3</sup> (6)**

Les sondes à proximité du groupe froid peuvent donner les températures les plus froides et les sondes qui sont au niveau des portes de l'enceinte sont susceptibles de refléter les températures les plus chaudes. C'est en effet la zone la plus éloignée du système de production et de soufflage de l'air froid et soumise aux éventuels passages d'air dans les joints des portes. Nous déterminons ainsi les points « chauds » et les points « froids » qui seront identifiés dans un rapport de QO. L'intérêt se situe au moment de la mise en place du suivi (2.3 TROISIEME PARTIE), en phase de routine.

Selon les référentiels, nous pouvons trouver deux conditions pour réaliser ces tests d'homogénéité :

- test d'homogénéité à vide : ce test permet de savoir comment se comporte le groupe froid pendant une durée définie (test que nous avons intégré à la QC, voir la figure 28),
- test d'homogénéité en charge : nous pouvons utiliser les charges minimale et maximale. L'expérience sur les chambres froides montre que plus la masse de chargement est importante, plus le flux d'air est perturbé. De plus, selon le mapping obtenu, nous pouvons définir des configurations de chargement. Autrement dit, on choisit les emplacements de la marchandise dans le véhicule.

Ces essais ne sont pas contraignants puisqu'ils peuvent être réalisés durant les conditions réelles d'expéditions. Il faut cependant choisir la destination et le chargement adéquats et pertinents. Pour cela, il faut s'appuyer sur la description des transports établie en phase de pré-requis (1.3.2 DEUXIEME PARTIE).

Le principal inconvénient dans ces tests d'homogénéité est qu'une société de transport peut parfois mettre à disposition plusieurs véhicules pour le compte du donneur d'ordre. Or, plus la flotte<sup>23</sup> est grande, plus la qualification est délicate à mettre en place. Il y a autant d'enceintes frigorifiques différentes que de véhicules. Hormis le volume, qui est un paramètre à part entière, les véhicules peuvent être plus ou moins récents, de divers modèles,... De plus, les groupes froid qui ont été installés ne sont pas forcément identiques. Il est inconcevable pour l'industrie pharmaceutique de mettre en place des essais sur la totalité des véhicules. Dans ce cas, nous proposons de réaliser les tests sur des véhicules représentatifs de la flotte définis selon les Accords ATP (9).

#### 2.1.2.2. Critères d'acceptabilité

A chaque température de consigne est attribuée une Erreur Maximale Tolérée (EMT) qui ne doit pas être dépassée pendant toute la durée de l'essai. C'est la différence en valeur absolue des deux valeurs extrêmes spécifiées (6). Si les enregistrements sont compris dans ces

---

<sup>23</sup> On appelle « flotte » l'ensemble des véhicules utilisés par le transporteur pour expédier les produits du donneur d'ordre.

intervalles, l'essai sera « conforme ». Par exemple, dans la plupart des cas de transports de produits pharmaceutiques, et principalement concernant les vaccins :

- si la valeur de consigne est égale à +5°C : l'EMT est de 3°C, l'intervalle de température est donc [+2°C ; +8°C],
- si la valeur de consigne est égale à +20°C : l'EMT est de 5°C, l'intervalle de température est donc [+ 15°C ; + 25°C],
- si la valeur de consigne est égale à -35°C : il n'y a pas d'EMT, l'exigence est  $\leq -35^{\circ}\text{C}$ .

Comme pour les essais mentionnés dans la phase de QC (1.1.2.1 TROISIEME PARTIE) il est toujours possible d'effectuer ce mapping via des sous-traitants, spécialistes en entretien frigorifique.

### **2.1.3. La QO de l'emballage**

Elle permet de prouver que les colis sont capables de maintenir la température requise de conservation du produit pendant toute la durée du transport. La solution de transport doit être conforme aux essais de mises en situation worst-case et donner les résultats attendus. Elle correspond à une série de tests de détermination des configurations de l'emballage<sup>24</sup> et par la même, des limites d'exploitation de cette solution de transport. Elle permet de déterminer les emplacements les plus critiques des enregistreurs pour la QP et le suivi.

La norme NF S99-700 (5) décrit des exigences et une méthode d'essai pour vérifier les performances thermiques d'un emballage isotherme ou d'un emballage réfrigérant. C'est une norme qui s'applique particulièrement au transport des produits de santé. Elle détaille les étapes de qualification selon des profils de température et des durées qui varient de 1 heure à 96 heures. Elle prend en compte les variations saisonnières avec, par exemple, des configurations estivales (juillet/août), hivernales (janvier/février).

L'OMS (27) décrit aussi une procédure standard pour étudier les performances des emballages isothermes. Les conditions de test décrites sont assez peu réalistes. En effet, l'étude consiste à déterminer la durée pendant laquelle l'emballage est capable de maintenir les vaccins entre 0°C et +10°C avec une température ambiante de +43°C et de -5°C pendant

---

<sup>24</sup> On appelle « configurations d'emballage » l'ensemble caisse isotherme, modalités d'emballage et charges de froid (type, quantité,...).

48 heures pour chacune. Dans le cas des transports routiers en régional, national et même sur la zone Europe, nous avons vu qu'il est impossible que les températures soient constantes. De plus, les trajets sont plus courts voire plus longs que les 48 heures évoquées. Dans ce document, on trouve aussi une suggestion sur les positions des sondes.

Dans le cas d'utilisation de glace carbonique, il faut que le produit soit bien protégé de la source de froid, il ne doit pas être en contact direct (26). Ceci risque fortement de l'endommager.

C'est également à ce moment que l'on vérifie si la quantité de source de froid est bien adaptée à la destination c'est-à-dire à la durée, la température extérieure, les ruptures de charge... La position de la source de froid a également toute son importance (Figure 35).

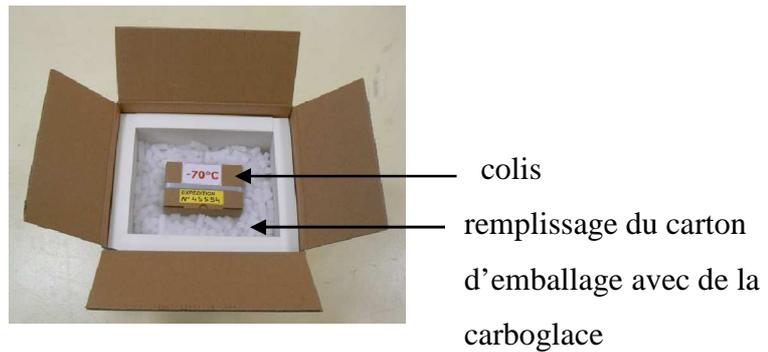
Il existe plusieurs types de dispositifs d'apport de froid :

- icepacks : contenant plastique rempli d'eau ou un mélange eutectique<sup>25</sup>, conservé au congélateur à une température  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  avant mise en place dans l'emballage.
- carboglace ou glace carbonique (également appelée glace sèche) (Figure 34) : correspond au dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) sous sa forme solide. A pression atmosphérique, elle a la particularité de se sublimer (passer de l'état solide à l'état gazeux sans passer par l'état liquide) à la température de  $-78^{\circ}\text{C}$ . Elle libère ainsi une énergie de 150 kcal/kg c'est-à-dire qu'un kilo de carboglace permet de faire baisser la température d'un volume de 10 l d'eau, d'environ  $15^{\circ}\text{C}$ . Elle doit être manipulée avec précautions. Le  $\text{CO}_2$  peut provoquer sur les êtres vivants des pertes de connaissance légères, qui peuvent aussi être mortelles à de fortes concentrations. Au-delà d'une certaine concentration dans l'air, il est considéré comme toxique. La carboglace est soumise à la réglementation IATA (dans le cas du transport aérien).

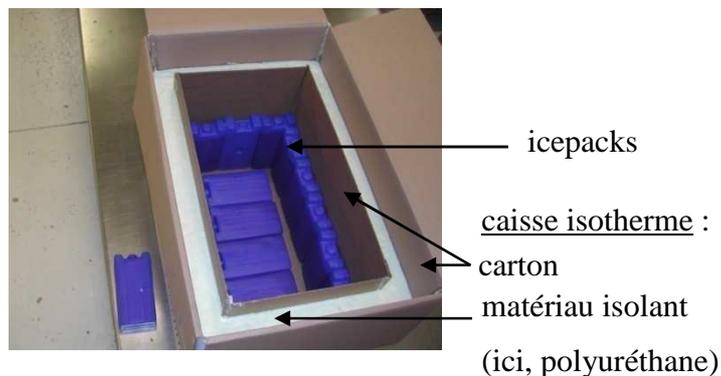
Différentes quantités de sources de froid doivent être testées pour définir les pratiques opérationnelles. Le volume est calculé pour assurer la température désirée pendant un temps défini. Ce volume adéquat sera fonction de l'emballage utilisé, du volume du produit et du temps de transport.

---

<sup>25</sup> Un mélange eutectique est un mélange de deux substances dont le point de fusion est caractéristique du mélange. Il est inférieur ou égal aux points de fusion de chacun des constituants.



**Figure 34 : Exemple d'emballage utilisant de la carboglance pour produits devant être conservés à température  $\leq -20^{\circ}\text{C}$**



**Figure 35 : Exemple d'emballage utilisant des icepacks pour produits devant être conservés à température  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$**

Ces essais doivent être effectués avec des charges de produits maximales, déterminées via l'étude préalable de description du processus. Selon le profil de température identifié lors de la description des transports, il faudra utiliser les conditions de températures environnementales les plus défavorables pouvant être simulées en chambre froide ou en étuve. La durée de l'essai doit aussi être worst-case, elle sera identifiée par l'analyse de criticité. Contrairement à la QO des enceintes réfrigérées, les tests peuvent être faits consécutivement et réitérés trois fois pour avoir des données représentatives.

## 2.2. La qualification de performance (QP)

Il s'agit de démontrer la reproductibilité et l'efficacité de la solution de transport pour garantir la température requise de conservation des produits dans les conditions d'utilisation usuelles. Elle permet de confirmer les choix faits en QO.

La QP ne peut être mise en œuvre que lorsque la QO a prouvé que la solution de transport était capable de maintenir le produit à la température requise dans les conditions les plus défavorables.

### **2.2.1. Performance de l'enceinte**

La QO de l'enceinte est réalisée dans des conditions environnementales réelles de transport. En effet, il est rare qu'une industrie pharmaceutique ait la capacité d'utiliser du matériel pour simuler les températures extérieures. Il faudrait disposer de chambres isothermes telles que celle représentée à la figure 28.

Par conséquent, réaliser une QP pour l'enceinte n'apporte pas de valeur ajoutée. Elle aurait le même rôle que le suivi mis en place par la suite.

### **2.2.2. Performance de l'emballage**

Si l'on se réfère à la PDA (18), la qualification de performance « *consists of consecutive, replicate field transportation tests to demonstrate that the process is effective and reproducible.* »

Nous proposons de réaliser trois tests consécutifs en conditions réelles de transport, c'est-à-dire dans des conditions de température extérieure et de chargement usuels. La configuration de l'emballage doit être celle définie lors de la QO, de même que l'emplacement des enregistreurs.

Les données des enregistrements devront être comprises dans le même intervalle que celui mentionné dans la phase de QO.

## **2.3. Le monitoring**

Dernière étape citée dans la PDA (18) dans la phase « Implementation of Process » (Annexe 1), le monitoring est la mise en place d'un suivi en température permanent, dans chacune des expéditions. Dans ce référentiel, elle apparaît comme l'ultime étape de tout un processus à suivre. Dans chaque entreprise, le mode de fonctionnement est différent. Certaines phases pourront être menées en parallèle pour des raisons de coût, de ressources, de besoin de fabrication,...

L'objectif de ce suivi est de pouvoir détecter les éventuels écarts en routine ou déviation du procédé dans le temps.

Dans une optique d'assurance de la qualité, les industries pharmaceutiques doivent être capables d'évaluer l'impact de résultats hors spécifications sur la marchandise.

### **2.3.1. Dans l'enceinte**

Les capteurs sont disposés aux points « chauds » et « froids » les plus critiques, déterminés préalablement (2.1.2 TROISIEME PARTIE) lors du mapping. Si l'on place les sondes des enregistreurs, à chaque transport, à ces emplacements les plus défavorables, on s'assure que les autres températures de l'enceinte sont comprises dans cet intervalle. « *The number of temperature monitors [...] must be located carefully to provide assurance that temperatures in all parts of the load remain acceptable.* » (22).

Si les courbes de températures sont conformes, cela signifie qu'en tout point de l'espace, les températures sont restées dans les spécifications.

### **2.3.2. Dans l'emballage**

Les emballages sont uniquement validés dans des conditions environnementales hautement contrôlées. Ces tests de qualification/validation ne permettent pas de connaître le comportement de l'emballage dans les conditions réelles de transport (19). Pour cette raison, il est nécessaire de vérifier les capacités de l'emballage dans ces conditions.

La mise en place du suivi permet, à chaque expédition de produits, de voir s'il a pu y avoir une rupture de la chaîne du froid. Ainsi, les réceptionnaires jugeront de l'impact possible qu'il a pu y avoir sur la marchandise.

## **2.4. Modifications et revalidations**

Les revalidations dues à des changements seront à justifier par une analyse de criticité menée avec l'ensemble des acteurs. Selon les cas, l'ensemble des étapes ne sera pas forcément nécessaire. Cependant, l'exemple d'un changement complet de véhicule pourrait être une raison de requalification.

# CONCLUSION

Le respect de la chaîne du froid représente un défi majeur pour les laboratoires pharmaceutiques. L'évolution technologique dans l'industrie a fait apparaître de plus en plus de médicaments nécessitant un transport et une conservation à température dirigée. Les entreprises qui distribuent des vaccins sont d'autant plus impliquées qu'elles fournissent des médicaments injectables constitués de substances biologiques très fragiles. La multiplication des flux et la complexification des processus de distribution notamment par la sous-traitance ne facilitent pas leur maîtrise.

Le risque patient mais aussi le coût de production et la valeur ajoutée des produits justifient le besoin de prendre des précautions optimales. La chaîne du froid est un gage de la qualité des médicaments de leur fabrication jusqu'à leur distribution et est garante de la santé humaine. Le transport met en relation plusieurs corps de métier. Insistons sur le fait qu'un partenariat entre le donneur d'ordre, les sociétés de transport, les prestataires et autres réceptionnaires est la base de la réussite du maintien en température. Qualifier une solution de transport constitue un véritable travail d'équipe. Le caractère transversal ainsi que la variabilité des paramètres compliquent sa mise en œuvre. Il est important que chacun des acteurs du processus adhère et s'investisse. Plus l'entreprise a une organisation structurée, plus les rôles sont figés et les responsabilités difficiles à mettre en place.

La problématique du transport est de plus en plus d'actualité lors des inspections par les Autorités de Santé. C'est un challenge que chaque industriel tente de maîtriser à travers un système de validation ou plutôt de qualification qui lui est propre. Il faudrait avant tout diminuer le fossé qui existe entre la rigueur exigée pendant les phases de fabrication et celle du transport. Un grand nombre d'entreprises réfléchit à une méthodologie globale. Ce travail ne présente pas la solution idéale mais tente de proposer une approche complète de la méthodologie à adopter. L'ensemble du processus décrit tout au long de cette thèse peut donner des pistes de développement de qualification de transport. Il prend en compte un grand nombre de paramètres. Selon les cas, les laboratoires peuvent mettre en application une

stratégie plus souple justifiée et tout à fait suffisante. La multiplication des précautions au-delà du nécessaire engendrerait des coûts inutiles.

Bien que les efforts pour qualifier les transports soient visibles, il existe des limites à la maîtrise du procédé. En effet, lorsqu'il s'agit d'expédition à l'internationale, d'autant plus dans des pays émergents et avec des ruptures de charges inévitables. Est-il possible de pouvoir certifier à 100 % que les critères de température sont respectés ? Il faudra sans doute quelques années avant que tous les pays puissent harmoniser leurs pratiques et maintenir une chaîne du froid parfaite.

# LISTE DES ABREVIATIONS

- ADR : Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route
- AFF : Association Française du Froid
- AFONR : Agence Française de Normalisation
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- API : Active Pharmaceutical Ingredient
- ASTM : American Society for Testing and Materials
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- CDC : Cahier des Charges
- CQ : Contrôle Qualité
- EDL : Etat des Lieux
- EMT : Erreur Maximale Tolérée
- ERP : Entreprise Ressources Planning
- GQD : Global Quality Directive
- cGMP : current Good Manufacturing Practices
- FDA : Food and Drug Administration
- IATA : International Air Transportation Agreement
- ICH : International Conference of Harmonization
- ISO : Organisation Internationale de Normalisation
- ISTA : International Seed Testing Association
- MLE : Marcy l'Etoile
- MP : Matières Premières
- MSFP : Mise Sous Forme Pharmaceutique
- NIST: National Institute of Standards and Technology
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDA : Parenteral Drug Association

PF : Produit Fini

PFC : Produits Finis Conditionnés

PFV : Produit Final Vrac

PV : Produits Vrac

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

QTA : Quality Technical Agreement

R&D : Recherche et Développement

SAP : Systems Applications Progiciels

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

STT : sous-traitant

TCS : Trypticase – Caséine – Soja

TOR : Time Out of Refrigeration

UNICEF : Fonds des Nations unies pour l'enfance

USP : United States Pharmacopoeia

WHO : World Health Organization

# BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnées dans l'article L.5136-1 du Code de la Santé Publique. Paris : Direction des journaux officiels, N°2000/9 bis, 32 p.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication. Paris : Direction des journaux officiels, Fascicule spécial, N°2009/9 bis, 145 p.
3. American Society for Testing and Materials "Standard Practice for Performance Testing for Shipping Containers and Systems" D 4169-09.
4. Association Française du Froid et Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques, Guide pratique. Chaîne du froid pour les médicaments. Paris, 2008, 196 p.
5. Association Française de Normalisation. Emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé - Méthode de qualification des performances thermiques. S99-700, 2007.
6. Association Française de Normalisation. Mesure de l'humidité de l'air - Enceintes climatiques et thermostatiques. Caractérisation et vérification. X15-140, 2002.
7. Code la Santé publique. 23<sup>e</sup> éd. Paris : DALLOZ, 2009, 1 vol, 2792 p.

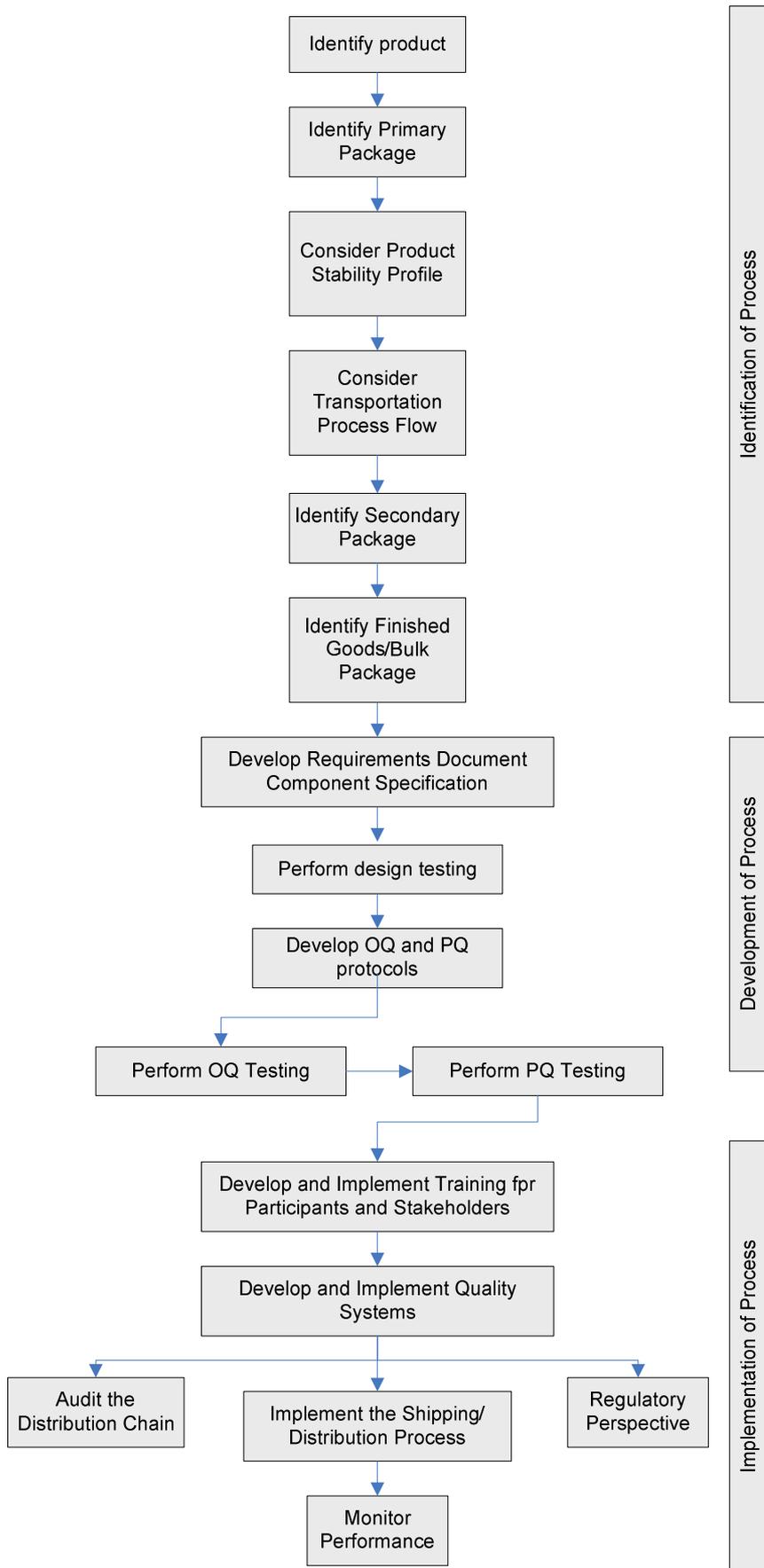
8. Commere B, Billiard F. La Chaîne du froid dans l'agroalimentaire. [en ligne]. In : Sciences de l'ingénieur. Disponible sur <http://www.techniques-ingenieur.fr/book/f3230/la-chaine-du-froid-dans-l-agroalimentaire.html>. Date de publication : 10 septembre 1999 (Page consultée le 22 juin 2010).
9. Commission Economique pour l'Europe, Comité des transports intérieurs. Accord relatif aux transports internationaux de denrées périssables et aux engins spéciaux à utiliser pour ces transports (ATP). New York et Genève, Révision 7 novembre 2003, 79 p.
10. Escarra Stéphane. Maîtrise des températures selon une approche réglementaire et fonctionnelle chez un grossiste-répartiteur pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2005, 143 p.
11. Expert Committee. United States Pharmacopoeia – General Chapter <1079> Good Storage and Shipping Practice, 2009.
12. Food and Drug Administration. current Good Manufacturing Practice In Manufacturing Processing, Packing or Holding of Drugs ; Code of Federal Regulations 210 and 211. General and Current Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals, Revisions 2 May 2006.
13. Goetz-Lopes V. Industrie pharmaceutique = logistique de distribution. [en ligne]. In : Sciences de l'ingénieur. Disponible sur : <http://www.techniques-ingenieur.fr/book/ag5435/industrie-pharmaceutique-logistique-de-distribution.html>. Date de publication : 10 octobre 2007 (Page consultée le 22 juin 2010).
14. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport. Ontario, 2005, 10 p.
15. International Conference of Harmonization. Stability Testing of new Drug Substances and Products. ICH Topic Q 1 A (R2). London, 2006, 20 p.

16. Le Petit Larousse illustré, Ed. Larousse, Paris, 2002.
17. Ordre National des Pharmaciens. Recommandations de bonnes pratiques appliquées au transport des produits de santé. Paris, 2008, 4 p.
18. Parenteral Drug Association. Cold chain guidance for medicinal products : Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Technical Report n°39, September/October 2005, Supplement, Volume 59, No.S-3.
19. Rafik H. Bishara, PhD. Qualification versus validation and good cold chain management practices. Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer, 2005, p. 102-106.
20. Rafik H. Bishara, PhD. Good cold chain Management Practices for Clinical Trial Materials/Investigational Medicinal Products, 2007.
21. Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques. La distribution des médicaments en chaîne du froid : carnets pratiques. Rapport d'une commission SFSTP. Paris, 1997, p 195-212.
22. Taylor. J. Recommendations on the control and monitoring of storage and transportation temperatures of medicinal products. The Pharmaceutical Journal. 2001, 11 p.
23. United Nations Economic Commission for Europe. PARTIE 6 Prescriptions relatives à la construction des emballages, des grands récipients pour vrac (GRV), des grands emballages et des citernes et aux épreuves qu'ils doivent subir. [en ligne]. In : European Agreement concerning the International Carriage of Dangerous Goods by Road. Disponible sur : <http://www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr2001/French/Chap6-1a6-3.pdf> (Page consultée le 16 août 2010).

24. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines. Geneva, 2005, 29 pages.
25. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Good trade and distribution practices for pharmaceutical starting materials. Thirty-eighth Report. WHO Technical Report Series, No 917, Annex 2. Geneva, 2003, p 36-54.
26. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Good Distribution Practices for pharmaceutical products. Working document QAS/04.068/Rev.2. Geneva, 2005, 28 p.
27. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Performance Quality Safety. Equipment performance specifications and test procedures – E4 and E11 : Insulated containers. Geneva, 1998, 20 p.
28. Youssou N'Dao., Sawadogo A. Gestion des vaccins. Atelier sur l'introduction de nouveaux vaccins dans le PEV en Afrique francophone Saly 5-7 novembre 2003. [en ligne]. Disponible sur : [http://www.nesi.be/en/conf\\_dakar\\_program.php](http://www.nesi.be/en/conf_dakar_program.php). (Page consultée le 23 août 2010).

# **ANNEXES**

# ANNEXE 1: Process Flow Diagram (*source PDA*) (18)



ANNEXE 2 : Classification des salles blanches selon la norme ISO 14644-1

<b>Classe</b>	<b>0,1 µm</b>	<b>0,2 µm</b>	<b>0,3 µm</b>	<b>0,5 µm</b>	<b>1 µm</b>	<b>5 µm</b>
<b>ISO 1</b>	10	0	0	0	0	0
<b>ISO 2</b>	100	24	10	4	0	0
<b>ISO 3</b>	1 000	237	102	35	8	0
<b>ISO 4</b>	10 000	2 370	1 020	352	83	0
<b>ISO 5</b>	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
<b>ISO 6</b>	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
<b>ISO 7</b>	/	/	/	352000	83 200	2 930
<b>ISO 8</b>	/	/	/	3 520 000	832 000	29 300
<b>ISO 9</b>	/	/	/	35 200 000	8 320 000	293 000

### ANNEXE 3 : Pré-requis = Exemple de description du processus pour les caractéristiques produit

Etape	Quoi / pourquoi ?	Entrée	Sortie			
			Macro	Détaillée		
			Item	Contenu		
Description du procédé de transport	Description claire et suffisante du nouveau procédé pour faire une comparaison avec les procédés existants	Nouveau besoin utilisateur	Description claire et suffisante	Caractéristiques produit	Produit	/
					Stade produit et nature (bactério/viro)	/
					T°C de conservation	température à valider
					Niveau de stérilité	Permet d'identifier les besoins en validation d'asepsie
					Sensibilité aux chocs et vibrations	Permet d'identifier les besoins en validation spécifique
					Sensibilité à la lumière	Impact indirect sur la validation (conditionnement)
					Sensibilité à la congélation	Mise en place d'un suivi exigé par les GQD et réglementations
					Sensibilité à l'humidité	Permet d'identifier les besoins en validation sur l'humidité
					Produit dangereux ?	A prendre en compte dans la conception du procédé de transport
					Données de stabilité disponibles?	Permet d'identifier les tolérances en cas de déviations (T°C et Durée) et l'impact sur le produit
					TOR	Permet d'identifier les tolérances en cas de déviations (T°C et Durée) et l'impact sur le produit

## ANNEXE 4 : Spécifications technique pour le TempTale 4 dry ice monitor avec sonde apparente (extrait d'une référence interne)



**TT4 Monitor with External Temperature Probe**

*TT4 Dual Sensor Monitor also available*

The TT4 monitor with external probe supports applications where a remote probe (5' stainless steel probe or 5' flexible probe) is required. The TT4 Dual Sensor option allows for both the internal and external sensors to be programmed to trigger "time-out-of-range" events. The probe can be placed into a liquid or an insulated package to capture the core temperatures while also monitoring the external ambient temperatures. This capability provides you with maximum application flexibility and extremely high levels of control and visibility into your in-transit temperature monitoring.



**TT4 Dry Ice Monitor**

The TempTale4 Dry Ice monitor is used for monitoring in-transit and storage temperatures of pharmaceuticals, vaccines and frozen foods that need to be kept at consistently low temperatures to maintain their stability. This monitor features options for 5' flexible or 5' stainless steel probe. It can also be used to validate packaging and other components of your cold chain shipping and storage processes.

### TT4 Dual Sensor Monitor Specifications

<b>External Temperature Sensor Options</b>	5' Stainless Steel Probe or 5' Flexible Probe (12.7cm)
<b>External (Probe) Temperature Measurement Range</b>	-22°F to 158°F (-30°C to 70°C)
<b>Internal Temperature Measurement Range</b>	-22°F to 158°F (-30°C to 70°C)
<b>External (Probe) and Internal Sensor Temperature Accuracy Range</b>	±2°F from -22°F to 0°F (±1.1°C from -30°C to -18°C) ±1°F from 0°F to 122°F (±0.55°C from -18°C to 50°C) ±2°F from 122°F to 158°F (±1.1°C from 50°C to 70°C)
<b>Temperature Resolution</b>	0.1°F/°C Over Full Temperature Measurement Range
<b>Memory Type</b>	Non-volatile 16K EEPROM
<b>Memory Capacity</b>	Maximum 16,000 temperature data points (8000 probe/8000 ambient)
<b>Data Sampling Interval</b>	Variable from 10 seconds up to 120 minutes
<b>Start-Up Options</b>	Manual push button or automatic launch option
<b>Start-Up Delay</b>	Minimum 0 seconds up to maximum 194 days
<b>Programmable High and Low Alarm Options (Both Sensors)</b>	Single or cumulative time-out-of-range events or programmable above or below ideal temperature range
<b>LCD Display</b>	Displays Max/Min Temperature Data & Time-Out-of-Range Data
<b>LCD Programmable Option</b>	Displays Current Temperature Data
<b>Typical Dimensions</b>	4.0" L x 2.0" W x 1.0" H (10.2cm L x 5.1cm W x 2.5cm H)
<b>Weight</b>	3.5 ounces (99.2 grams) approximate; including probe
<b>Battery Life</b>	1-year run life
<b>Quality Assurance Certifications</b>	CE Mark by TUV; Traceable to NIST
<b>Software/Computer Interface</b>	TempTale Manager Desktop Software; Interface Plus Reader

### TT4 Dry Ice Monitor Specifications

<b>Probe Sensor Temperature Measurement Range</b>	-80°C to 30°C (-112°F to 86°F)
<b>Probe Sensor Accuracy Range</b>	±1.7°C from -80°C to 0°C (±3°F from -112°F to 32°F)
<b>Electronics Operating Range</b>	-30°C to 70°C (-22°F to 158°F)
<b>Temperature Resolution</b>	0.1°F/°C Over Full Temperature Measurement Range
<b>Memory Type</b>	Non-volatile 16K EEPROM
<b>Memory Capacity</b>	Maximum 16,000 temperature data points
<b>Data Sampling Interval</b>	Variable from 10 seconds up to 120 minutes
<b>Start-Up Options</b>	Manual push button or automatic launch option
<b>Start-Up Delay</b>	Minimum 0 seconds up to maximum 194 days
<b>Programmable High and Low Alarm Options</b>	Single temperature event, continuous or cumulative time-out-of-range events above and below ideal temperature range
<b>LCD Display</b>	Displays Max/Min Temperature Data & Time-Out-of-Range Data
<b>LCD Display Factory Programmable Option</b>	Displays Current (Probe) Temperature Data
<b>Typical Dimensions</b>	3.6" L x 2.0" W x 1.0" H (9.2cm L x 5.1cm W x 2.5cm H)
<b>Weight</b>	3.5 ounces (99.2 grams) approximate; including probe
<b>Battery Life</b>	1-year run life
<b>Quality Assurance Certifications</b>	CE Mark by TUV; Traceable to NIST
<b>Options/Accessories</b>	TempTale Manager Desktop Software; Interface Plus Reader



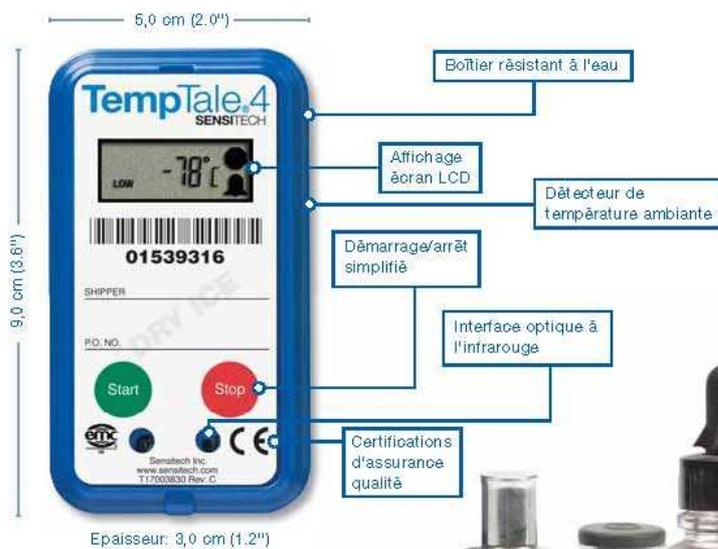
# ANNEXE 5 : Spécifications technique pour le TempTale 4 dry ice monitor sans sonde apparente



## TempTale.4 Probeless Dry Ice Monitor (carboglace sans sonde)

### Contrôle total de votre environnement carboglace

La détérioration de votre produit peut vous coûter des millions. La mission de Sensitech consiste à assurer son intégrité.



Sensitech, premier fournisseur mondial de solutions assurant la visibilité dans la chaîne du froid, est le premier et unique fabricant à proposer un moniteur de carboglace sans sonde, autonome, extrêmement fiable et équipé d'un écran LCD. Que vous envoyiez des produits pharmaceutiques, chimiques ou sanguins ou des vaccins dans un environnement de carboglace, le moniteur TT4 Probeless Dry Ice est votre solution idéale pour contrôler la température.

- Conçu pour enregistrer, contrôler et archiver avec précision les températures lors des envois en carboglace
- Fonctionne sans sondes externes ni fils
- Le moniteur peut être placé directement dans la carboglace en contact avec le produit
- Peut mesurer des températures allant jusqu'à -80°C
- Limites de températures préprogrammées afin de déclencher une alarme en cas d'événements uniques, continus ou cumulatifs dont la durée est en dehors des limites.



[www.sensitech.eu](http://www.sensitech.eu)



# ANNEXE 6 : extrait du Certificat d'étalonnage (tempTale sans sonde apparente) (référence interne)

## Certificate of Validation



### Ship To Address

Mar [REDACTED]  
Attr [REDACTED]  
266 [REDACTED]  
Suit [REDACTED]  
Lyn [REDACTED]  
USA [REDACTED]

### Bill To Address

Ma [REDACTED]  
Acc [REDACTED]  
266 [REDACTED]  
Lyn [REDACTED]

Order: 231011 - 0  
Ship Date: Oct 12, 2006

Page 3 of 3

Sensitech Inc. certifies that the item(s) identified previously have been thoroughly tested per Sensitech Quality Assurance procedures and are validated for one year from the date of sale. They have met performance accuracy specifications\* over the stated range. Reference instrumentation used to perform validations is certified traceable in accordance with the National Institute of Standards and Technology (NIST). Validation equipment certifications are on file at Sensitech Beverly Massachusetts, USA.

\* For complete accuracy specifications of TempTale monitors, please refer to the published Technical Specifications

### Reference Instrumentation

Temperature: Ertco-Hart Thermometer, Model EH850C / 1502A, Serial Numbers: A01978, A02030, A1B608, A14436, A29918, A3A343, A3A347, A39317, A53912, A53913, A53915, 67605, 76924, 84290, 93656, 95718, 95719  
Ertco-Hart PRT, Model 5613/5614, Serial Numbers: 504134, 514471, 528707, 562963, 649393, 657206, 657208, 743403, 743413, 743416, 743967, 765842, 778117, 778470

Accuracy:  $\pm 0.05^\circ$  Celcius over a range of  $-200^\circ$  to  $+200^\circ$  Celcius.

Humidity: Edgetech Dew Point Hygrometer, Model DewPrime II, Serial Numbers 2312x & 1H906DCR  
Accuracy:  $\pm 0.5\%$  over a range of 10% to 95% RH.

\*\* It is recommended that the item(s) listed previously be replaced one year from date of sale.

Total Units for Shipment: 30

Validation Performed / Approved By:

Date: May 07, 2007

Job Title: Shipper

Re-Print

### If Applicable:

Customer Commodity Number: \_\_\_\_\_

Lot Number: \_\_\_\_\_

NOTE: This certificate may not be produced, except in full, without written permission from Sensitech Inc

T83000270/ Rev. C / 2/15/2007

Sensitech Inc., 800 Cummings Center, Suite 258X, Beverly, MA 01915 USA Tel (978) 927-7033 FAX (978) 921-2112

## ANNEXE 7

Photographie d'un envirotainer.



Envirotainer® RKN t2 temperature controlled container

Photo: Envirotainer



## Annexe 8: Plan d'audit

### PLAN D'AUDIT

**Date :** [REDACTED]

**Sites:** [REDACTED]

**Objectif :** Audit suivi qualité

**Norme de système qualité applicable :** ISO 9001 / Bonnes Pratiques de Distribution / 21 CFR 211

**Autres documents de référence :** Cahier des Charges Transports [REDACTED]

**Equipe d'audit :**

[REDACTED]

Responsable Expéditions  
Responsable Qualité Fournisseurs (responsable d'audit)  
Apprentie Qualité Validation

**Documents à présenter pendant l'audit :**

- plan des locaux
- organigramme
- procédures
- instructions de travail
- documents d'enregistrement (commandes, suivi des transports et températures, formation du personnel)
- documents de qualification des systèmes en lien avec la chaîne du froid
- cahier des charges de sous-traitance
- manuel qualité (dont un exemplaire qui nous sera remis)

**Planning audit** [REDACTED]

HORAIRE / LIEU	SUJET	PARTICIPANTS
10h30 – 11h30 Salle de réunion	<p><b>Réunion d'ouverture : Introduction donneur d'ordre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Présentation générale de la société auditée et auditrice :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descriptif des activités (résumé)</li> <li>- Descriptif flux et sites.</li> <li>- Organisation système qualité (résumé)</li> </ul> </li> </ul>	[REDACTED] /
11h30– 12h30 Visite des locaux :	<p style="text-align: center;"><u>Visite site</u> [REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Accès aux locaux / sécurisation stocks</li> <li>● Prise de commande / planification des transports /documents/équipements</li> <li>● Visite des véhicules et remorques</li> <li>● Contrôles de températures ( paramètres critiques )</li> <li>● Métrologie et maintenance équipements / sous traitance</li> <li>● Accusé de réception et preuve de livraison</li> <li>● Nettoyage / maintenance des véhicules et groupes froids</li> <li>● Instructions, procédures, consignes en cas d'anomalie / avarie</li> </ul>	
12h30– 13h30	<i>Pause déjeuner</i>	
13h30 – 14h30 Visite des locaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>● zones de stockage</li> <li>● systèmes informatisés</li> <li>● Formation du personnel / habilitation</li> <li>● Archivage des données</li> </ul>	
14h30 – 16h30 Salle de réunion	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Spécification technique complémentaire au Cahier des charges N° [REDACTED] : bilan des échanges précédents</li> <li>● gestion des anomalies / actions correctives et préventives</li> <li>● gestion des réclamations (émises et réceptionnées) : cas de la température de navette hors spécification en Mars 2010</li> <li>● gestion des modifications</li> </ul>	
16h30 –17h00 Salle de réunion	Réunion Equipe d'audit	[REDACTED]
17h00–17h30 Salle de réunion	Réunion de clôture	[REDACTED] /

## ANNEXE 9 : *extrait de la "FICHE - REGULATION TEMPERATURE DE TRANSPORT (complément du CDC)"*

### OBJECTIFS DE LA SPECIFICATION

Cette spécification [REDACTED] envers les transporteurs pour la qualification du transport. Elle résume les points qui doivent être pris en compte par le transporteur en complément du cahier des charges.

En cas de remplacement des véhicules habituellement utilisés [REDACTED], utiliser des véhicules munis d'enregistreurs de température.

### EXIGENCES NECESSAIRES A LA QUALIFICATION

	Description du besoin / Description de l'exigence	Consigne	applicable
<b>Régulation</b>	Régulation de la température	+5°C ± 3°C	X
		+20°C ± 5°C	A
		≤-20°C	A
<b>Traçabilité</b>	Suivi de température et des anomalies de température ( [REDACTED] )	+5°C ± 3°C	X
		+20°C ± 5°C	A
		≤-20°C	A
<b>Tests initiaux Conception / Qualification</b>	Capacité frigorifique		X
	Isolation de l'enceinte		X
	Etalonnage des sondes de température	+5°C ± 3°C	A
		+20°C ± 5°C	A
		≤-20°C	A
	Test d'homogénéité à vide	+5°C ± 3°C	A
		+20°C ± 5°C	A
≤-20°C		A	
<b>Tests périodiques Maintien en l'état / requalification</b>	<i>Programme de vérification périodique</i> - Etalonnage des sondes de température : annuel - Capacité frigorifique : au moins tous les 6 ans - Isolation de l'enceinte : au moins tous les 6 ans	+5°C ± 3°C	X
		+20°C ± 5°C	A
		≤-20°C	A
	Vérification visuelle de l'intégrité de l'enceinte intérieure et extérieure : au quotidien (quand utilisation du véhicule)		A
	Programme de maintenance préventive		A
Maintenance corrective		A	

x : exigence applicable au transporteur et présente dans le CDC ;

A : exigence applicable au transporteur et à ajouter au CDC

## **DEFINITIONS DES EXIGENCES**

### **Régulation de la température**

La régulation de la température doit être réalisable pour toutes les consignes de température.

### **Suivi des températures**

Le suivi de température doit être réalisable pour toutes les consignes de température. En cas de survenue de toute anomalie (exemple : une rupture de la chaîne du froid), le transporteur devra informer au plus vite SP qui lui indiquera les actions à mener.

### **Capacité frigorifique**

La capacité frigorifique du groupe froid doit être suffisante pour garantir le maintien en température de l'enceinte pour toutes les consignes de température.

La capacité frigorifique doit être réalisée via un test d'efficacité (ex ATP).

### **Isolation de l'enceinte**

L'isolation de l'enceinte doit permettre de limiter les échanges de chaleur entre l'intérieur et l'extérieur de la caisse.

Le test d'isothermie (détermination du coefficient K) doit être réalisé (ex ATP).

### **Étalonnage des sondes de température**

Les sondes de température doivent permettre de contrôler et réguler à tout moment la température de l'enceinte quel que soit la température de transport

L'étalonnage des sondes doit être réalisé sur une plage de température couvrant toutes les consignes de température.

### **Test d'homogénéité à vide**

La température doit être homogène dans l'enceinte.

Un test d'homogénéité doit être réalisé pour toutes les consignes de température.

### **Programme de vérification périodique :**

#### **Étalonnage annuel des sondes de température**

L'étalonnage annuel des sondes de température permet d'identifier les déviations potentielles (garantie d'un suivi et d'une régulation fiable).

Les sondes de température doivent être étalonnées annuellement sur une plage de température couvrant toutes les consignes de température.

### **Capacité frigorifique**

La capacité frigorifique du groupe froid doit être suffisante pour garantir le maintien en température de l'enceinte quel que soit la température de consigne.

La capacité frigorifique doit être réalisée via un test d'efficacité (par exemple selon l'ATP) **au moins tous les 6 ans.**

### **Isolation de l'enceinte**

L'isolation de l'enceinte doit permettre de limiter les échanges de chaleur entre l'intérieur et l'extérieur de la caisse.

Le test d'isothermie (détermination du coefficient K) doit être réalisé **au moins tous les 6 ans** (par exemple selon l'ATP).

### **Vérification visuelle de l'intégrité de l'enceinte intérieure et extérieure au quotidien**

Il s'agit d'une vérification visuelle de l'intégrité de l'enceinte intérieure et extérieure. La vérification au quotidien permet d'identifier toutes les dégradations qui pourraient diminuer les capacités d'isolation de la remorque.

En cas de dégradation de l'enceinte, une maintenance corrective doit être réalisée au plus vite. Sanofi doit être averti au plus vite afin de valider l'impact qualité et la nécessité ou non de faire un test d'homogénéité.

### **Programme de maintenance préventive**

Un programme de maintenance préventive doit être établi selon une fréquence à définir et il doit être enregistré pour :

- le groupe froid
- le camion.

### **Maintenance corrective**

En cas de panne ou autre nécessitant une intervention sur l'enceinte, le groupe froid, les sondes de température, une analyse qualité doit être réalisée par le transporteur. Elle doit être partagée avec SP pour évaluer la nécessité de réaliser un test complémentaire (type test allégé d'homogénéité).

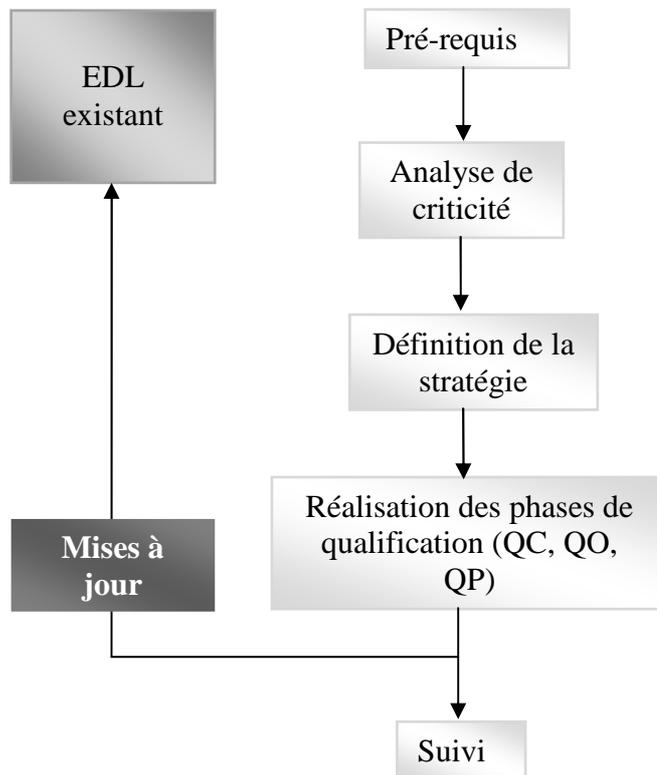
**RESERVES EMISES PAR LE FOURNISSEUR ET REPONSE DE SP**

Chap Page	Réserves / Commentaires	Réponses de sanofi pasteur
	..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Acceptable avec réserves <input type="checkbox"/> Non acceptable
	..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Acceptable avec réserves <input type="checkbox"/> Non acceptable
	..... ..... .....	<input type="checkbox"/> Acceptable <input type="checkbox"/> Acceptable avec réserves <input type="checkbox"/> Non acceptable

**SIGNATURES POUR APPROBATION**

FOURNISSEUR			
Date :  _____	Date :  _____	Date :  _____	Date :  _____
Cachet :		Cachet :	

ANNEXE 10 : méthodologie globale de mise en place de la stratégie de qualification dans un cas non couvert par les qualifications existantes.



# **TABLE DES MATIERES**

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES CONTRAINTES RELATIVES AUX EXPÉDITIONS</b> .....	<b>13</b>
I. Rappel sur la fabrication des vaccins .....	15
II. Règlements et recommandations.....	21
2.1. Les autorités .....	21
2.2. Cas particulier des produits dangereux .....	23
2.3. Les recommandations.....	24
2.3.1. Les recommandations de la Parenteral Drug Association (PDA).....	24
2.3.2. Les recommandations de l'United States Pharmacopoeia (USP) (11) .....	27
2.3.3. Les directives établies par la Direction générale des produits de santé et des aliments au CANADA (14) .....	29
2.3.4. Guide pratique de la chaîne du froid (4) .....	30
2.3.5. Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines (24) .....	31
2.4. Les guides internes .....	34
III. L'organisation de la distribution et l'impact financier .....	35
3.1. Le transport entre les différents sites du groupe .....	35
3.2. La sous-traitance .....	36
3.3. Aspect financier.....	38
IV. Les paramètres variables non maîtrisables .....	40
4.1. Les variations de température .....	40
4.2. Les aléas routiers.....	41
<b>DEUXIEME PARTIE : DÉMARCHE POUR LA MISE EN PLACE D'UNE MÉTHODOLOGIE DE QUALIFICATION DU TRANSPORT</b> ..	<b>43</b>
I. État des lieux (EDL) .....	46
1.1. Le transport : un « processus ».....	46
1.2. Réalisation de l'EDL macro (ou cartographies de flux de produits).....	47
1.3. Analyse détaillée des flux dans l'EDL.....	51

1.3.1.	Le produit.....	51
1.3.2.	Les caractéristiques du transport et du transporteur .....	56
1.3.3.	Moyen assurant le maintien en température .....	59
1.3.4.	Récolte des données de qualification existantes .....	62
1.4.	Bilan de l'EDL .....	63
1.5.	Maintien de l'EDL .....	65
II.	Formalisation de la méthodologie standard de qualification.....	67
<b>TROISIEME PARTIE : LA STRATEGIE DE QUALIFICATION DES</b>		
<b>PROCESSUS DE TRANSPORT .....</b>		<b>71</b>
I.	La qualification de conception : QC.....	72
1.1.	Le transporteur .....	73
1.1.1.	Le Cahier des charges (CDC) .....	73
1.1.2.	Évaluation des changements et plans d'action .....	74
1.1.2.1.	Formalisation documentaire des changements .....	77
1.1.2.2.	L'audit du fournisseur.....	77
1.2.	L'emballage.....	81
II.	La phase de qualification opérationnelle : QO .....	82
2.1.	La mise en place des essais .....	82
2.1.1.	Les systèmes d'acquisition et d'enregistrement électronique de la température .....	82
2.1.1.1.	Les enregistreurs à usage unique .....	83
2.1.1.2.	Les enregistreurs réutilisables type « Testo » .....	84
2.1.1.3.	L'étalonnage .....	84
2.1.1.4.	Autres systèmes .....	86
2.1.2.	Le test d'homogénéité des enceintes .....	86
2.1.2.1.	Réalisation .....	87
2.1.2.2.	Critères d'acceptabilité .....	89
2.1.3.	La QO de l'emballage.....	90

2.2. La qualification de performance (QP).....	92
2.2.1. Performance de l’enceinte.....	93
2.2.2. Performance de l’emballage .....	93
2.3. Le monitoring.....	93
2.3.1. Dans l’enceinte .....	94
2.3.2. Dans l’emballage .....	94
2.4. Modifications et revalidations.....	94
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>95</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>97</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>103</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>118</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>122</b>

# SERMENT DE GALIEN

*Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :*

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité, et du désintéressement ;*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

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

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