

ANNÉE 2015

N° 018

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Julie ROUX

Présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 2015

**BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION :
DE LA MISE EN PLACE DU TRANSPORT DIRIGÉ À LA VALIDATION
DE TRANSPORT**

Président :

Mr Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités en Pharmacie Galénique et Praticien Hospitalier

Membres du jury :

Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique
Mme Pascale BASSINO, Pharmacien – Responsable Assurance Qualité Produit
Mme Réjane TROUDET, Pharmacien

Remerciements

A Monsieur Gaël GRIMANDI,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Hélène GAUTIER,

Merci d'avoir encadré ce travail et de m'avoir accordé de votre temps. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et tous mes remerciements

A Madame Pascale BASSINO,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je tiens aussi à te remercier pour ton aide et tes précieux conseils tout au long de l'année passée à Compiègne.

A Réjane TROUDET,

Je te remercie d'avoir répondu présente pour ma thèse. Et tu sais à quel point cela me touche. Je tiens aussi à te remercier pour ta présence et ton soutien tout au long de nos études de pharmacie.

A l'ensemble des collaborateurs du site de Sanofi Compiègne,

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des collaborateurs du site de Sanofi Compiègne pour leur accueil et leur aide durant cette année passée à Compiègne.

A mes parents,

Un énorme merci à vous qui avez toujours été présents tout au long de mes études, dans les bons et les mauvais moments. Je ne serais pas là où j'en suis sans vous.

A ma sœur Solène,

Je te remercie pour notre complicité et pour tous ces moments, à s'encourager mutuellement, lors des longues journées de révision, passées dans notre bureau. A toi, maintenant de trouver ta voie mais je suis sûre que tu réussiras avec succès tout ce que tu entreprendras !

A Pierre,

Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien au quotidien. A moi maintenant, de te soutenir et de t'aider dans tes projets (et dans ton accordéon !).

A ma famille,

Un grand merci à ma famille avec une pensée particulièrement pour mes grands-parents, parrain et Léa.

A Aurélie et Elodie,

On s'est rencontré en seconde pour ne plus jamais se quitter. Merci à toutes les deux pour tout ce que vous m'apportez. Je vous souhaite bon courage et beaucoup de bonheur pour tous vos projets respectifs. Et on continue la route, ensemble, toutes les 3 !

A Anaïs,

Aussi loin que je me souviens, tu as toujours été là. De la maternelle jusqu'à maintenant... Et ce n'est pas fini ! Merci à toi pour ta bonne humeur permanente et ta présence dans toutes les situations.

A Pauline, Camille et Anaïs,

Les années lycée, les vacances, les soirées tequila... Pleins de souvenirs passés à vos côtés. Merci pour tout. En espérant que cela continue.

A Matthieu, Pierre et Audrey,

Depuis le collège, voire la maternelle pour certains... Merci pour votre présence (dans n'importe quelles circonstances !) tout au long de ces années.

A ma binôme,

Merci à toi pour l'équipe de choc que nous avons formé que ça soit en TP, à la BU ou ailleurs... Je ne pouvais pas espérer meilleur binôme !

A mes amies de pharmacie,

Sibylle, Réjane, Séverine, Camille, Bérénice, Marion, Béatrice, Amandine et Aurélie... avec qui j'ai partagé les bancs de la fac. Merci pour tous ces moments de partage, de rire et d'entraide. Vous avez été un réel soutien durant mes études.

A mes amies de master,

Anne, Bérénice, Clémence, Camille, Carole, Julie, Elise, Sonia... des belles rencontres durant cette année de master. Merci pour cette année passée à vos côtés qui n'aurait certainement pas été la même sans vous. A très vite, à Bordeaux, Marseille, Paris, Rennes, Lille, Nantes, Angers ou ailleurs !

A Alice, Fanny et Pauline,

Une belle rencontre à Compiègne et qui continue malgré la distance. Merci pour tous ces moments de soutien et de rire passés à Compiègne.

A mes amis du lycée,

Comme une grande famille... J'ai de la chance de vous avoir ! Juste un grand merci pour tout !

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES FIGURES.....	13
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION	15
I. Introduction	16
II. Définition et domaine d’application.....	16
III.Contexte	17
III.1. Organisation de la chaine d’approvisionnement du médicament.....	17
III.1.1. Upstream supply chain	18
III.1.2. Manufacturing sites	19
III.1.3. Downstream supply chain	20
III.2. Conséquences	20
IV.Evolution de la réglementation	21
IV.1. Bonnes Pratiques de Distribution N°2000/9 bis	26
IV.2. Bonnes Pratiques de Distribution N°2013/C 68/01	26
V. Comparaison des deux textes (N°2000/9 bis et N°2013/C 68/01) et exigences applicables aux Bonnes Pratiques de Distribution	27
V.1. Comparaison générale des deux textes.....	28
V.2. Comparaison des exigences selon les différents chapitres ⁽¹³⁾	28
V.2.1. Gestion de la qualité	28
V.2.2. Personnel	29
V.2.3. Locaux et équipements	30
V.2.4. Documentation	30
V.2.5. Opérations	31
V.2.6. Plaintes, retour, médicaments suspectés de falsification et retrait du marché... 32	
V.2.7. Activités externalisées	32

V.2.8. Auto-inspection	33
V.2.9. Transport	33
V.2.9.1. Sous-chapitre « Principe ».....	34
V.2.9.2 Sous-chapitre « transport ».....	34
V.2.9.3. Sous-chapitre « conteneurs, conditionnement et étiquetage ».....	35
V.2.9.4. Sous-chapitre « produits nécessitant des conditions spéciales ».....	35
V.2.9.5. Résumé	36
V.2.10. Courtiers	36
V.3. Récapitulatif et conclusion sur les principaux changements.....	37
PARTIE II : MISE EN ŒUVRE ET IMPACT DES BONNES PRATIQUES de	
DISTRIBUTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : EXEMPLE D'UN	
LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE ET FOCUS SUR LA MISE EN PLACE DU	
TRANSPORT DIRIGE.....	39
I. Introduction	40
II. Organisation pour la mise en place de la nouvelle réglementation.....	40
II.1. D'un point de vue global	40
II.2. Au niveau d'un site de production.....	49
II.2.1. Analyse de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.....	49
II.2.2. Planification.....	50
III.La problématique des produits sensibles.....	51
III.1. Définition	52
III.2. Effet des différents facteurs environnementaux sur les médicaments	52
III.2.1.Facteurs environnementaux de dégradation des médicaments.....	52
III.2.2. Conséquences sur les médicaments.....	52
IV.Les études de stabilité	53
IV.1. ICH : International Conference of Harmonisation.....	54
IV.2. Objectif des études de stabilité.....	55
IV.3. Différents types d'études de stabilité	56
IV.4. Protocole d'étude	57
V. Déploiement des Bonnes Pratiques de Distribution : chapitre transport et focus sur le transport dirigée des produits thermosensibles	58
V.1. Contexte sur le site	59
V.2. Méthodologie / Démarche	59
V.2.1. Etats de lieux des conditions de transport des différents médicaments	60
V.2.2. Actions concernant les conditions de conservation hétérogène d'un même produit selon les pays	62
V.2.3. Solutions envisageables.....	62
V.2.3.1. Méthodologie.....	63

V.2.3.2. Identification des destinations	66
V.2.3.3. Classification des conditions météorologiques	66
V.2.3.4. Résultats	67
VI. Gestion des écarts de températures	67
VI.1. Ecart de température	67
VI.2. MKT (Mean Kinetic Temperature) ⁽²⁵⁾	68
VI.3. Stratégie	68
VII. Conclusion	70
PARTIE III : VALIDATION DE TRANSPORT	71
I. Introduction	72
II. Exigences réglementaires	73
II.1 Bonnes Pratiques de Fabrication	73
II.2. Bonnes Pratiques de Distribution	73
II.3. 21 CFR – Parts 210 & 211	74
III. Différents types de validation	75
IV. Politique de validation du site	75
IV.1. Domaine d'application	75
IV.2. Etendue de la validation	76
IV.3. Validation de transport	77
V. Généralités sur la validation de transport : approche traditionnelle	77
V.1. Objectif	77
V.2. Principe	77
V.3. Définition de l'approche worst case	78
V.4. Paramètres à évaluer pour la validation	79
VI. Généralités sur la validation de transport : approche par simulation	79
VI.1. Objectif	80
VI.2. Principe	80
VI.3. Validation de transport par simulation mécanique	81
VI.3.1. Objectif	81
VI.3.2 Référentiel, normes	81
VI.3.3.1 Les normes ASTM : American Society and Materials	82
VI.3.3.2 Les normes ISTA : International Safe Transit Association	83
VI.3.3.3 Les normes ISO : International Standards Organisation	86
VI.3.3.4. Conclusion	86
VI.4. Validation de transport par simulation thermique: thermocycling	87
VI.4.1. Objectif	87
VI.4 .2. Conditions	87

VI.4 .3. ICH Q1 (International Conference on Harmonisation).....	87
VI.4.3.1. ICH Q1A : Stability Testing of New Drug Substances and Products.....	88
VI.4.3.2. Etude de stabilité : maîtrise de la distribution.....	89
VII. Conclusion	90
PARTIE IV : ETAPES DE VALIDATION DE TRANSPORT.....	91
I. Introduction	92
II. Contexte	92
III.1 ^{ère} étape : analyse de criticité	93
IV.2 ^{ème} étape : sélection des produits	94
V. 3 ^{ème} étape : rédaction des protocoles	95
V.1 Tests de contraintes mécaniques : stress test.....	97
V.1.1 Produits vrac.....	97
V.1.1.1. Conditions des tests	97
V.1.1.2. Contrôles à réaliser après les tests de contraintes mécaniques.....	103
V.1.2. Produits Conditionnés	103
V.1.2.1. Modalités des tests.....	104
V.1.2.2 Condition des tests.....	106
V.2. Tests de contraintes thermiques.....	109
V.2.1. Produits vrac.....	110
V.2.1.1. Conditions	110
V.2.1.2. Déroulement des tests.....	111
V.2.1.3. Analyses à effectuer	111
V.2.2. Produits Conditionnés	112
VI.4 ^{ème} étape et 5 ^{ème} étape : réalisation des tests et rédaction des rapports.....	112
VII.Conséquences de la validation de transport.....	113
VII.1. Simulation mécanique	114
VII.2. Simulation thermique.....	114
VIII. Exemple d'un produit vrac	116
VIII.1. Caractéristiques du produit.....	116
VIII.2. Impact des tests mécaniques.....	116
VIII.2.1. Impact global des tests mécaniques sur la charge palettisée	116
VIII.2.2. Impact des différents tests mécaniques sur les comprimés	119
VIII.2.3. Conclusion des tests mécaniques	119
VIII.3. Impact des tests thermiques.....	120
VIII.3.1. Tests analytiques	120
VIII.3.2. Résultats et commentaires (Ecart de température).....	121
VIII.3.2. Résultats et commentaires (Thermocycling).....	124

VIII.3.3. Conclusion des tests thermiques.....	126
VIII.4. Conclusion générale de la validation de transport.....	127
IX.Exemple d'un produit conditionné.....	127
IX.1. Caractéristiques du produit	127
IX.2. Impact des tests mécaniques	127
IX.3. Impact des tests thermiques	129
IX.3.1. Tests analytiques	129
IX.3.2. Résultats et commentaires.....	129
IX.4. Conclusion générale de la validation de transport	130
CONCLUSION.....	132
BIBLIOGRAPHIE.....	134

LISTE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AQL : Assurance Quality Level

ASTM : American Society for Testing and Materials

BO : Bulletin Officiel

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action

CSP : Code de Santé Publique

DGAT : Dénombrement des Germes Aérobie Totaux

DMLT : Dénombrement des Moisissures et Levures Totales

FDA : Food and Drug Administration

FEFO : First Expired First Out

FIFO : First In First Out

GDP : Good Distribution Practices

GMP : Good Manufacturing Practices

HR : Humidité Relative

ICH : International Conference of Harmonisation

ISO : International Standard Organisation

ISTA : International Safe Transit Association

JO : Journal Officiel

LNE : Laboratoire National de métrologie et d'Essais

MKT : Mean Kinetic Temperature

NQA : Niveau de Qualité Acceptable

OOS : Out Of Specification

OOT : Out Of Tendance

TIR : Transport International de Marchandises par la Route

UE : Union Européenne

WHO : World Health Organization

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Exemple de réglementations selon différents pays	22
Tableau 2: Exigences et impact du chapitre "Gestion de la qualité" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution	41
Tableau 3: Exigences et impact du chapitre "Personnel" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.....	42
Tableau 4 : Exigences et impacts du chapitre "Locaux et équipements" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution	43
Tableau 5 : Exigences et impacts du chapitre "Documentation" sur les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution	44
Tableau 6 : Exigences et Impact du chapitre "Opérations" sur les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.....	45
Tableau 7 : Exigences et Impacts du chapitre "Plaintes, retours, médicaments suspectés de falsification et retrait du marché" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution	46
Tableau 8 : Exigences et Impacts du chapitre "Activités externalisées" des nouvelles BPD ..	47
Tableau 9 : Exigences et Impacts du chapitre "Dispositions spécifiques applicables aux courtiers" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.....	47
Tableau 10 : Exigences et Impacts du chapitre "Transport" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.....	48
Tableau 11: Exemple d'analyse des exigences des nouvelles BPD	50
Tableau 12 : Conditions des stabilités long terme et critères associés	56
Tableau 13 : Exemple de l'état des lieux des températures de conservation des produits	60
Tableau 14 : Truck type for road transportation of ambient products (outil d'analyse de risque).....	64
Tableau 15 : Tests à réaliser en fonction du niveau de criticité	76
Tableau 16 : Normes internationales concernant les tests de simulation mécaniques	82

Tableau 17 : Différents types d'étude de stabilité (distribution)	89
Tableau 18 : Spécifications de différents produits sélectionnés pour la validation de transport par simulation.....	95
Tableau 19: Déroulement des tests de contraintes mécaniques	106
Tableau 20: Caractéristiques techniques de l'enceinte climatique	111
Tableau 21: Résultats des tests mécaniques sur charge palettisée	117

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Organisation du processus de supply chain	18
Figure 2: Historique des principaux changements de réglementation liés aux Bonnes Pratiques de Distribution.....	23
Figure 3: Exemple diagramme de Gantt	51
Figure 4: Pourcentage de produits en fonction de leur température de conservation et stockage	61
Figure 5 : Essai de manutention au chariot élévateur.....	98
Figure 6: Essai de choc horizontal	99
Figure 7: Essai de choc vertical par basculement sur fond	99
Figure 8: Essai de compression / gerbage	100
Figure 9: Essai de vibration avec charge.....	101
Figure 10: Vue de la caisse en caisson de dépression	101
Figure 11: Essai de simulation de gare de triage.....	102
Figure 12: Essai d'impact localisé	102
Figure 13: Schéma de charge palettisée incomplète	104
Figure 14: identification des faces testées.....	107
Figure 15: Logigramme décisionnel concernant les études de simulation thermique	115
Figure 16: Produit B - Evolution de la quantité de principe actif après écarts de température	121
Figure 17: Produit B - Extrapolation de l'évolution de la quantité de principe actif après écarts de température.....	122
Figure 18: Produit B - Evolution de la teneur en produits de dégradation après écarts de température.....	122
Figure 19: Produit B – Extrapolation de l'évolution de la teneur en produits de dégradation après écarts de température	123

Figure 20: Produit B - Evolution de la dissolution du principe actif après écarts de température	123
Figure 21: Produit B - Evolution de la quantité de principe actif après thermocycling.....	125
Figure 22: Produit B - Evolution de la teneur en produits de dégradation après thermocycling	125
Figure 23: Produit B - Evolution de la dissolution du principe actif après thermocycling....	126

INTRODUCTION

Le marché mondial des produits pharmaceutiques est un marché compétitif. La qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques sont les facteurs essentiels de cette prospérité économique et influencent directement sur la santé des patients.

Dans ce but, de nombreux référentiels ont été instaurés afin d’encadrer la fabrication et la distribution des produits pharmaceutiques. Une attention particulière s’est portée vers les conditions de transport de ces produits avec notamment la publication au journal officiel de l’Union Européenne le 7 Mars 2013, des « Good Distribution Practices » (GDP). Ces nouvelles lignes directrices renforcent les exigences de sécurité afin de maintenir la qualité et l’intégrité des médicaments.

La mise en place de ces nouvelles exigences est un challenge pour les industries pharmaceutiques, ainsi que pour tous les acteurs de la chaîne de distribution des produits pharmaceutiques (dépositaires, répartiteurs, grossistes, transporteurs...).

Le but dans la mise en œuvre de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) est de trouver l’équilibre parfait entre l’investissement financier que représentent ces nouvelles exigences et le maintien de la qualité.

La qualité des médicaments passe notamment par la maîtrise du transport des produits sensibles ainsi que par la validation de ce transport. Dans ce contexte de maîtrise du savoir-faire tout au long du cycle de vie du médicament, une redéfinition de cette validation semble nécessaire afin d’élargir son champ d’action et d’intégrer les notions de transport des produits sensibles.

Cette thèse s'articule en 4 parties. Les deux premières parties traitent des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et de leur mise en place à travers l'exemple d'un laboratoire pharmaceutique : Sanofi. Les deux dernières parties abordent la validation de transport et notamment une nouvelle approche basée sur la simulation mécanique et thermique. Le concept de cette nouvelle validation de transport et les normes associées sont définis dans une partie. La dernière partie détaille, dans un cas pratique, la mise en œuvre de cette validation.

PARTIE I : BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION

I. Introduction

La distribution des médicaments est une activité importante dans la chaîne de vie du médicament : aujourd'hui le réseau de distribution des médicaments devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants et de nombreuses interfaces. En effet, en quelques années, la production des médicaments s'est mondialisée : de nouveaux acteurs ont émergé en Inde, en Chine, au Brésil... et les fabricants ont donc dû réorganiser leurs circuits de distribution. De plus, ces dix dernières années, la mondialisation du marché pharmaceutique s'est accompagnée d'une explosion de la contrefaçon⁽¹⁾.

L'importation, l'exportation, la vente en gros et la distribution forment donc un maillon essentiel et sensible de la chaîne d'approvisionnement des médicaments.

Les Bonnes Pratiques de Distribution s'appliquent à tous les maillons de la chaîne de distribution. Leur respect, tout au long des étapes de distribution, permet d'assurer au patient la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments.

II. Définition et domaine d'application

Selon l'article 1^{er}, paragraphe 17 de la directive 2001/83/CE, la distribution en gros de médicaments peut être définie de cette manière : « toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public; ces activités sont réalisées avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public»⁽²⁾.

Les Bonnes Pratiques de Distribution s'appliquent aux établissements pharmaceutiques définis à l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique⁽³⁾:

- Toute personne agissant en tant que grossiste ou en tant que dépositaire,
- Les fabricants exerçant une activité de distribution de leurs propres produits,

- Tous les acteurs impliqués dans l'exportation, la détention ou la fourniture de médicaments,
- Toute personne exerçant des activités de courtage de médicaments.

III. Contexte

Afin de comprendre cette nouvelle réglementation des Bonnes Pratiques de Distribution, il est important de définir le contexte dans laquelle elle s'inscrit : en effet, la chaîne d'approvisionnement du médicament est divisée en différents sous-processus décrits dans la sous-partie ci-dessous. Les conséquences de l'organisation de cette chaîne d'approvisionnement seront également abordées.

III.1. Organisation de la chaîne d'approvisionnement du médicament

La chaîne d'approvisionnement (« supply chain » en anglais) est la totalité des processus et des intervenants de la chaîne logistique allant des producteurs de matières premières (fournisseurs) jusqu'au consommateur final, en passant par tous les intermédiaires éventuels (transformateurs, grossistes, transporteurs, distributeurs...)⁽⁴⁾.

En effet, la supply chain peut être assimilée à une succession d'activités organisées autour d'un réseau d'entreprises dont l'objectif est de mettre à la disposition des clients un produit ou un service dans des conditions optimales en termes de quantité, de date, de lieu afin de satisfaire les besoins des clients... Ce réseau est constitué d'organisations situées en amont et en aval du processus de production⁽⁴⁾.

L'organisation classique d'une chaîne d'approvisionnement du médicament, de la production des matières premières jusqu'à la vente du médicament, peut d'appartenir classiquement à une structure proche de l'exemple du schéma ci-dessous :

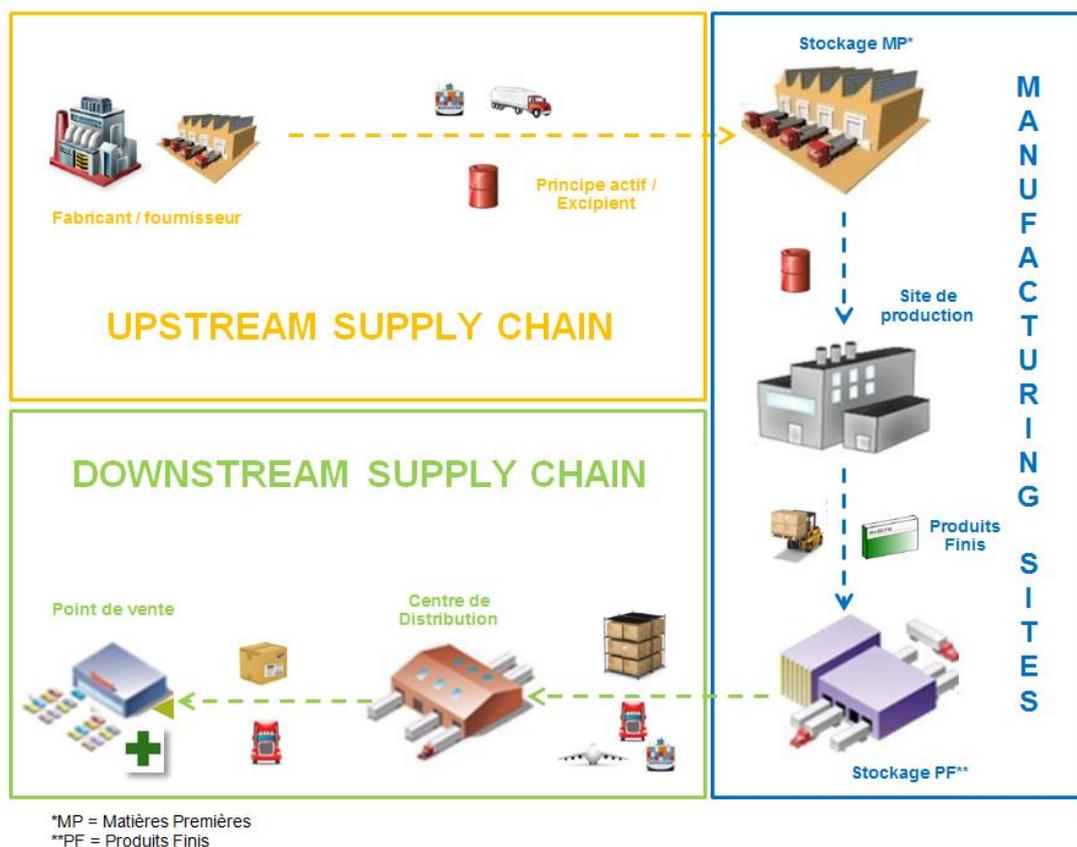


Figure 1: Organisation du processus de supply chain (d'après 5)

Le processus de supply chain peut ainsi se diviser en 3 sous-processus :

- La supply chain en amont (Upstream supply chain),
- La production des médicaments (Manufacturing Sites),
- La supply chain en aval (Downstream supply chain).

III.1.1. Upstream supply chain

La supply chain en amont ou upstream supply chain correspond à la production, distribution et transport des matières premières qui entreront dans la composition des médicaments⁽⁶⁾. On peut distinguer principalement deux types de matières premières pour les médicaments: les matières premières actives (principes actifs) et les matières premières « excipient ».

Les matières premières actives (principe actif) et les excipients sont transportés par voie aérienne, maritime et/ou routière vers les usines de production de médicaments (manufacturing sites).

Cependant, on retrouve souvent un intermédiaire entre le fabricant de matières premières (principe actif, excipients...) et les sites de production des produits finis : le « distributeur de matières premières ». En effet, ce fournisseur achètera aux fabricants ces matières premières afin de les revendre par la suite aux industries pharmaceutiques. Il peut donc être de différentes natures :

- Courtiers de matières premières, c'est-à-dire, des personnes « impliquées dans toute activité liée à la vente ou à l'achat, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment et au nom d'une personne physique ou morale. Les personnes exerçant des activités de courtage sont soumises à une obligation d'enregistrement »⁽⁷⁾.
- Distributeurs de matières premières / grossistes, c'est-à-dire, « toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de marchandises »⁽⁸⁾, afin de réaliser leur distribution en gros et en l'état.

La maîtrise du circuit d'approvisionnement en matières premières est donc un point essentiel dans le cycle de vie des médicaments. Cette maîtrise repose sur différents éléments tels que :

- Les cahiers des charges avec les fabricants et/ou fournisseurs. Ces cahiers des charges préciseront qui a la responsabilité des transports permettant l'acheminement des matières premières vers les sites de production. En cas de responsabilité attribuée au site de production, il conviendra d'établir des cahiers des charges avec les transporteurs et de les auditer.
- Des audits des fabricants et/ou fournisseurs. Durant ces audits et si la responsabilité des transports est attribuée aux fabricants et/ou fournisseurs, il sera nécessaire de vérifier si les fabricants/fournisseurs maîtrisent la chaîne d'approvisionnement des matières premières vers les usines de production.

III.1.2. Manufacturing sites

L'étape de production correspond à la transformation des matières en produits semi-finis et produits finis.

Les matières premières arrivent soit directement via les usines de matières premières (fabricants) soit via des distributeurs. Une fois les matières premières arrivées sur l'usine de production des médicaments, celles-ci sont stockées dans un espace dédié (magasin) en attendant d'être utilisées pour la production.

L'organisation de la production est basée sur des plans de production issus de prévisions commerciales.

Puis, dès que les produits finis sont fabriqués, ils sont stockés dans un espace dédié en attendant d'être expédiés vers les centres de distribution.

III.1.3. Downstream supply chain

La supply chain en aval ou downstream supply chain⁽⁷⁾ correspond à la distribution (via des dépositaires, des grossistes...) et au transport des médicaments. Des palettes de médicaments partent vers les centres de distribution où ils seront stockés en attendant les commandes des clients. Le transport vers ces centres de distribution s'effectue par voie aérienne, maritime et/ou routière.

Les centres de distribution s'occuperont alors de dispatcher les colis de médicaments en fonction des besoins de leurs clients. Ces derniers seront de différents types : officines, hôpitaux, cliniques... Le transport vers ces clients s'effectuera généralement de façon plus locale et donc souvent par voie routière.

Cependant, chaque industriel a sa propre manière de fonctionner et les schémas de distribution des industries pharmaceutiques ne sont pas toujours transposables d'une industrie à une autre : certains fonctionnent préférentiellement avec des centres de distribution internes alors que d'autres uniquement avec des centres de distribution externes (exemple : grossistes/répartiteurs). De plus, à l'heure de l'augmentation importante de la sous-traitance (production, distribution, transport...), la mise en place d'une réglementation, permettant la maîtrise de la chaîne d'approvisionnement du médicament, semblait inévitable.

III.2. Conséquences

Dans de nombreux cas, l'organisation de la distribution et de la chaîne d'approvisionnement des médicaments est plus complexe. En effet, ce secteur peut s'organiser de différentes manières.

La supply chain peut inclure différents fournisseurs, diverses activités, plusieurs clients. En vérité, la supply chain exige une multiplicité des relations et de nombreux chemins. En effet, la structure d'une supply chain est influencée par l'industrie, sa distribution géographique, les prestations et/ou produits proposés par l'industrie, la variété des prestations et/ou produits, la demande des clients...

Par conséquent, l'application de ces différentes voies de distribution nécessite des réglementations afin de garantir la qualité et l'intégrité des médicaments. Ces réglementations poursuivent un seul et même objectif : organiser la distribution des médicaments pour protéger efficacement la santé publique à des conditions financières contrôlées.

IV. Evolution de la réglementation

Les différents types de législation concernant la distribution des médicaments ainsi que l'évolution de ces législations seront abordés dans cette sous-partie. Les Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain N°2000/9bis et N°2013/C 68/01 seront plus particulièrement développées. Pour la suite de la thèse, les bonnes pratiques de distribution correspondront, en fait, aux bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain.

Les guides des bonnes pratiques diffèrent selon le type de législation régissant les pays. Le tableau 1 ci-dessous présente différents exemples de réglementation concernant les médicaments. Ainsi, par exemple, les Etats-Unis dont l'autorité de santé est la Food and Drug Administration (FDA) suivent les Good Manufacturing Practices (GMP) et les Good Distribution Practices (GDP). La France dont l'autorité de santé est l'Autorité Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM) suit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) et le Code de Santé Publique (CSP).

Tableau 1: Exemple de réglementations selon différents pays⁽⁹⁾

Pays	Réglementation
Europe	Guidelines des « Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use »
WHO (World Health Organization)	WHO Technical Report Series, No. 957, 2010 good distribution practices for pharmaceutical products
Etats-Unis	21 Code Federal Regulations – Part 210 and 211 UPS (1083) Good Distribution Practices – Supply Chain Integrity UPS (1079) Good Storage and Shipping Practices for Drug Products
Canada	Guidelines for Temperature Control of Drug Products during Storage and Transportation
Argentine	Regulación de la cadena de frio de los medicamentos
Brésil	GMP and GDP Requirements – National Health Surveillance Agency
Danemark	Good Manufacturing Practice (GMP) and Good Distribution Practice (GDP)
Ireland	Medicinal Products (Prescription and Control of Supply)
Chine	Good Supply Practice for Pharmaceutical Products
Australie	Australian code of good wholesaling practice for therapeutic goods for human use
Singapour	Guidance notes on Good Distribution Practice
Inde	Guidelines on Good Distribution Practices for Biological Products Guidelines on Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products

La mondialisation de la production et de la distribution des médicaments, une supply chain de plus en plus complexe, l'augmentation des médicaments falsifiés, la hausse du nombre de vols de cargaisons de médicaments, l'intensification de la surveillance des risques pouvant impacter la santé (parabens, phtalate...)... sont autant de raisons qui ont poussé la réglementation à évoluer, comme le montre la figure 2 ci-dessous :

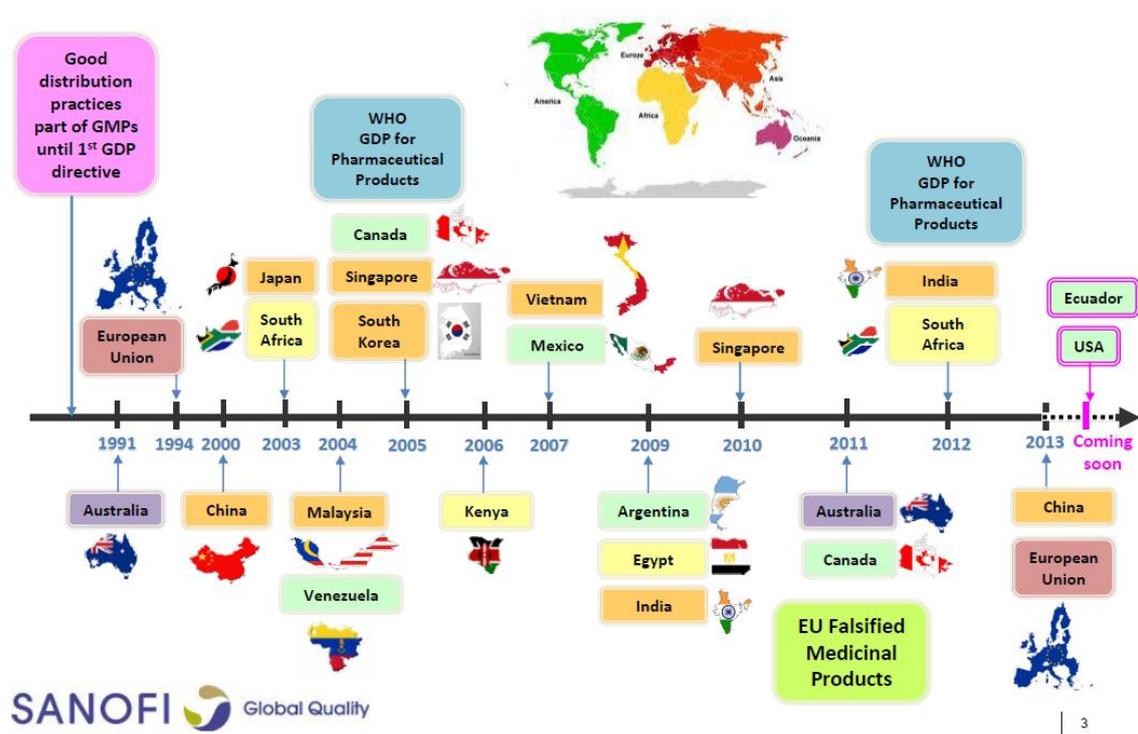


Figure 2: Historique des principaux changements de réglementation liés aux Bonnes Pratiques de Distribution⁽⁵⁾

En effet, on observe depuis 1990, au fur et à mesure des années, l'apparition de différentes réglementations liées aux Bonnes Pratiques de Distribution dans différents pays.

Le terme de distributeur, grossiste est apparu dans les années 1920. Leur pérennité va être assurée durant la seconde guerre mondiale, grâce à la réglementation mise en place par les autorités⁽¹⁰⁾.

Cette réglementation avait pour but d'assurer une distribution de qualité et une mise à disposition des médicaments sur tout le territoire dans un souci de santé publique.

En Septembre 1941, une loi instaure le visa ministériel pour autoriser la mise sur le marché d'une spécialité : cette loi a pour but notamment de diminuer le nombre de contrefaçons et

permet de réduire un certain nombre de spécialités, permettant aux distributeurs une organisation simplifiée⁽¹⁰⁾.

De plus, cette loi définit un statut spécifique de la préparation et de la vente en gros des médicaments. A partir de cette loi, les entreprises distributrices et de répartition pharmaceutique deviennent des établissements pharmaceutiques à part entière⁽¹⁰⁾.

En 1962, une nouvelle loi codifie leur exercice. Cette loi permet de définir les bases du métier de « Grossiste répartiteur »⁽¹⁰⁾.

En 1992 et 1994, une réglementation européenne est publiée puis appliquée en France par le décret du 11 Février 1998 : cette réglementation permet de faire évoluer la réglementation française qui jusque-là s'appuyait sur la réglementation des années 1960⁽¹⁰⁾.

Le guide des Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain est par la suite publié. Ce guide devient applicable et opposable en Janvier 2011 : il sera alors la réglementation de base pour la distribution pharmaceutique. Un certain nombre d'exigences, permettant de garantir la qualité de la distribution des produits pharmaceutiques, est alors énoncé au sein des 8 chapitres de ces Bonnes Pratiques de Distribution. Ce guide complète ainsi les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication auxquelles sont soumis les laboratoires fabricants. On a ainsi une continuité dans l'assurance qualité de la chaîne du médicament.

Ce secteur est donc marqué par des contraintes réglementaires fortes⁽¹¹⁾:

* Les textes européens, avec la directive européenne n°92/25/CEE du 31 Mars 1992. Cette directive présente des exigences en matière de distribution⁽¹²⁾:

- Chaque Etat membre de l'Union peut imposer aux distributeurs des obligations de service public.
- Chaque Etat membre de l'Union doit surveiller à ce que les produits distribués sur son territoire aient une AMM conforme au droit communautaire.
- Chaque Etat membre doit veiller à ce que les distributeurs en gros exerçant sur son territoire possèdent une autorisation d'exercer qui précise les zones d'activité.

- L'obtention de cette autorisation est soumise au respect de contraintes strictes :
 - Approvisionnement et livraison des produits auprès de personnes habilitées (pharmaciens d'officine ou distributeurs de détail possédant une licence),
 - Mise en place d'un plan d'urgence en cas de retrait d'un lot,
 - Suivi pendant 5 ans des flux d'achats et de ventes des médicaments,
 - Tenue des locaux, installations et équipements techniques de distribution et de contrôle.

* Le code européen de « Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage européen ». Ce code impose aux distributeurs⁽¹³⁾:

- De s'assurer du maintien du niveau de qualité des produits tout au long de la chaîne de distribution
- De s'assurer que les produits sont livrés aux destinataires prévus dans des délais satisfaisants
- De s'assurer de la traçabilité des produits
- De définir des procédures de rappel efficaces en cas de retrait d'un lot du marché

* La réglementation française : en France, la profession est sous la responsabilité du ministère de la santé qui délègue, à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, le contrôle de l'application des dispositions prévues par le Code de la Santé Publique

* Les obligations assignées aux distributeurs pharmaceutiques en gros : En France, il existe un encadrement réglementaire strict. Cinq obligations s'appliquent à tout établissement de répartition/distribution pharmaceutique :

- Compter à sa tête un pharmacien responsable,
- Desservir toutes les pharmacies qui en font la demande sur un territoire géographique d'activité déclarée, dans un délai de 24h suivant la réception de la commande,
- Avoir un stock suffisant et de satisfaire au moins 15 jours de stock de vente et référencer au moins 90% des médicaments et accessoires médicaux,
- Procéder au retrait rapide d'un médicament si celui-ci est décidé par les autorités de tutelle,
- Livrer à la demande et en cas d'urgence une officine en dehors de la clientèle habituelle voire en dehors de la zone d'activité déclarée.

Autant de contraintes réglementaires que les distributeurs de produits pharmaceutiques devront suivre. Nous nous intéressons plus particulièrement, pour la suite de la thèse, aux guides des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain.

IV.1. Bonnes Pratiques de Distribution N°2000/9 bis

Les Bonnes Pratiques de Distribution ont été rédigées par des experts européens du domaine pharmaceutique des différents Etats Membres de l'Union Européenne, et publiées au Journal Officiel des Communautés Européennes le 1^{er} Mars 1994.

Ces Bonnes Pratiques ont été ensuite adaptées aux spécifications françaises : Ainsi, les Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L5136-1 du code de santé publique sont transcrites dans l'arrêté du 30 Juin 2000, publié dans le Journal Officiel du 19 Juillet 2000.

Ces lignes directrices définissent un cadre réglementaire et d'organisations générales de toutes les opérations de distribution.

IV.2. Bonnes Pratiques de Distribution N°2013/C 68/01

Les nouvelles exigences des Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) ont été publiées au Journal officiel de l'Union Européenne le 7 mars 2013. Elles renforcent les exigences de sécurité afin de maintenir la qualité et l'intégrité des médicaments, à tous les niveaux de la distribution. Leur but est d'harmoniser les opérations de distribution pharmaceutique.

Le 5 Novembre 2013, une version corrigée des lignes directrices de Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain (2013/C 343/01) a été publiée au journal officiel de l'Union Européenne. Ces nouvelles lignes directrices remplacent celle du 7 Mars 2013. Ces nouvelles Bonnes pratiques de Distribution couvrent maintenant toute la chaîne de distribution et toutes les firmes impliquées (quel que soit leur emplacement, même dans des zones franches, et incluant des courtiers). En France, les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain ont été décidées par la directive générale de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, le 20 Février 2014 et publiés au Bulletin Officiel le 17 Juin 2014. Ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution en Gros se substituent dès à présent aux Bonnes Pratiques de Distribution en Gros publiées au Bulletin Officiel N°2000/9bis (arrêté du 30 Juin 2000).

L'objectif de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution est notamment de réduire la mise sur le marché de produits contrefaits en renforçant les exigences sur les systèmes de vérification de la qualité et la traçabilité pour limiter l'entrée de produits falsifiés.

Les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution s'appuient désormais sur une approche de management de la qualité, avec l'introduction d'une approche basée sur l'« analyse de risque ». Tout est désormais davantage orienté vers la sécurité du circuit plutôt que sur la seule sécurité de produit. Ainsi, en sécurisant le circuit global du produit, on maîtrise davantage le processus et par conséquent la sécurité du produit est renforcée. Ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution renforcent les exigences en matière de maîtrise de la température : celle-ci ne concerne plus uniquement les produits de la chaîne du froid et s'applique aussi bien au stockage qu'au transport.

Ainsi, ce texte porte notamment sur les règles d'approvisionnement, de réception, de stockage et de manutention des produits ainsi que sur les règles de préparation et de livraison des commandes avec la mise en place de transport dirigé. De plus, ces lignes directives portent aussi sur les retours de produits non défectueux, la gestion des réclamations, des rappels ou des retraits de produits, la détection des produits contrefaits ou encore la présence obligatoire de documentation dans les emballages.

V. Comparaison des deux textes (N°2000/9 bis et N°2013/C68/01) et exigences applicables aux Bonnes Pratiques de Distribution

L'objectif de cette sous-partie est de comparer de façon générale mais aussi chapitre par chapitre les anciennes Bonnes Pratiques de Distribution (N°2000/9bis) et les nouvelles (N°2013/C 68/01)

Fortement inspiré des normes ISO (International Standard Organisation), ce nouveau guide (BPD N°2013/C68/01), a pour objectif de mettre sous assurance qualité les opérations de distribution.

Ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution sont dans la continuité de celles qui dataient de 2000 et qui avaient besoin d'une mise à jour. Cependant, l'objectif reste identique : sécuriser la distribution en gros des médicaments⁽¹⁴⁾.

V.1. Comparaison générale des deux textes

La comparaison générale de ces deux textes permet de mettre en évidence une augmentation des exigences concernant la distribution en gros des médicaments. Les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution européennes sont constituées maintenant de dix chapitres : la plupart existaient déjà et ont été renforcées ou remaniées. Le transport et les activités externalisées ont désormais leurs chapitres dédiés et un chapitre nouveau, sur les courtiers, a fait son apparition. D'une manière générale, les exigences ont été accrues en matière de système qualité et de définition des moyens permettant de garantir la sécurité des produits.

V.2. Comparaison des exigences selon les différents chapitres⁽¹³⁾

La comparaison de ces 2 textes peut se faire chapitre par chapitre afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et de comprendre l'évolution des exigences en matière de sécurité et de qualité des produits de santé.

V.2.1. Gestion de la qualité

Le chapitre «Gestion de la qualité » est subdivisé en cinq sous chapitres dans les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution contre deux sous chapitres dans les anciennes (assurance de la qualité de la distribution en gros et Bonnes Pratiques de Distribution en Gros):

- Principe,
- Système de qualité,
- Gestion des activités externalisées,
- Surveillance et examen par la direction,
- Gestion du risque qualité.

Ce chapitre met davantage l'accent sur les attentes du système qualité et comment il doit fonctionner et s'organiser. Différentes notions ont ainsi fait leur apparition :

- La gestion des activités externalisées. En effet, le système qualité devra :
 - o Evaluer si le contractant possède les qualités et les compétences requises,
 - o Définir les responsabilités et les processus de communication,
 - o Surveiller et revoir les performances du contractant.

- La surveillance et l'examen du système qualité par la direction. La direction révisera régulièrement le système de qualité. Cette révision sera documentée et communiquée. L'examen prendra en compte :
 - L'accomplissement des objectifs,
 - L'évaluation des indicateurs (plaintes, CAPA (Corrective Action Preventive Action), audit...),
 - Les nouvelles réglementations et orientations pouvant avoir un impact sur le système qualité,
 - L'innovation pouvant améliorer le système qualité,
 - Les modifications de l'environnement (c'est-à-dire les modifications du contexte dans lequel le système qualité est présent).

- La gestion du risque qualité : le risque qualité a non seulement un sous chapitre qui lui est entièrement destiné mais on le retrouve aussi avec d'autres notions tout au long de cette nouvelle directive :
 - Au niveau des processus « change control » et « CAPA » (§ 1.2) et de la gestion des activités externes (§ 1.3),
 - Au niveau du processus de qualification des équipements et validation des processus,
 - Au niveau de la cartographie des températures de la zone de stockage,
 - Au niveau des éventuels rappels de produits,
 - Au niveau de la planification du transport et spécialement pour déterminer où les sondes de température doivent être placées.

V.2.2. Personnel

Le chapitre concernant le personnel s'est développé dans les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution par rapport aux anciennes :

- Le pharmacien responsable devra avoir les compétences et l'expérience adéquate ainsi que les connaissances et une formation en Bonnes Pratiques de Distribution. Il devra de plus être joignable en permanence et pourra déléguer des tâches mais pas ses responsabilités.

- L'ensemble du personnel devra être compétent et sa structure organisationnelle devra être reprise dans un organigramme. Le rôle et les responsabilités des personnes devront être définis dans des descriptions d'emploi écrites ainsi que les dispositions pour les remplacements.
- Toutes les personnes impliquées dans des activités de distribution devront recevoir une formation aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution.

V.2.3. Locaux et équipements

Le chapitre « Locaux et équipements » est subdivisé en trois sous-chapitres (principe, locaux, équipements) contre cinq sous-chapitres pour les anciennes Bonnes Pratiques de Distribution. Les chapitres des anciennes Bonnes Pratiques de Distribution ont été fusionnés. Les différents points importants de ce chapitre des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution sont :

- Le stockage des médicaments dans des zones séparées, clairement délimitées et dont l'accès est sécurisé (accès limité),
- Les conditions de stockage appropriées des médicaments (lumière, propreté, systèmes de lutte contre les nuisibles (« pest control » en anglais)...),
- Le contrôle des températures et de l'environnement des zones de stockage des médicaments (cartographie et suivi des températures, système d'alarme en cas d'écart de température...),
- La qualification des équipements,
- L'enregistrement écrit des activités de maintenance et de qualification,
- La validation des systèmes informatisés,
- La gestion du risque qualité appliquée aux processus de qualification et de validation.

V.2.4. Documentation

Le chapitre concernant la documentation n'a pas subi d'évolution majeure entre les nouvelles et les anciennes Bonnes Pratiques de Distribution. Le but principal de la documentation reste de prévenir les erreurs liées à la communication orale et de permettre le suivi des opérations concernées.

La documentation comprend toutes les procédures écrites, les instructions, les contrats, les enregistrements qu'ils soient sous une forme papier ou sous une forme électronique.

Elle devra être écrite de façon à ce que tout le personnel puisse la comprendre.

V.2.5. Opérations

Le chapitre concernant les opérations relatives aux activités de distribution (stockage, approvisionnement, exportation...) s'est développé significativement. En effet, ce chapitre est subdivisé en neuf sous-chapitres : principe, qualification des fournisseurs, qualification des clients, réception des médicaments, stockage, destruction des marchandises périmées, sélection, approvisionnement, exportation.

Ce chapitre correspond approximativement au chapitre « approvisionnement, réception et opérations de stockage et manutention des produits » et au chapitre « préparation et livraison des commandes » des anciennes Bonnes Pratiques de Distribution.

Ce chapitre a pour objectif de s'assurer que l'identité des médicaments n'est pas perdue et de s'assurer de l'utilisation de tous les moyens disponibles pour limiter le risque de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement. Dans ce but, différents points sont évoqués dans ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution :

- La qualification des fournisseurs et des clients,
- Le stockage dans des zones appropriées et la rotation des stocks basée sur le FEFO (First Expired First Out) plutôt que le FIFO (First In First Out),
- L'inventaire des stocks sera réalisé régulièrement et les écarts seront documentés,
- L'exportation des médicaments ne sera possible que si l'exportateur a une autorisation de distribution en gros ou une autorisation de fabrication.

V.2.6. Plaintes, retour, médicaments suspectés de falsification et retrait du marché

Le chapitre concernant les plaintes, retours, médicaments suspectés de falsification et retrait du marché a été développé :

- Toutes les réclamations, tous les retours, tous les médicaments suspectés de falsification et tous les retraits du marché doivent être enregistrés.
- Les médicaments retournés doivent être gérés selon une procédure basée sur le risque.
- Les médicaments qui ont quitté les locaux du distributeur ne seront remis dans les stocks vendables que sous certaines conditions décrites dans les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.
- Le personnel devra être formé à l'identification et à la prévention des médicaments falsifiés.
- Les distributeurs doivent informer les autorités compétentes et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en cas de suspicion de médicaments falsifiés.

V.2.7. Activités externalisées

Le chapitre concernant les activités externalisées a fait son apparition. Il est subdivisé en trois sous-chapitres : principe, donneur d'ordre, contractant. Ce chapitre permet la maîtrise des activités externalisées via différentes exigences :

- Toutes les activités couvertes par les Bonnes Pratiques de Distribution et externalisées devront faire l'objet d'un contrat écrit qui établit clairement les responsabilités de chaque partie.
- Le donneur d'ordre est responsable d'évaluer les compétences du contractant.
- Le contractant ne devra pas déléguer à un tiers le travail que lui a confié le donneur d'ordre sans prévenir et sans accord de celui-ci.
- La fréquence des audits sera basée sur une analyse de risques

V.2.8. Auto-inspection

Le chapitre sur l'auto-inspection a été légèrement développé. Le principe des auto-inspections reste le même : elles devront être conduites de façon à contrôler la mise en œuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Distribution et de proposer des actions correctives si besoin. Quelques changements sont cependant à relever :

- Les auto-inspections devront être planifiées, préparées et documentées.
- Les auto-inspections devront être menées de façon impartiale et détaillée par des membres du personnel compétents et désignés.
- Une copie des rapports devra être fournie à la direction et aux autres personnes concernées.

V.2.9. Transport

L'apparition d'un chapitre dédié au transport est un des plus grands changements de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.

En effet les anciennes Bonnes Pratiques de Distribution exigeaient :

- Un transport qui garantissait le maintien de l'identification des médicaments.
- Un transport qui garantissait l'absence de contamination.
- Un transport pour lequel des précautions adéquates avaient été mises en place contre le vol, la casse et l'écoulement.
- Un transport sécurisé et dont des mesures de protections avaient été mises en place contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité...et contre les micro-organismes et parasites ou animaux nuisibles.
- Un transport par des équipements spéciaux appropriés pour les médicaments qui nécessitaient un stockage avec des conditions particulières de conservation.

Ce chapitre sur le transport est désormais subdivisé en quatre sous-chapitres dans les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution : Principe, Transport, Conteneurs, Conditionnement et étiquetage, Produits nécessitant des conditions spéciales.

V.2.9.1. Sous-chapitre « Principe »

Le sous-chapitre « Principe » du chapitre « Transport » introduit le fait que « le transport doit garantir des conditions de température maintenues dans des limites de température acceptables »⁽¹³⁾.

Une approche fondée sur le risque sera mise en place et il sera possible de prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions qui pourraient avoir un impact sur leur qualité et leur intégrité.

V.2.9.2 Sous-chapitre « transport »

Le sous-chapitre « transport » met en avant le fait que les conditions de température doivent être maintenues pendant « le transport dans les limites définies, comme indiqué par les fabricants et sur l'emballage extérieur »⁽¹³⁾.

Les points importants de ce sous-chapitre sont :

- La mise en place d'un transport garantissant le maintien des conditions de température indiquées sur l'emballage extérieur et par les fabricants.
- Tout écart de température ou dommage devra être signalé au distributeur et au destinataire.
- La mise en place de transport permettant d'éviter d'exposer les produits à des conditions pouvant affecter la qualité et l'intégrité des médicaments.
- Une évaluation des risques des itinéraires de livraison sera réalisée.
- L'équipement pour surveiller la température durant le transport sera entretenu et calibré régulièrement.
- Les livraisons seront réalisées uniquement à l'adresse indiquée sur le bordereau de livraison.
- Quand le transport sera effectué par un tiers, un contrat sera rédigé.

Ce chapitre introduit donc notamment la mise en place de transport sous température dirigée +15+25°C pour les médicaments dits « thermosensibles ».

Le transport sous température dirigée peut être défini comme un transport respectant des consignes de température pour certaines marchandises périssables.

Les médicaments thermosensibles sont des médicaments nécessitant des conditions particulières de conservation (2-8°C, 15-25°C...).

V.9.2.3. Sous-chapitre « conteneurs, conditionnement et étiquetage »

Les conteneurs et conditionnements dans lesquels seront transportés les médicaments devront assurer une protection adéquate des médicaments contre la contamination.

Ces conteneurs et conditionnements seront choisis en se basant sur un ensemble de critères :

- La durée maximum estimée de transport
- Les écarts de températures maximales anticipées
- Les stockages intermédiaires

Les écarts de température peuvent être définis comme des variations de température en dehors des conditions de températures indiquées sur l'emballage extérieur du médicament et par le fabricant.

De plus, des étiquettes seront apposées sur les conteneurs. Ces étiquettes permettront d'avoir des informations suffisantes sur les exigences en matière de manipulation, de température de conservation et indiqueront l'identification des contenus et leur provenance.

V.9.2.4. Sous-chapitre « produits nécessitant des conditions spéciales »

Le sous-chapitre « produits nécessitant des conditions spéciales » aborde trois types de produits différents :

- Les substances narcotiques ou psychotropes,
- Les médicaments comportant des matériaux hautement actifs et radioactifs,
- Les médicaments thermosensibles.

Concernant les substances narcotiques ou psychotropes, une chaîne d'approvisionnement sûre et fiable devra être mise en place.

Les médicaments comportant des matériaux hautement actifs et radioactifs devront être transportés dans des conteneurs et véhicules sûrs, adaptés et fiables.

Enfin les médicaments thermosensibles sont les médicaments nécessitant des conditions de conservation particulières (exemple : 2-8°C, 15-25°C...). Pour ces médicaments, deux types de moyens peuvent permettre la mise en œuvre de transport dirigé :

- Soit par l'intermédiaire de véhicules à régulation de température : l'équipement de contrôle des températures devra être entretenu et calibré régulièrement et une cartographie des températures sera réalisée
- Soit par l'intermédiaire de conteneurs ou de conditionnements thermiques. En cas d'utilisation de blocs réfrigérants dans des caisses isothermes, les blocs seront séparés physiquement des produits.

V.9.2.5. Résumé

En résumé, un des changements les plus importants ressortant de ce chapitre est le fait que les produits devront être expédiés en accord avec les conditions de température indiquées sur les étiquettes et que les écarts de température devront être signalés. Ce changement représente un impact considérable à la fois financier, humain et matériel pour les grossistes et les industries pharmaceutiques.

V.2.10. Courtiers

Un chapitre sur les courtiers a aussi fait son apparition dans les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.

Selon les Bonnes Pratiques de Distribution, « Un courtier est une personne impliquée dans les activités en relation avec la vente ou l'achat de médicaments, à l'exception de la distribution en gros, qui ne comprend pas de manipulation physique et qui consiste à négocier, indépendamment ou au nom d'une personne physique ou morale. »⁽¹³⁾.

Des règles spécifiques pour les courtiers ont ainsi fait leur apparition dans ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution :

- Un système qualité devra être mis en place : ce système qualité définira les responsabilités, les processus et la gestion des risques.
- Toutes les exigences de la directive 2001/83/EC du parlement européen et du conseil, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain qui s'appliquent aux grossistes s'appliquent aussi aux courtiers, à l'exception des exigences relatives aux locaux, équipements et aux installations.
- Le personnel devra être formé à la législation nationale et européenne applicable et aux questions relatives aux médicaments falsifiés

V.3. Récapitulatif et conclusion sur les principaux changements

Pour résumer, les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution ont introduit de nombreux changements et les plus importants sont les suivants :

- Le maintien d'un **système de qualité** établissant les responsabilités, les procédures et les mesures de gestion du risque, la maîtrise du changement et intégrant la gestion des activités externalisées.
- Un **personnel** compétent et formé aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution capable d'exécuter les tâches pour lesquelles le grossiste est responsable. Ce personnel est sous la direction d'une personne responsable désignée.
- Des **locaux, installations et équipements** adéquats de manière à assurer les conditions de stockage et de sécurité requises (température, propreté...) et à accomplir correctement les opérations de distribution des médicaments : chambres froides, dispositifs de mesures qualifiés et calibrés régulièrement...
- Une **documentation** convenable (procédures, instructions...) qui évite les erreurs dues à la communication orale. Les documents et les modifications doivent être approuvés, datés et signés.
- Des **fournisseurs** qualifiés et des clients autorisés à délivrer les médicaments.

- Une gestion appropriée et selon des procédures écrites des **plaintes, retours, médicaments suspectés d'être falsifiés et rappels**.
- Une définition correcte et un contrôle des **activités externalisées** pour éviter tout malentendu : ces activités sont sous la responsabilité du donneur d'ordre.
- Des **auto-inspections** pour surveiller la mise en œuvre des Bonnes Pratiques de Distribution.
- Des règles pour le **transport**, en particulier pour protéger les médicaments contre la casse, la corruption et le vol, et pour assurer que les conditions de température soient maintenues dans des limites acceptables durant le transport : un équipement homologué (container isotherme ou véhicule) doit être utilisé pour le transport de médicaments thermosensibles.
- Des règles spécifiques pour les **courtiers** (personnes engagées dans des activités en relation à la vente ou l'achat de médicaments).

Ainsi, les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution impliquent de nouveaux investissements, financiers et humains pour répondre aux exigences notamment en matière de maîtrise des températures et de qualification des fournisseurs. Chaque entreprise devra mesurer l'impact de ces changements dans son système et prendre des mesures afin de garantir le respect de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution. Un des principaux challenges de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution est donc de trouver le juste équilibre entre l'investissement financier et le respect de ces nouvelles exigences.

PARTIE II : MISE EN ŒUVRE ET
IMPACT DES BONNES PRATIQUES de
DISTRIBUTIONDANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE : EXEMPLE
D'UN LABORATOIRE
PHARMACEUTIQUEET FOCUS SUR
LA MISE EN PLACE DU TRANSPORT
DIRIGE

I. Introduction

Suite à la publication des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution, les industriels et distributeurs disposent de six mois (jusqu'en Septembre 2013) afin de déployer cette réglementation au sein de leur société.

Dans un premier temps, chaque entreprise devra mettre en évidence les différents écarts et évaluer l'impact de cette nouvelle réglementation puis dans un deuxième temps, il sera nécessaire de mettre en place des actions afin d'être compliant avec les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.

En effet, les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution impliquent de nouveaux investissements, financiers et humains pour répondre aux exigences en matière de qualité. Leur montant variera en fonction des acteurs, et selon leur point de départ par rapport aux demandes nouvelles.

De plus, on note des marges d'interprétation pour un certain nombre de sujets : ainsi, chaque entreprise devra réaliser sa propre évaluation de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.

Nous prendrons l'exemple d'un laboratoire pharmaceutique : Sanofi, et plus particulièrement une de ses usines située à Compiègne et spécialisée dans la production et le conditionnement de formes sèches (comprimés, gélules, poudres...).

II. Organisation pour la mise en place de la nouvelle réglementation

Cette sous-partie traite, d'une part, des principaux changements liés aux nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution d'un point de vue global, c'est-à-dire les exigences du corporate Sanofi, et d'autre part, des principaux changements d'un point de vue « local » c'est-à-dire les actions réalisées au niveau du site de production.

II.1. D'un point de vue global

Les principaux changements d'un point de vue global entre les anciennes Bonnes Pratiques de Distribution N°2000/9bis et les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution N°2013/C 68/01 ont été identifiés au niveau du corporate Sanofi. En fonction des changements, leurs impacts ont été évalués.

Ainsi, un certain nombre d'impacts et d'actions à appliqueront été relevés. En fonction de l'état d'avancement des différents sites de production, distribution, recherche..., ces actions peuvent être déjà appliquées et l'investissement sera donc différent.

CHAPITRE GESTION DE LA QUALITE

Ce chapitre relatif principalement au système qualité a permis de mettre en évidence différents impacts et actions à mener ou vérifier. Le tableau ci-dessous résume les actions à réaliser concernant le premier chapitre :

Tableau 2: Exigences et impact du chapitre "Gestion de la qualité" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Evaluer si le contractant possède les qualités et les compétences requises pour effectuer l'activité ; et vérifier le cas échéant les informations concernant le statut de l'autorisation »	Obtenir une copie de l'autorisation d'ouverture de tous les prestataires.
« La direction révisera, selon un processus formel et sur une base périodique, le système de qualité »	S'assurer de la mise en œuvre d'une revue du système qualité.
« La gestion du risque qualité garantira que l'évaluation des risques est fondée sur des connaissances scientifiques sur la connaissance pratique du processus et enfin qu'elle ait un lien avec la protection du patient »	S'assurer de la mise en place d'une approche de gestion de risques appliquée.
« Le système de qualité s'étendra au contrôle et à l'examen de toute activité externalisée relative à l'obtention, la détention, l'approvisionnement ou l'exportation de médicaments »	Elargir le champ de la sous-traitance au transport, au courtage et autres activités soumises aux EU Good Distribution Practices et définir une fréquence d'audit.

CHAPITRE PERSONNEL

Ce chapitre s'enrichit de la nécessité de la formation initiale et continue de tout le personnel aux Bonnes Pratiques de Distribution et engendre un certain nombre d'impacts, résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3: Exigences et impact du chapitre "Personnel" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Le personnel recevra une formation initiale et continue en rapport avec le rôle qui lui est assigné »	Veiller à ce que toutes les activités fassent l'objet d'une formation appropriée.
« Tout le personnel impliqué dans des activités de distribution en gros recevra une formation aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution. » « Le personnel recevra une formation ...conforme à un programme de formation écrit. »	S'assurer que les supports de formation, les programmes... relatifs aux Bonnes Pratiques de Distribution soient disponibles.
« En outre, la formation englobera aussi les aspects relatifs à l'identification de produits et à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement »	Mettre l'accent sur l'identification des produits et à la prévention de l'introduction de contrefaçons.

CHAPITRE LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Ce chapitre intitulé maintenant « locaux et équipements » introduit un certain nombre d'obligations notamment en ce qui concerne les systèmes informatisés et les équipements dits vitaux. Ces obligations sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Exigences et impacts du chapitre "Locaux et équipements" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Une carte des températures de la zone de stockage sera d'abord dressée, dans des conditions représentatives... »	Vérifier la réalisation d'une cartographie de l'environnement pour le stockage de médicaments.
« Les médicaments en attente d'une décision quant à leur destination ou les médicaments qui ont été retirés du stock vendable seront séparés des autres médicaments, soit physiquement soit par un système électronique équivalent. »	Stocker dans une zone séparée les produits non-conformes.
« Les grossistes détermineront quelle qualification des équipements vitaux et/ou quelle validation du processus essentiel sont nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement corrects. Le champ et l'étendue de ces activités de qualification et/ou validation (stockage, processus de préparation et d'emballage, etc.) seront déterminés sur la base d'une approche documentée d'évaluation des risques. »	Vérifier la validation des systèmes informatiques et des équipements sur la base d'une analyse de risque.

CHAPITRE DOCUMENTATION

Ce chapitre a peu changé et reprend les éléments précédemment contenus dans le chapitre 7 (« Auto-inspection ») comme l'indique le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Exigences et impacts du chapitre "Documentation" sur les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« La documentation devra être disponible / accessible directement » « Elle sera rédigée dans un style clair, sans ambiguïté et ne contiendra pas d'erreurs »	Vérifier que la documentation est claire, explicite et accessible.
« Toute modification de la documentation sera datée et signée... »	Vérifier la traçabilité des changements dans la documentation.
« Pour toute transaction d'entrée, de sortie ou de courtage de médicaments, une documentation sera conservée... »	Vérifier que les transactions et les informations relatives à celles-ci sont bien conservées.

CHAPITRE OPERATIONS

Ce chapitre, qui s'est développé significativement, introduit un certain nombre d'obligations notamment en ce qui concerne la qualification des fournisseurs et des clients. Ces obligations relatives aux fournisseurs et clients sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Exigences et Impact du chapitre "Opérations" sur les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Les grossistes ne doivent se procurer leurs approvisionnements en médicaments qu'auprès des personnes qui soit possèdent elles-mêmes une autorisation de distribution, soit détiennent une autorisation de fabrication couvrant le médicament en question. »	Obtenir de la part des fournisseurs les copies d'autorisations d'ouverture de fabricant ou de distributeur.
« Les grossistes doivent garantir qu'ils ne fournissent des médicaments qu'à des personnes qui possèdent elles-mêmes une autorisation de distribution en gros ou qui sont autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public »	Mettre en place une procédure de vérification et de suivi de l'autorisation ou habilitation du destinataire à distribuer ou à dispenser des médicaments dans son pays.
« La rotation des stocks sera assurée suivant le principe FEFO (premier périmé, premier sorti). »	S'assurer de la gestion des stocks en FEFO (First Expired, First Out).
« Les grossistes prendront les mesures appropriées pour éviter que ces médicaments n'arrivent sur le marché de l'Union. »	Prendre les mesures appropriées afin d'éviter l'introduction de produits issus de pays tiers non enregistrés dans l'UE (Union Européenne).

CHAPITRE PLAINTES, RETOURS, MEDICAMENTS SUSPECTES DE FALSIFICATION
ET RETRAIT DU MARCHÉ

Ce chapitre s'enrichit dans les paragraphes relatifs aux plaintes, retours et médicaments falsifiés. Ce tableau relate donc 3 actions à réaliser afin de répondre aux exigences de ce chapitre :

Tableau 7 : Exigences et Impacts du chapitre "Plaintes, retours, médicaments suspectés de falsification et retrait du marché" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Les médicaments qui ont quitté les locaux du distributeur ne seront remis dans les stocks vendables que si les conditions suivantes sont remplies : ... »	Cinq conditions sont obligatoires en cas de retour des produits sous chaîne du froid : cela est donc difficile à réaliser dans ces conditions.
« Toute plainte, tout retour, toute suspicion de falsification et tout retrait du marché doivent être enregistrés et traités avec soin, selon des procédures écrites. »	S'assurer de l'enregistrement et du traitement de toutes les plaintes, de tout retour, de toute suspicion de falsification et de tout retrait du marché.
« ...la remise dans les stocks vendables n'est possible que s'il existe une preuve documentée qu'ils ont été stockés dans interruption dans les conditions autorisées. En cas d'écart, une évaluation du risque doit être effectuée... »	Une évaluation des médicaments retournés devra être effectuée avant d'obtenir une autorisation de remise en stock en vue d'une revente.

CHAPITRE ACTIVITES EXTERNALISEES

Ce nouveau chapitre « activités externalisées » inclue l'obligation d'établir un contrat, précise les responsabilités et ajoute des obligations aux contractants, comme décrit dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Exigences et Impacts du chapitre "Activités externalisées" des nouvelles BPD

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Un contrat écrit aura été conclu entre le donneur d'ordre et le contractant, qui définit clairement les devoirs de chaque partie. »	S'assurer de l'établissement d'un contrat écrit définissant clairement les fonctions et responsabilités de chaque partie.
« La fréquence de l'audit sera définie en fonction du risque, lequel dépend de la nature des activités de sous-traitance. »	Organiser la fréquence des audits selon une approche basée sur le risque.

CHAPITRE AUTO INSPECTION

Ce chapitre « Auto-inspection » a peu d'impact d'un point de vue global corporate Sanofi.

CHAPITRE DISPOSITIONS SPECIFIQUES APPLICABLES AUX COURTIER

Ce nouveau chapitre concernant les courtiers ajoute des dispositions spécifiques applicables aux courtiers. Ainsi, comme l'indique le tableau ci-dessous, il conviendra de vérifier l'enregistrement des courtiers auprès de l'ANSM, d'être vigilant concernant la nature des produits sollicités et des flux générés :

Tableau 9 : Exigences et Impacts du chapitre "Dispositions spécifiques applicables aux courtiers" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Les personnes exerçant des activités de courtage sont soumises à une obligation d'enregistrement. »	Vérifier l'enregistrement auprès de l'ANSM.
	Etre vigilant quant à la nature des produits sollicités.
	Se préoccuper de la signification des flux générés.

CHAPITRE TRANSPORT

Ce chapitre spécifique au transport est probablement le chapitre ayant le plus d'impact sur les entreprises pharmaceutiques. Les principales actions à réaliser pour être conforme avec les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Exigences et Impacts du chapitre "Transport" des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Exigences reprises dans les Bonnes Pratiques de Distribution	Impacts / Actions à réaliser en fonction des exigences des Bonnes Pratiques de Distribution
« Les conditions de stockage dans lesquelles les médicaments doivent être conservés seront maintenues pendant le transport dans les limites définies, comme indiqué par les fabricants et sur l'emballage extérieur. »	Le transport doit respecter les conditions de stockage.
« Lorsque le transport sera effectué par un tiers, le contrat en place englobera les exigences décrites au chapitre 7. »	Aucun médicament ne peut être confié à un transporteur sans contrat : ce contrat doit couvrir les obligations liées aux Bonnes Pratiques de Distribution.
« Lorsque l'itinéraire de transport inclut des opérations de déchargement et de rechargement ou un stockage de transit dans un terminal de transport, une attention particulière sera accordée à la surveillance de la température, la propreté et la sécurité des infrastructures intermédiaires de stockage. »	Attention, aux plateformes intermédiaires où il faudra réduire les temps de station et s'assurer de la propreté, température et de la sécurité.

CONCLUSION

Un certains nombres d'exigences et d'impacts devront donc être évalués localement et mis en place. Un temps d'adaptation est nécessaire pour une totale conformité.

Cependant, la difficulté de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution sera le transport à température ambiante. En effet, le point essentiel de ce chapitre est l'introduction d'exigences liées aux conditions de température durant le transport : « il conviendra de s'assurer que les conditions de température soient maintenues dans des limites acceptables durant le transport par un équipement homologué (container isotherme ou véhicule) »⁽¹³⁾ selon ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution. L'objectif de conformité doit être mis en balance avec la recherche d'économie.

Il a été décidé de développer plus particulièrement le chapitre « Transport » de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et de s'attarder sur le déploiement et la mise en place des exigences de ce chapitre.

II.2. Au niveau d'un site de production

Afin de répondre aux mieux aux nouvelles exigences des Bonnes Pratiques de Distribution d'un point de vue local, il était nécessaire d'analyser cette nouvelle réglementation en comparant les Bonnes Pratiques de Distribution N°2000/9bis et N°2013/C 68/01, dans un premier temps, puis, dans un second temps, en comparant chaque exigences aux pratiques. Ces comparaisons ont ainsi permis de faire un état des lieux des pratiques réalisées sur le site. En fonction de ces comparaisons, un planning prévisionnel des actions à mener a ainsi pu être réalisé.

II.2.1. Analyse de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution

Dans un premier temps, il était nécessaire de comparer les exigences des deux textes (BPD N°2000/9bis et BPD 2013). Cela a ainsi permis de mettre en évidence les principales nouveautés des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution.

Dans un second temps, il était important de mesurer les écarts de cette nouvelle réglementation avec les pratiques du site. Ainsi, l'impact du texte devait être évalué.

Pour cela, les exigences de ce texte sont répertoriées dans un tableau Excel et analysées. Pour chaque exigence, les pratiques (documentaire et terrain) sont étudiées. Le tableau excel est composé de quatre colonnes :

- « chapitre », indiquant le numéro et titre du chapitre impacté,
- « sous-chapitres », indiquant le numéro et le titre du sous-chapitre impacté,
- « exigences », détaillant l'exigence décrite,
- « justificatif(s) », précisant le document ou preuve justifiant l'application de l'exigence correspondante.

Ainsi, chaque exigence des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution est analysés dans ce tableau, comme le montre l'exemple ci-dessous :

Tableau 11: Exemple d'analyse des exigences des nouvelles BPD

Chapitre	Sous-chapitre	Exigences	Justificatif(s)
CHAP 6 : PLAINTES, RETOURS, FALSIFICATIONS, RETRAITS	6.2 plaintes	Les plaintes seront enregistrées	CMP-PRG-00068 : traitement des réclamations + CMP-FORM- 00068 : Formulaire d'investigation des réclamations
		Distinction entre les plaintes relatives à la qualité d'un médicament et celles relatives à la distribution	
		En cas de plainte relative à la qualité d'un médicament, le fabricant et/ou titulaire AMM seront informés (exigence non applicable au site de Sanofi Compiègne)	
		Toute plainte fera l'objet d'une enquête approfondie	
		Des mesures de suivi seront prises (CAPA...)	

Un certain nombre d'impacts et d'actions à réaliser sur le site ont donc été relevé notamment au niveau du transport.

II.2.2. Planification

Ainsi, en fonction de cette analyse, un planning prévisionnel des actions à mener a donc été élaboré en tenant compte des priorités, des délais de mise en place...

Pour cela un diagramme de Gantt a été utilisé : cet outil, régulièrement utilisé dans la gestion de projet, est un outil efficace afin de visualiser l'état d'avancement des différentes tâches à effectuer pour attendre l'objectif final. Chaque phase du projet est matérialisée par une barre horizontale qui représente la date de début, la durée et la date de fin de la tâche⁽¹⁵⁾.

Différents axes de travail ont donc été identifiés :

- Le chapitre concernant le transport et notamment le transport dirigé. Différentes actions ont ainsi été décidées pour être compliant avec les nouvelles exigences des Bonnes Pratiques de Distribution : analyse de risque concernant le transport, modification des procédures et cahier des charges transporteur, création d'un mode opératoire concernant les expéditions, état des lieux des transports des clients tiers et de leurs responsabilités, traitement des écarts de température durant le transport.
- Le chapitre concernant les courtiers.

Les actions à mener ont donc été planifiées dans le diagramme de Gantt (figure 3) ci-dessous. Ces actions ont été regroupées par thème et une couleur a été attribuée pour chaque thème dans le diagramme ci-dessous : transport, écart de température, gestion des centres de distribution (via la mise en place d'un cahier des charges), réglementation, transport et courtage des matières premières.

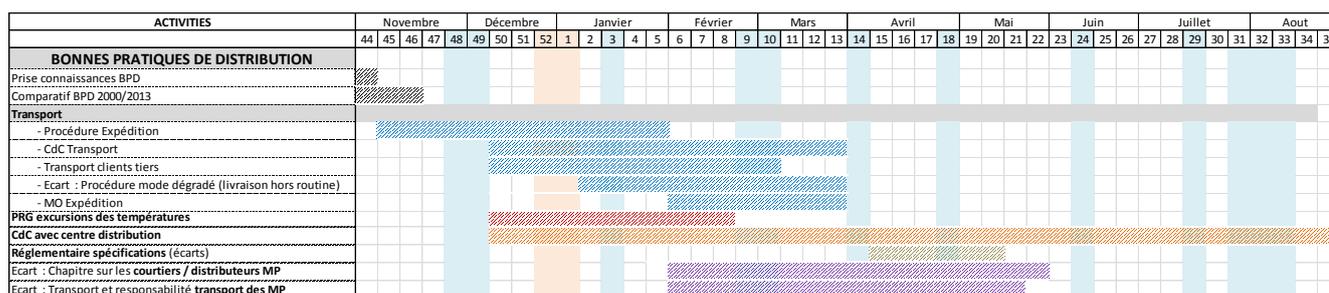


Figure 3: Exemple diagramme de Gantt

Ainsi, différentes actions ont été identifiées afin d'atteindre l'objectif principal : la mise en place du transport dirigé (c'est-à-dire le transport de produits sensibles). C'est pourquoi nous nous pencherons sur cet aspect dans la suite de la thèse.

III. La problématique des produits sensibles

Les médicaments nécessitant des conditions particulières de conservation sont en forte croissance : on observe l'apparition sur le marché de nouveaux médicaments souvent sensibles aux variations de températures, d'humidité, de lumière,... C'est pourquoi, il est nécessaire de les définir, dans un premier temps, puis de s'attarder sur les effets des différents facteurs environnementaux sur les médicaments.

III.1. Définition

Les produits sensibles sont des produits dont la dégradation est favorisée par l'oxygène, l'humidité, la lumière ou la pression⁽¹⁶⁾.

Les produits dits thermosensibles sont des produits dont la dégradation est favorisée par la température. En fonction du type de produits, ils doivent être stockés et transportés à des températures spécifiques :

- Conservation au réfrigérateur : 2-8°C,
- Conservation au congélateur : 0-20°C ou < 20°C,
- Conservation à une température inférieure à +25°C,
- Conservation à une température inférieure à +30°C,
- Conservation entre 15-25°C.

III.2. Effet des différents facteurs environnementaux sur les médicaments

Les facteurs environnementaux sont de différents types et peuvent avoir des conséquences différentes sur les médicaments.

III.2.1. Facteurs environnementaux de dégradation des médicaments

Les facteurs ayant potentiellement un impact sur les médicaments et susceptibles de les déstabiliser sont de différents types :

- Facteurs physiques, tels que la lumière et la chaleur/température.
- Facteurs chimiques, tels que les facteurs internes liés à la nature des ingrédients et les facteurs extrinsèques, liés à l'air atmosphérique (CO₂, O₂, NH₃, H₂O...) et le conditionnement.
- Facteurs biologiques, tels que les facteurs internes liés à la nature du médicament et les facteurs externes liés aux micro-organismes.

III.2.2. Conséquences sur les médicaments

Ces facteurs ont des conséquences sur les médicaments et peuvent dans certains cas induire une dégradation.

Les processus de dégradation des produits sensibles sont principalement l'hydrolyse et l'oxydation, la photo dégradation et la dénaturation. Ils font intervenir l'eau, l'oxygène, la lumière ainsi que la température^(16;17).

Ils entraînent principalement un risque de dégradation du principe actif, des excipients ou des formes galéniques. On a donc un risque de perte d'efficacité, voire de toxicité.

Les effets négatifs du froid sont liés au risque de congélation pouvant provoquer l'altération de la forme galénique, la destabilisation des mélanges, la dégradation irréversibles des produits de nature protéique⁽¹⁷⁾. Ainsi, une exposition unique à des températures négatives peut, sur certain produits, les rendre complètement inefficaces (exemple : les insulines).

Ainsi, les risques liés au non-respect des conditions de température de transport et de stockage des produits sensibles sont⁽¹⁷⁾ :

- Une diminution ou une perte de l'activité, liée à une réduction de la teneur en principe actif.
- Une augmentation des résistances liée à une perte de l'efficacité.
- L'apparition de dérivés toxiques.
- La modification des caractères organoleptiques et physico-chimiques.

Le transport et le stockage des produits sensibles sont donc un maillon important de la chaîne d'approvisionnement du médicament. Compte tenu de tous ces risques, il incombe aux personnes responsables de garantir la bonne conservation des médicaments tout au long du processus de distribution (réception, stockage, transport...).

IV. Les études de stabilité

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), des essais de stabilité sont réalisés sur les médicaments : les conditions de ces essais sont standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité⁽¹⁸⁾.

Afin de cerner les études de stabilité, il est nécessaire de définir l'ICH (International Conference of Harmonisation), de définir les objectifs et les différents types d'études de stabilité et enfin de définir les protocoles associés.

IV.1. ICH : International Conference of Harmonisation

Les études de stabilité réalisées sur les médicaments sont standardisées selon des normes, telles que les normes ICH (International Conference of Harmonisation). On observe différents ICH Quality guidelines dont l'ICH Q1 qui concerne les études de stabilité. Cet ICH quality guideline est subdivisé en différentes parties⁽¹⁹⁾:

- ICH Q1A (R2) : « Stability testing of new drug substances and products ». Ce guide donne des recommandations sur les études de stabilité (température, humidité) pour les zones climatiques I (climat tempéré) et II (climat méditerranéen et subtropical).
- ICH Q1B : « Photostability testing of new drug substances and products ». Ce guide est une annexe à l'ICH Q1A (R2) et donne des recommandations sur les tests de photostabilité.
- ICH Q1C : « Stability testing for new dosage forms ». Ce guide complète l'ICH Q1A (R2) pour les nouvelles formes galéniques et définit les circonstances sous lesquelles des données allégées de stabilité peuvent être acceptées.
- ICH Q1D : « Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products ». Ce document décrit les principes généraux pour les études de stabilité allégées et fournit des exemples de modèles de bracketing (ou la méthode des extrêmes, c'est-à-dire l'analyse des échantillons extrêmes : plus petits et plus grands. Cela implique que les niveaux intermédiaires soient représentés par la stabilité des extrêmes testés⁽²⁰⁾) et matrixing (ou la méthode de la matrice c'est-à-dire la sélection d'un sous-ensemble par rapport au nombre total d'échantillon. Ce choix de sous-ensemble permettra de couvrir toutes les combinaisons possibles de facteurs devant être testés à un stade spécifique⁽²⁰⁾).
- ICH Q1E : « Evaluation of stability data ». Ce document complète l'ICH Q1A (R2) en expliquant l'extrapolation des données et en fournissant des exemples d'approche statistiques.
- ICH Q1F : « Stability Data package for registration Applications in Climatic Zones III and IV ». Ce guide donne les recommandations pour définir les conditions de stockage dans les zones climatiques III (climat chaud et sec) et IV (climat chaud et humide).

IV.2. Objectif des études de stabilité

La stabilité est définie comme étant la capacité d'une substance ou d'un produit médicamenteux à rester dans les spécifications établies pour maintenir son identité, sa force, sa qualité et sa pureté jusqu'à sa date de péremption⁽²¹⁾.

Les essais de stabilité sont définis dans l'ICH Q1A comme ayant pour but de « fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'une nouvelle substance médicamenteuse ou d'un nouveau produit médicamenteux varie en fonction du temps sous l'effet de divers facteurs environnementaux, comme la température, l'humidité et la lumière, tout en permettant d'établir les conditions d'entreposage, les périodes pour les contre-essais et la durée d'entreposage »⁽²²⁾.

Tous les médicaments, qu'ils soient humains ou vétérinaire, sont obligatoirement soumis à des études de stabilité.

Ces études permettent d'obtenir des renseignements sur les variations de la qualité d'un médicament en fonction du temps et sous l'influence d'un ensemble de facteurs environnementaux : température, humidité...

De plus, ces études de stabilité permettent d'établir une date de péremption pour un médicament et d'établir des recommandations de conditions de stockage/transport⁽²³⁾.

Ces études sont réalisées à différents stades de la vie d'un médicament :

- Durant le développement du médicament afin :
 - o De déterminer la durée limite de conservation du médicament dans des conditions de stockage précises.
 - o D'identifier des produits de dégradation et de déterminer leurs éventuelles toxicités / activités.
 - o De choisir le meilleur conditionnement.
 - o De rechercher des conditions de conservation optimales.
- Après commercialisation du médicament, des études de stabilité seront réalisées afin de s'assurer que les processus de fabrication sont bien maîtrisés et de l'absence de dérives au niveau de la dégradation du médicament (perte d'efficacité, formation de produits de dégradation indésirables...)

IV.3. Différents types d'études de stabilité

Différents types d'études de stabilité peuvent être identifiées. En effet, on distingue principalement deux types d'études de stabilité :

- Les études de vieillissement en temps réel ou à long terme
- Les études de vieillissement en accéléré

Les études de vieillissement en temps réel ou à long terme permettent de reproduire les conditions de conservation du médicament dans des conditions de température et d'humidité reproduisant le climat du pays où il sera utilisé. Le médicament sera contrôlé à des intervalles de temps préétablis.

Les conditions de conservation sont établies en fonction de la zone climatique⁽²⁴⁾ :

- Zone I : climat modéré (21°C/45%HR),
- Zone II : climat méditerranéen (25°C/ 60% HR),
- Zone III : climat chaud et sec (30°C/ 30%HR),
- Zone IV : climat très chaud et humide.

Ainsi, les conditions de stabilité sont décrites dans le tableau ci-dessous en fonction des zones climatiques :

Tableau 12 : Conditions des stabilités long terme et critères associés^(d'après 24)

Zone climatique	Définition	Critères	Conditions des stabilités long terme
I	Climat tempéré	$\leq 15^{\circ}\text{C} / \leq 11 \text{ hPa}^{**}$	21°C / 45% HR*
II	Climat subtropical et méditerranéen	$> 15-22^{\circ}\text{C} / > 11-18\text{hPa}^{**}$	25°C / 60% HR*
III	Climat chaud et sec	$> 22^{\circ}\text{C} / \leq 15 \text{ hPa}^{**}$	30°C / 35% HR*
IVA	Climat chaud et humide	$> 22^{\circ}\text{C} / > 15-27 \text{ hPa}^{**}$	30°C / 65% HR*
IVB	Climat chaud et très humide	$> 22^{\circ}\text{C} / > 27 \text{ hPa}^{**}$	30°C / 75% HR*

*HR = Humidité Relative

**hPa = hectoPascal

Les études de vieillissement accéléré permettent d'étudier la cinétique de dégradation du médicament conservé dans des conditions artificielles (température, humidité, luminosité). Les études accélérées sont réalisées à $+40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $75\% \pm 5\%$ d'HR. En cas d'instabilité à cette température, l'étude est réalisée à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $60\% \pm 5\%$ d'HR. Ces études sont réalisées en enceinte climatique.

IV.4. Protocole d'étude

Selon l'ICH Q1A (R2), différentes recommandations pour les protocoles d'études de stabilité sont à intégrer⁽²²⁾.

Deux ou trois lots sont testés initialement selon la forme galénique et le type de pilote (pilote ou production). En effet, pour les formes conventionnelles contenant un principe actif stable, deux lots pilote seront testés tandis que pour les formes pharmaceutiques critiques ou contenant un principe actif instable, minimum trois lots pilotes devront être testés. Les lots pilote sont des lots représentant en général un dixième de la production réelle tandis que les lots de production sont les lots fabriqués à l'échelle commerciale.

Pour le conditionnement durant les études, les contenants testés sont ceux proposés pour le stockage et la distribution. Plusieurs types de conditionnement sont testés pour choisir le plus adéquat. De plus, les contenants sont maintenu debouts, renversés et couchés afin d'étudier les interactions possibles contenant-contenu.

Concernant le plan d'échantillonnage, le nombre de contenants prélevés doit être représentatif du lot testé. La fréquence des prélèvements est définie dans les directives européennes : pour les études à long terme, la première année, les prélèvements doivent être réalisés tous les trois mois puis tous les six mois la deuxième année. Par la suite, ces prélèvements seront réalisés une fois par an. Pour les études accélérées, aucune consigne n'est donnée.

Les conditions climatiques de conservation dépendent du type d'étude et de la zone climatique :

Pour les études à long terme, les conditions climatiques de conservation sont déterminées en fonction de la zone géographique (I, II, III ou IV). L'Europe appartient aux zones I et II : les conditions recommandées sont donc $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $60\% \pm 5\%$ d'HR (Humidité Relative).

Pour les études accélérées, les conditions d'étude sont $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $75\% \pm 5\%$ d'HR. En cas d'instabilité à ces conditions, l'étude sera faite à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $60\% \pm 5\%$ d'HR.

Différents paramètres sont à suivre à la suite des études de stabilité :

- Teneur en principe actif non dégradé,
- Analyse des produits de dégradation,
- Caractères organoleptiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques,
- Contrôles spécifiques sur certaines formes (exemple : essai de dissolution pour les formes orales solides).

Par conséquent, ces études de stabilité et les recommandations fournies par l'ICH Q1, permettent d'obtenir des données sur les variations dans le temps de produits médicamenteux en fonction de différents facteurs (température, humidité...). De plus, elles permettent l'obtention d'une date de péremption, des conditions de stockage ainsi que des conditions de transport. Les conditions de transport sont un point important dans les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et permettront d'évaluer la nécessité ou non de mettre en place le transport dirigé.

V. Déploiement des Bonnes Pratiques de Distribution : chapitre transport et focus sur le transport dirigée des produits thermosensibles

L'étape suivant l'analyse des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution concerne le déploiement des exigences mises en évidence dans ce nouveau texte.

Le déploiement de ces exigences décrit dans un premier temps le contexte sur le site puis dans un second temps la méthodologie adoptée.

V.1. Contexte sur le site

Une des premières étapes dans le déploiement d'un tel projet est d'effectuer un état des lieux des pratiques actuelles.

Lors de l'évaluation de l'impact des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution, la situation du site était la suivante :

- Pour les produits finis, aucune restriction de transport n'était appliquée en direction des centres de distribution, sauf pour les produits à conserver entre +2°C+8°C.
- Le transport est réalisé à destination des Centres de distribution situés en France Métropolitaine. Ces centres de distribution s'occupent, par la suite, de l'expédition des produits vers leur destinataire final.
- En ce qui concerne les produits vrac, il existe un produit particulier qui requiert un transport dirigé +2°C+8°C (les températures de conservation de ce produit ont été fixées à la suite d'études de stabilité).
- Toutes les situations de transport direct vers une destination autre que les centres de distribution impliquent un transport dans les conditions de conservation décrites dans le dossier d'AMM, conditions reprises sur les mentions de l'étui.
- Les transporteurs impliqués ont fait l'objet d'une qualification.

Ainsi, afin d'évaluer l'impact de la nouvelle réglementation et de répondre aux exigences Qualité, il a fallu déployer une démarche en plusieurs étapes.

V.2. Méthodologie / Démarche

Afin de répondre aux exigences des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution, différentes étapes consécutives ont été définies. Cette méthodologie repose donc sur :

- L'état des lieux des conditions de transport des différents médicaments,
- Une analyse de risque,
- La mise en place d'actions liées aux résultats de l'analyse de risque.

V.2.1. Etats de lieux des conditions de transport des différents médicaments

Afin d'évaluer l'impact de la nouvelle réglementation sur les transports dirigée, un état de lieux des températures de stockage des médicaments a dû être réalisé.

Cet état des lieux reprend toutes les références du site soit environ 700 références de produits conditionnés et plus de 70 références de produits vrac. Cet état des lieux est basé sur deux sources : le logiciel Vista (ce logiciel permet de reprendre les mentions spécifiées sur les étuis des produits finis) et les données FRP(Fiche de Renseignements Produit) qui précisent les températures de conservation des produits. Seules les données provenant du logiciel Vista ont été retenues car « Les conditions de stockage dans lesquelles les médicaments doivent être conservés seront maintenues pendant le transport dans les limites définies, comme indiqué par les fabricants et sur **l'emballage extérieur** »⁽¹³⁾. Ainsi, le logiciel Vista réunit toutes les données inscrites sur l'emballage extérieur (c'est-à-dire sur l'étui) des produits.

L'état des lieux de température de conservation des produits a permis de référencé environ 700 références de produits conditionnés et environ 80 références de produits vracs. Le tableau ci-dessous présente un extrait de cet état des lieux :

Tableau 13 : Exemple de l'état des lieux des températures de conservation des produits

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
		GMID Code	Local Material Number	Material Status	Le nom du Produit	GMID Site Name	Material Type	Major Plant	Major Plant Code	La température de stockage
1										
2	1	13286	80440500	Active	ORELOX ENF/NOUR 1FLC50ML FR	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 25°C
3	2	13295	80607210	Active	CEFODOX 1FL100ML VTE ITALIE	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 25°C
4	3	13296	80826610	Active	OTREON 1FL100ML VENTE ITALIE	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 25°C
5	4	13306	80846610	Active	OTREON 1FL100ML VENTE ESPAGNE	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 25°C
6	5	13307	80596410	Active	ORELOX ENF/NOUR 1FLC50ML PAKIS	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 30°C
7	6	13309	80525310	Active	ORELOX VRFL50MLX100 1FLNEXPORT	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 25°C
8	7	13310	80525410	Active	ORELOX VRFL100MLX64 1FLNEXPORT	COMPIEGNE	FG	COMPIEGNE	COM	store below 30°C

De plus, cet état de lieux nous a permis d'établir un graphique du pourcentage de produits en fonction de leur température de conservation/stockage :

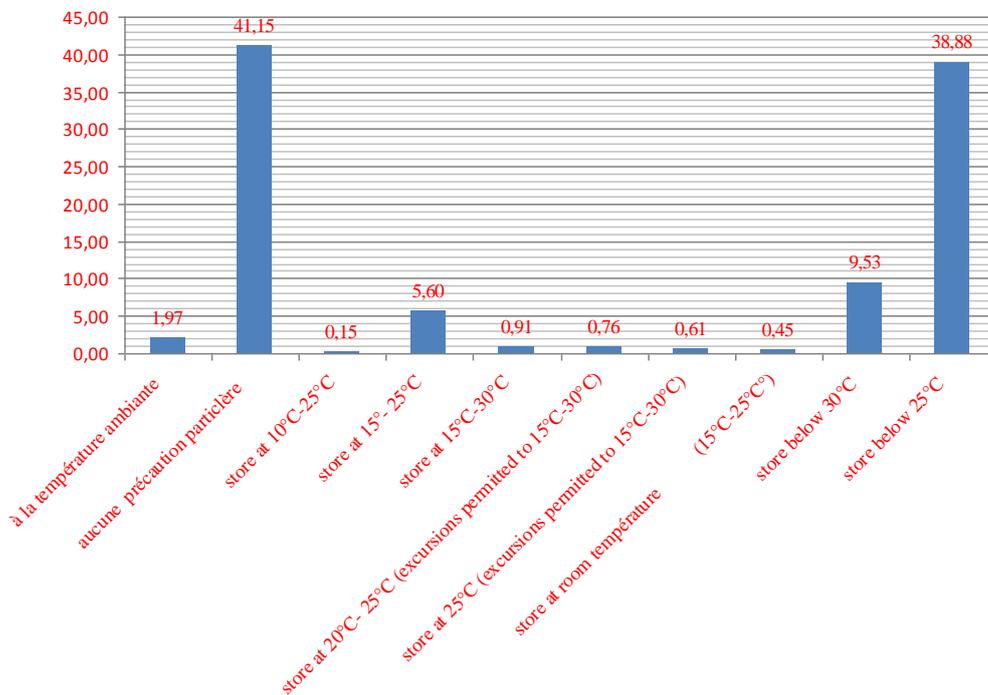


Figure 4: Pourcentage de produits en fonction de leur température de conservation et stockage

Ce graphique met en évidence environ 41% des produits ne nécessitant pas de conditions particulières de stockage et de transport contre 59% nécessitant des conditions particulières de stockage et transport.

Dans ces 59%, la majorité des produits (environ 39%) nécessite une température de conservation inférieure à 25°C. On relève aussi environ 9.5% de produits devant être stockés à une température inférieure à 30°C et environ 8% des produits devant être stockés à une température comprise entre 15 et 25°C.

V.2.2. Actions concernant les conditions de conservation hétérogène d'un même produit selon les pays

On observe de nombreuses hétérogénéités entre les différents pays : en effet, certains produits ont une température de conservation différente dans certains pays. Ceci peut s'expliquer de différentes manières :

- La réglementation locale : en cas de conformité, après mise en stabilité d'un produit à +40°C pendant 6 mois:
 - o Il n'y aura généralement pas de restriction au niveau des températures de conservation du produit pour les pays de l'union européenne.
 - o Il y aura systématiquement une restriction de température de conservation à +15+25°C pour les Etats-Unis et pour la Suisse.
- L'ancienneté de certains produits : par principe de précaution, beaucoup d'anciens produits sont enregistrés avec des températures de conservation à +15+25°C. Or ces données ne sont pas forcément justifiées.

Cependant, en analysant l'état des lieux des températures de conservation des produits, on retrouve des hétérogénéités entre les différents pays d'Europe.

Une des actions à mener est donc d'harmoniser, si possible, les températures de conservation d'un même produit entre les différents pays. Cette harmonisation sera réalisée :

- en priorité pour les produits permettant un gain d'argent au niveau du transport (passage d'un transport température dirigée à un transport sans restriction de température)
- au fur à mesure pour les produits ne permettant pas un gain d'argent au niveau du transport

V.2.3. Solutions envisageables

Plusieurs options sont possibles afin d'être conformes avec les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et plus particulièrement avec l'obligation de transporter les médicaments dans les limites définies sur l'emballage extérieur :

- L'application à 100% d'un transport sous température dirigée. Cette option est la plus coûteuse et, donc, pour cette raison, n'a donc pas été retenue.

- La mise en place de containers température dirigée. Ce sont des conteneurs isolés qui ont été développés spécifiquement pour garder la température des marchandises constante pendant le transport. Cette approche par les containers température dirigée est utilisée plus particulièrement pour le transport aérien et maritime. Elle n'est donc pas adaptée à notre cas (utilisation de transport routier).
- L'utilisation d'une société de météorologie. Certaines industries ont opté pour la collaboration avec une société de météorologie. Cette société donne une prévision des températures extérieures sur dix jours. En fonction des prévisions météorologiques, des camions à température dirigée sont commandés ou non. Cette option nécessite une adaptation permanente : elle n'a donc pas été retenue.
- La mise en place d'une démarche basée sur l'analyse de risque. Cette démarche permettrait d'évaluer les risques et, de déterminer dans quel cas, la mise en place du transport sous température dirigée est nécessaire.

Cette dernière option a été retenue pour la suite de la démarche. En effet, elle permet d'être moins coûteuse que l'application à 100% du transport sous température dirigée, demande moins de capacité d'adaptation que la solution utilisant une société météorologique et est plus cohérente avec notre type de transport (transport routier) que la solution des conteneurs isothermes.

V.2.4. Analyse de risque

La suite de la démarche pour la mise en place du transport dirigée est donc le déploiement d'un outil basé sur l'analyse de risque.

V.2.3.1. Méthodologie

Un outil conçu sur l'analyse de risque a été développé. A partir de cet outil, on obtient alors un résultat final qui donne une recommandation sur le type de camion à utiliser, c'est-à-dire sur l'utilisation ou non d'un transport à température dirigée.

L'approche est basée sur 3 critères :

- Les conditions de stockage requises
- Les minimum et maximum au niveau des températures externes attendues pendant tout le trajet (conditions météorologiques)
- La durée du trajet

Cet outil permet, dans un premier temps, d'évaluer le niveau de risque à partir des conditions de stockage requises et des conditions météorologiques. Dans un deuxième temps, cet outil permet de recommander le type de camion correspondant le mieux. Cet outil est séparé en trois parties (conditions de stockage, températures extérieures, durée du transport), comme décrit dans le tableau ci-dessous :

Tableau 14 : Truck type for road transportation of ambient products (outil d'analyse de risque)

Shipment Date	
Shipment from	
Shipment to	

Tick only one "X" per line, in a blue box.

RISK LEVEL ASSESSMENT

Product requirements in terms of storage temperature Re set

Registered temperature storage conditions	8 - 15°C	<input type="checkbox"/>	< 25°C	<input type="checkbox"/>	< 30°C	<input type="checkbox"/>
---	----------	--------------------------	--------	--------------------------	--------	--------------------------

Min/Max external temperature expected during the whole shipment route

Min / Max temperature during transport	< 0°C	<input type="checkbox"/>	0 - 15°C	<input type="checkbox"/>	8 - 25°C	<input checked="" type="checkbox"/>	15 - 30°C	<input type="checkbox"/>	20 - 35°C	<input type="checkbox"/>	> 35°C	<input type="checkbox"/>
--	-------	--------------------------	----------	--------------------------	----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------

Risk level
ERROR

Weighting with transport duration

	Very short	Short	Long
Transport duration (from loading to unloading)	< 6 hours	< 12 hours	> 12 hours

Type of truck recommended
#VALEUR!

Le niveau de risque

Le niveau de risque se base sur 2 critères : les conditions de stockage requises et les conditions météorologiques.

- Les conditions de stockage requises peuvent être classées en 3 catégories (8-15°C, < 25°C, < 30°C) et correspondent aux conditions de stockage des différents produits.

- Les conditions météorologiques sont classées en 6 catégories (< 0°C, 0-15°C, 8-25°C, 15-30°C, 20-35°C, > 35°C) et correspondent aux conditions climatiques extérieures minimums et maximums durant le transport.

Le niveau de risque donne un résultat en fonction de ces 2 critères : Low (faible), Moderate (moyen), High (fort), Very High (très fort).

Le choix du type de transport

Le choix du type de transport se base sur 2 critères : le niveau de risque et la durée du transport.

La durée de transport inclut les étapes de chargement, transport, de déchargement ainsi que les éventuels temps d'arrêt des transporteurs.

La durée de transport peut être classée en 3 catégories :

- Inférieure à 6 heures
- Entre 6 heures et 12 heures
- Supérieure à 12 heures

Le choix du transport est donné en fonction de ces 2 critères. Les différents types de transport envisageables pour le transport routier sont :

- « Tautliner » : les parois du camion sont en toile indéchirable et l'inviolabilité est assurée par un « câble TIR (Transport International de Marchandise par la Route) ».
- « Box trailer » : les parois sont rigides.
- « Temperature controlled » : les parois sont isolées avec de la mousse de polyuréthane et la température intérieure est régulée.

Ces trois types de semi-remorques offrent un niveau de protection différent aux variations de température, le moins protecteur étant le tautliner, et le plus étant le fourgon isotherme à température régulée.

Ils présentent également des différences sur le plan de la disponibilité dans les flottes de véhicules, le plus disponible étant le tautliner, et sur le plan financier, le plus coûteux étant le fourgon isotherme à température régulée.

V.2.3.2. Identification des destinations

Après l'état des lieux des différentes conditions de stockage des médicaments du site, il a donc fallu identifier les différentes destinations. Le but est d'extrapoler la durée de transport et donc de déterminer le type de camion à utiliser.

Le site fonctionne principalement avec 5 centres de distribution. On distingue donc deux catégories de destinations dans ces centres de distribution :

- Ceux situés à moins de 6 heures de route
- Ceux situés à plus de 12 heures de route

V.2.3.3. Classification des conditions météorologiques

L'étape suivante est la classification des conditions météorologiques. Suivant l'outil d'analyse de risque, on distingue 6 plages de températures différentes.

Suivant la durée du trajet, on distingue 2 plages différentes d'horaires pour les températures minimales et maximales :

- Pour les trajets courts (< 6 heures), la plage horaire est située entre 8h et 18h
- Pour les trajets longs (> 12 heures), la plage horaire est située entre 0h et 24h

Une base de données regroupant les températures durant ces plages horaires du 1^{er} Juin 2012 au 31 Mai 2013 a été élaborée.

Cette base de données a permis d'évaluer à 698 le nombre de trajets (en camion) durant la période de 1^{er} Juin 2012 au 31 Mai 2013.

Ces trajets ont été classés selon les différentes plages de température en fonction de la température extérieure observée durant les plages horaires correspondantes :

Cependant, il est impossible de prévoir les températures des jours à venir. Organiser un transport d'un jour pour l'autre restera donc approximatif.

De plus, les conditions de transports ne sont pas toujours maîtrisées (temps d'arrêt, endroit, exposition vent, soleil...). Elles sont d'autant moins maîtrisées que le trajet est long

Le plus simple est donc de définir des plages mensuelles d'utilisation d'un type de transport en fonction de la durée

V.2.3.4. Résultats

Il a donc été décidé de définir des plages mensuelles (de Janvier à Mai, de Juin à Septembre et d'Octobre à Décembre). Sur le site, certains produits doivent être transportés et stockés à une température de +15+25°C: on applique donc les conditions de conservation/transport des produits les plus restrictifs au reste des produits.

D'après l'outil d'analyse de risque, différents cas de figures ont été analysés. L'outil a permis de conclure sur différents points :

- Dans le cas d'un transport supérieur à 6h, un transport sous température dirigée permanent est mis en place (temperature controlled).
- Dans le cas d'un transport inférieur à 6h, on distingue deux périodes en fonction des conditions météorologiques extérieures : une période « critique » et une période « non critique » :
 - Durant la période « critique », où les températures sont susceptibles d'atteindre des températures extérieures critiques pour les produits, un transport sous température dirigée est mis en place (temperature controlled).
 - Durant la période « non critique », où les températures varient peu dans les températures critiques pour les produits, il a été décidé d'utiliser un transport en température non dirigée (box trailer).

En cas d'annonce de températures extérieures extrêmes durant la période « non critique », un transport sous température dirigée sera alors mis en place (temperature controlled).

VI. Gestion des écarts de températures

VI.1. Ecart de température

Un écart de température est une variation de température en dehors des conditions de températures indiquées sur l'emballage extérieur du médicament et par le fabricant.

Les écarts de température peuvent se produire à différents moments de la chaîne de vie du médicament : stockage, transport...

Selon, les Bonnes Pratiques de Distribution, « tout écart de température ou dommage causé aux médicaments pendant le transport sera signalé au distributeur et au destinataire des médicaments »⁽¹³⁾. Ainsi, il convient de procéder à la gestion de ces écarts de température afin d'assurer la qualité des produits médicamenteux.

VI.2. MKT (Mean Kinetic Temperature)⁽²⁵⁾

La Mean Kinetic Temperature (MKT) peut se traduire comme étant la température cinétique moyenne. La MKT (Mean Kinetic Temperature) concerne les écarts et variations de températures. D'après la définition de l'ICH, la MKT est « l'image du stress thermique d'un composant du médicament ou du médicament lui-même qui aurait subi des variations de température hautes et basses, durant une période définie ».

La MKT exprime la tension thermique cumulée à laquelle a été exposé un produit à des températures changeantes, pendant les phases de stockage et de distribution. Elle diffère des autres moyennes dans la mesure où il est accordé plus d'importance aux températures les plus élevées pour calculer la moyenne, reconnaissant de la sorte l'accélération de la dégradation thermique des matériaux à des températures plus élevées.

Ainsi, lors d'écarts de température durant le transport, la MKT (Mean Kinetic Temperature) est calculée et prise en compte dans la prise de décision du devenir du médicament ayant subi ces excursions de température.

VI.3. Stratégie

La gestion des écarts de température durant le transport nécessite la mise en place d'une stratégie.

En effet, les industriels sont régulièrement sollicités lors du constat d'écarts de température durant le transport et donc dans la décision du devenir des produits ayant subi ces variations de température.

La décision du devenir des produits s'appuie sur différents éléments :

- La durée d'excursion,
- La MKT (Mean Kinetic Temperature),
- Les données de stabilité et de thermocycling du produit,
- La température maximale atteinte,
- La courbe de températures.

Sur le site, il a été listé, dans un premier temps, les différents cas de figures d'écarts de température (température négative, température inférieure aux spécifications, température supérieure aux spécifications...)

Dans un deuxième temps, en s'appuyant sur les différents types d'écarts de température, la manière de les gérer a été uniformisée et procédurée. La gestion des écarts de température durant le transport peut se résumer ainsi :

- Lorsque la température maximale d'écart de température est supérieure aux études de stabilité ou de thermocycling pour lequel le produit est conforme, alors le produit sera réanalysé.
- Lorsque la température maximale d'écart de température est inférieure ou égale aux études de stabilité ou de thermocycling pour lequel le produit est conforme, alors le produit pourra être « libéré ».

A noter que les études de stabilité sont réalisées à +25°C, +30°C et +40°C et les études de thermocycling sont réalisés à -20°C et à +60°C.

En cas de données insuffisantes pour permettre la "libération" du produit, un échantillon du produit sera alors retourné sur le site pour être recontrôlé :

- En cas de recontrôle conforme aux spécifications à libération, les produits seront « libérés ».
- En cas de recontrôle non conforme, les produits seront mis en quarantaine et détruits.

Ces données de recontrôle seront conservées afin d'avoir une traçabilité de la décision et pourront appuyer la décision du devenir d'un même produit ayant subi un écart de température inférieure ou similaire.

VII. Conclusion

La mise en place des exigences des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et notamment des exigences liées à la mise en place du transport dirigé nécessitent le déploiement d'une méthodologie et la prise en compte de la gestion des écarts de température durant le transport. L'industrie pharmaceutique Sanofi a basé sa démarche sur une analyse de risque prenant en compte 3 paramètres : les conditions de stockage des médicaments, la durée du trajet et les conditions météorologiques.

Cependant, il existe diverses solutions. Ces solutions sont à évaluer en fonction de la structure et de l'objectif de l'entreprise.

Ainsi, chaque industrie a défini sa propre démarche afin de répondre au mieux à ces nouvelles exigences tout en tenant compte de l'impact et de l'investissement financier.

PARTIE III : VALIDATION DE
TRANSPORT

I. Introduction

Le transport des médicaments est un point critique dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments. Il convient au fabricant de médicaments de maîtriser ce processus.

La validation de transport est donc un des points qui participe à la maîtrise de ce processus. Elle permet de maintenir un niveau de qualité des produits durant le transport du site de production jusqu'au réceptionnaire en accord avec les autorités réglementaires locales et internationales.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et les Bonnes Pratiques de Distribution, on appelle validation, la « preuve que toute procédure, tout processus, tout équipement, tout matériel, toute activité ou tout système conduit réellement aux résultats escomptés »^(13,26).

Plus précisément, la validation de procédé est la preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre des paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis⁽²⁶⁾.

La validation fait partie intégrante de l'Assurance de la qualité. Une opération validée est une opération dont on a prouvé, avec un degré de confiance élevé, qu'elle permet d'obtenir des lots uniformes et répondant aux spécifications établies. Une validation bien conduite présente de nombreux avantages :

- Une meilleure compréhension du procédé et une diminution des risques d'incidents liés au fonctionnement,
- Une diminution des pertes financières dues aux défauts,
- Une diminution du risque de non-conformités à la réglementation,
- Dans certains cas, un allègement des contrôles en cours.

Deux approches différentes mais complémentaires, peuvent être envisagées pour la validation de transport:

- Une approche traditionnelle,
- Une approche par simulation (simulation des conditions physiques et climatiques).

II. Exigences réglementaires

Différentes réglementations évoquent les aspects de « validation » dans leur texte : les Bonnes Pratiques de Fabrication, les Bonnes Pratiques de Distribution et le 21 CFR part 210, 211 & 11.

II.1 Bonnes Pratiques de Fabrication

On retrouve, au sein des Bonnes Pratiques de Fabrication (Ligne Directrice particulière LD.15. Qualification et Validation), la définition de la validation et notamment la validation de procédé.

De plus, cette réglementation précise dans quel cadre les procédés doivent être validés :

« En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation»⁽²⁶⁾.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication introduisent la notion de criticité et d'analyse de risques dans la validation. Non seulement, les industriels doivent valider et contrôler les procédés critiques mais ils doivent aussi, selon une approche basée sur le risque, définir l'étendue de la validation. Les procédés critiques doivent être validés, de même que les modifications des procédés qui peuvent avoir des incidences sur la qualité des produits.

II.2. Bonnes Pratiques de Distribution

On retrouve aussi, au sein des Bonnes Pratiques de Distribution, la notion de validation. Cette notion est basée, tout comme dans les Bonnes Pratiques de Fabrication, sur une analyse de risque :

« Les grossistes détermineront quelle qualification des équipements vitaux et/ou quelle validation du processus essentiel sont nécessaires pour garantir une installation et un fonctionnement corrects. Le champ et l'étendue de ces activités de qualification et/ou de

validation (stockage, processus de préparation et d'emballage, etc.) seront déterminés sur la base d'une approche documentée d'évaluation des risques»⁽¹³⁾.

Ces deux référentiels ont une approche similaire, c'est-à-dire basée sur une analyse de risque qui permettra de définir le champ et l'étendue des validations.

II.3. 21 CFR – Parts 210 & 211

La notion de validation est aussi développée dans la réglementation américaine:

- 21 CFR part 210 : “Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, packaging and holding of Drugs ; General”.
- 21 CFR part 211 : “Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals”.

La notion de validation est définie dans la réglementation par le “process control”. En effet, celle-ci recommande l'écriture de procédures pour la production et les contrôles de process (c'est-à-dire les validations) pour s'assurer que les produits pharmaceutiques possèdent l'identité, la qualité et la pureté requises. Ces procédures écrites doivent être rédigées, examinées et approuvées par les unités organisationnelles appropriées, examinées et approuvées par le service qualité^(27,28).

De plus, on retrouve dans le 21 CFR part 11 (« Electronic records ; electronic signatures »), la notion de validation des systèmes informatisés. Cette réglementation permet aux entreprises de mettre en œuvre des systèmes informatisés qui augmentent l'efficacité tout en réduisant les erreurs en identifiant les risques et en validant les systèmes informatisés⁽²⁹⁾.

La validation a donc une part importante dans les réglementations qui régissent le monde de l'industrie et des produits pharmaceutiques.

III. Différents types de validation

On distingue différents types de validation⁽²⁶⁾:

- La validation prospective qui est pratiquée au stade de développement grâce à une analyse de risque. Cette validation est réalisée avant la production en routine des produits.
- La validation concomitante ou validation simultanée est réalisée pendant la production en routine des produits destinés à la vente.
- La validation concurrente concerne les nouveaux dosages d'une même forme.
- La validation rétrospective est la validation d'un procédé pour un produit déjà commercialisé. On analyse ainsi de nombreuses données liées aux procédés du produit.

IV. Politique de validation du site

Afin de comprendre le fonctionnement du processus de validation sur le site, il est nécessaire de définir la politique de validation, son domaine d'application et son étendue.

IV.1. Domaine d'application

La politique de validation du site est définie dans un document spécifique : Site Validation Master Plan (SVMP) General⁽³⁰⁾. Pour chaque procédé devant être validé, il convient de déterminer sa politique, sa stratégie et son programme de validation.

Tout procédé ayant un impact sur le produit (direct ou indirect) doit être validé (exemple : fabrication). Au contraire, tout procédé n'ayant pas d'impact sur le produit ne doit pas l'être (exemple : services administratifs).

Ainsi, chaque processus est évalué en fonction de son impact sur le produit (non, oui direct, oui indirect) : le processus « expédition » de produit est évalué comme étant un procédé ayant potentiellement un impact direct sur les produits.

La validation de nouvelles productions, de nouveaux procédés ou de nouveaux produits est de type prospective. La validation des produits anciennement fabriqués est réalisée de manière concomitante.

IV.2. Etendue de la validation

L'étendue de la validation est alors justifiée par le niveau de risque et d'impact sur l'identité, la qualité, le dosage et la pureté du produit.

Le niveau de risque est calculé comme suit : Criticité x Occurrence x Détectabilité. L'analyse de criticité évalue l'impact des fonctions ou opérations sur la qualité du produit (identification, dosage, qualité intrinsèque et sécurité du produit).

Le niveau de criticité détermine le niveau des tests à réaliser pour valider les fonctions/opérations, comme le décrit le tableau 15 ci-dessous :

Tableau 15 : Tests à réaliser en fonction du niveau de criticité

Niveau de criticité	Risque / impact	Tests nominaux	Tests aux limites	Tests défailants
Critique	Impact direct sur la conformité / qualité / sécurité du produit	X	X	X
Majeur	Impact indirect sur le produit	X	X	
Mineur	Pas d'impact sur le produit	X		

- *Test nominal* : vérification du fonctionnement en utilisation normale et stable.
- *Test aux limites* : vérification du fonctionnement aux limites du système, appelé aussi vérification en worst-case.
- *Test défailant* : vérification du fonctionnement en réaction à la défaillance afin de démontrer la mise en sécurité du produit.

Ainsi, en fonction du niveau de criticité, le niveau de tests à réaliser est déterminé. De plus, certaines validations peuvent être groupées (matrixing, bracketing...) comme, par exemple, plusieurs dosages d'une même formulation et d'un même procédé de fabrication.

IV.3. Validation de transport

Le transport est donc un procédé critique dans la chaîne de vie du médicament. Il nécessite d'être maîtrisé et donc validé.

La validation de transport s'applique aussi bien aux produits finis, aux produits semi-finis qu'aux matières premières telles que les principes actifs et les excipients.

On distingue deux approches différentes mais complémentaires dans la validation de transport :

- La validation de transport par une approche traditionnelle,
- La validation de transport par une nouvelle approche par simulation.

V. Généralités sur la validation de transport : approche traditionnelle

L'approche traditionnelle est une des approches sélectionnée pour la validation de transport. Différents éléments sont essentiels afin de la cerner : ses objectifs, son principe, sa démarche worst-case ainsi que les paramètres à suivre.

V.1. Objectif

La validation de transport selon l'approche traditionnelle est un point clé dans la maîtrise du processus de transport.

Elle permet de s'assurer que le contractant pour le transport des produits finis ou les intermédiaires connaît et respecte les conditions de transport et de stockage appropriées.

De plus, elle permet de s'assurer que les dispositions prises pour les conditions de transport des médicaments (température, humidité, type de conditionnement...) sont bien adéquates.

V.2. Principe

La validation de transport selon une approche traditionnelle est basée sur l'envoi d'une palette de produit vrac ou conditionné d'un point A à un point B.

La palette du produit préalablement choisi selon une approche worst-case est transporté du site de production jusqu'à sa destination « worst-case ». La destination « worst-case » est généralement celle étant la plus lointaine. Différents modes de transport seront alors utilisés : routier, maritime, aérien, ferroviaire...Généralement, la validation de transport se déroule à deux périodes différentes : hiver et été, qui sont les périodes avec les températures extérieures les plus extrêmes et critiques.

Préalablement à l'envoi de la palette, un contrôle statistique NQA (Niveau de Qualité Acceptable) et une analyse physico-chimique sont réalisés.

Une fois la palette arrivée à destination, un contrôle statistique NQA et une analyse physico-chimique et microbiologiques sont réalisés et les lecteurs de températures et d'humidité, qui avaient été installés au niveau de la palette selon une position préalablement déterminée dans un protocole, sont lus et interprétés.

Tous les résultats sont alors regroupés et interprétés dans un rapport qui conclura à la validation ou non du transport.

V.3. Définition de l'approche worst case

Afin d'effectuer cette validation, une approche « worst-case » doit être menée : tout d'abord à travers une approche « worst-case » concernant les trajets à risque et enfin à travers une approche « worst-case » concernant les produits.

Ainsi, un état des lieux de tous les transports entrants et sortants doit être effectué afin de définir les lignes à risques. Cet état des lieux permettra de choisir la/les ligne(s) de transport pour la validation.

De plus, un état des lieux de tous les produits finis doit être effectué afin de déterminer la sensibilité de chaque produit. Cette sensibilité est basée sur différents points :

- Sensibilité à la chaleur et/ou humidité (OOS (Out Of Specification, c'est-à-dire les résultats hors spécification) stabilité à 30°C/65%),
- Les précautions contre l'humidité lors de la fabrication,
- La fragilité du produit au travers des déviations et/ou réclamations (casse, friabilité...),
- Le mode d'expédition, vrac (worst case) ou conditionné.

Ces différents points permettent d'avoir un scoring. Le scoring le plus important est alors considéré comme le « worst case ». Lorsque la validation de transport du worst-case est terminée, l'ensemble des transports de la même catégorie est considéré validé.

Une validation complète est réalisée en deux temps :

- Pour le transport du produit le plus sensible (worst case produits)
- Pour la destination la plus lointaine (worst case trajets)

La validation du transport aller (sortant du site) valide le transport retour (entrant dans le site).

V.4. Paramètres à évaluer pour la validation

Différents paramètres doivent être suivis durant la validation. Ces différents paramètres et leurs spécifications permettront de statuer sur l'état de validation du transport.

- Les paramètres du transport, tels que la température et l'humidité de la remorque (ces deux points seront contrôlés par des lecteurs de température et d'humidité), les vibrations et le temps
- Les paramètres du produit, tels que l'apparence générale du conditionnement, l'aspect physique du produit (ces deux points seront contrôlés par des tests comme un contrôle statistique) les analyses physico-chimiques et l'analyse microbiologique (ces deux points seront contrôlés par le contrôle qualité).

La validation de transport selon une approche traditionnelle permet donc d'évaluer par les contrôles NQA, les analyses physico-chimiques et par l'interprétation des lecteurs de température et d'humidité, si le transport est maîtrisé, adéquat et si le transporteur répond bien aux exigences.

VI. Généralités sur la validation de transport : approche par simulation

L'approche par simulation est une nouvelle approche de la validation de transport. Afin de comprendre cette nouvelle démarche, il est nécessaire de fixer ses objectifs, son principe, et de définir les 2 types de simulation : mécanique et thermique.

VI.1. Objectif

La validation de transport selon l'approche par simulation est une nouvelle approche de la validation de transport. Celle-ci a été développée pour différentes raisons :

- Les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution : en effet, le chapitre concernant le transport introduit de nombreux changements et notamment au niveau de la maîtrise des températures durant le transport.
- La nécessité d'avoir une meilleure connaissance du comportement des produits lorsqu'ils sont soumis à des conditions de transport extrêmes.

Cette nouvelle approche permet de s'assurer que quel que soit le mode de transport (routier, aérien, maritime, ferroviaire...) et les conditions de transport (températures extrêmes...), les produits restent conformes aux spécifications physiques et analytiques.

De plus, elle permet de s'assurer que les dispositions prises pour les conditions de transport des médicaments (température, type de conditionnement...) sont bien adéquates. Une meilleure connaissance du comportement des produits lorsqu'ils sont soumis à des conditions de transport extrêmes est alors possible à travers cette nouvelle approche de la validation de transport.

VI.2. Principe

L'étude s'effectue sur un lot du produit à valider (ou groupe de produit en cas de co-validation). Les produits à valider sont définis selon une approche « worst case ».

Cette étude regroupe :

- Une simulation des conditions physiques de transport en soumettant une unité de conditionnement tertiaire à des contraintes mécaniques dans un simulateur.
- Une simulation des conditions climatiques, en soumettant des échantillons à des températures extrêmes (+60°C/-20°C) et à une étude de thermocycling dans une enceinte climatique.

Cette approche s'applique plus généralement aux nouveaux produits issus du développement. Mais elle peut aussi s'appliquer et se déployer au fur et à mesure à d'anciens produits afin d'avoir un complément de l'approche traditionnelle.

VI.3. Validation de transport par simulation mécanique

VI.3.1. Objectif

Le but de la simulation mécanique, c'est-à-dire de la simulation des conditions physiques de transport, est de démontrer que le conditionnement utilisé permet d'obtenir, après le transport, des produits conformes aux spécifications du contrôle d'aspect (NQA : Niveau de Qualité Acceptable) et comparables aux résultats du contrôle technique initial, quel que soit le mode de transport utilisé.

Ces tests permettront de reproduire les différentes contraintes mécaniques lors des différents transports : routier, maritime, aérien, ferroviaire. Cette validation est donc basée sur des essais de simulation des transports sur une charge palettisée de produit, qui regroupent des essais tels que des essais climatiques, des essais de manutention, des essais de gerbage, des essais de vibration...

VI.3.2 Référentiel, normes

Ces tests de simulation mécanique s'appuient sur différentes normes. Ces normes sont habituellement utilisées, afin de tester et d'améliorer le conditionnement des produits en phase de développement. En effet, ces simulations permettent de développer de nouveaux emballages et conditionnements afin que les produits, atteignent leur destination, intacts ou avec des dégâts limités et calculés. Les essais de transport effectués au niveau des laboratoires sont moins onéreux, plus rapides et reproductibles : en effet, ils peuvent, à tout moment, être refaits sous les mêmes conditions. Différentes normes internationales, concernant les tests de transport, ont été développées. Ces normes sont de différents types, comme décrit dans le tableau 15 ci-dessous⁽³¹⁾:

- ASTM : American Society for Testing and Materials,
- ISO : International Standards Organisation,
- ISTA : International Safe Transit Association.

Tableau 16 : Normes internationales concernant les tests de simulation mécaniques

Types (normes)	Numéro de la norme	Titre de la norme
ASTM	ASTM D4169	<i>Performance testing of shipping containers</i>
	ASTM D999	<i>Standard methods for vibration testing of shipping containers</i>
	ASTM D4728	<i>Standard test method for random vibration testing of shipping containers</i>
	ASTM D5276	<i>Standard test method for drop test of loaded containers by free fall</i>
	ASTM D6179	<i>Standard test method for rough handling of unitized loads and large shipping cases an crates</i>
ISTA	<i>ISTA series No damage boundary curves</i>	
ISO	ISO 4180	<i>Complete filled transport packages</i>
	ISO 2244	<i>Horizontal impact tests</i>
	ISO 2247	<i>Vibration test at fixed low frequency</i>
	ISO 2248	<i>Vertical impact test by dropping</i>
	ISO 8318	<i>Vibration tests using a sinusoidal variable frequency</i>

Selon l'ISO 11607 « Emballages de Dispositifs Médicaux stérilisés au stade terminal », le conditionnement doit fournir aux produits une protection suffisante durant le transport et le stockage⁽³²⁾. Ce conditionnement doit être à la fois une barrière et un élément de protection. Cette norme évoque et met en avant trois standards pour la simulation mécanique du transport :

- ASTM D4169 : “Performance testing of shipping containers”
- ISTA 2A : “Packaged-Products weighing 150 lb (68 kg) or Less”
- ISO 4180 : “Complete filled transport packages”

VI.3.3.1 Les normes ASTM : American Society and Materials

Des essais de simulation mécanique de transport sont détaillés par l'ASTM international dans la norme ASTM D4169-09 « Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems »⁽³³⁾.

Cette norme présente différents cycles de distribution possibles pour la simulation de transport. Une option est particulièrement recommandée dans cette norme car elle est considérée comme l'option « worst-case » : elle concerne les simulations de manipulations manuelles, c'est-à-dire les manipulations effectuées par l'homme.

La norme ASTM 4169 donne une définition adéquate des critères d'acceptation et du niveau de qualité acceptable pour les tests de simulation. Le principal critère d'acceptation est le fait que le produit est toujours fonctionnel. Bien sûr, les dommages sur le conditionnement doivent être limités. Dans cette norme, ceci est décrit de la manière suivante : le conditionnement doit être intact et le produit non impacté. Les niveaux de qualité acceptable sont classés de 1 à 3 : ces niveaux dictent la sévérité de chaque test, tels que les impacts de masses, les hauteurs d'impact et la densité de puissance des vibrations. Le niveau le plus strict (niveau 1) est utilisé pour les dispositifs médicaux.

De plus, cette norme recommande la réalisation de tests d'expéditions réelles afin de compléter et confirmer les simulations mécaniques.

V.3.3.2 Les normes ISTA : International Safe Transit Association

Les essais de simulation mécanique sont aussi abordés dans les normes ISTA : International Safe Transit Association. Les normes ISTA peuvent être classées en 7 différentes séries⁽³⁴⁾:

- ISTA 1 Series: "Non-Simulation Integrity Performance Tests".

Les tests de cette norme challengent la robustesse et résistance du produit et du conditionnement. Les tests ne sont cependant pas destinés à reproduire les événements liés à l'environnement.

- ISTA 2 Series: « Partial Simulation Performance Tests ».

Les tests de cette norme comprennent au moins un élément des tests de performance de simulation de type 3 (ISTA 3), tels que le conditionnement atmosphérique ou le mode « vibrations aléatoires », en plus des éléments de base des tests de simulation de type 1 (ISTA 1).

- ISTA 3 Series: « General Simulation Performance Tests ».

Les tests de cette norme sont conçus pour fournir une simulation en laboratoire des dommages, des mouvements, des formes, des conditions... liés au transport. Ces tests

reproduisent un large ensemble de circonstances : divers types de moyens de transport (aérien, maritime, routier, ferroviaire) et un nombre variable de manutention. Les tests comprendront des vibrations aléatoires, des chutes de différentes hauteurs, des conditions atmosphériques extrêmes (comme des conditions tropicales humides ou des conditions hivernales).

- ISTA 4 Series: « Enhanced Simulation Performance Tests ».

Les tests de cette série sont des essais de simulation générale avec au moins un élément de simulation ciblé. Cette norme lie étroitement les essais et un modèle défini par l'utilisateur (distributeur). Elle comprend un large éventail d'informations sur les risques de l'environnement de distribution.

- ISTA 5 Series: "Focused Simulation Performance Tests". Cette norme est basée sur les risques et les expériences observés sur le terrain. Ces tests comprennent généralement des vibrations complexes de type aléatoire, des chutes à plusieurs niveaux, des températures et humidité extrêmes...

- ISTA 6 Series: "Member Performance Tests". Ces tests ont été créés pour répondre à des applications particulières. Les tests peuvent être des modifications ou des variantes des autres procédures ISTA peuvent être créés en fonction des besoins.

- ISTA 7 Series: "Development Tests". Ces tests sont utilisés dans la mise au point du conditionnement. Ils permettent de comparer la performance relative de deux ou plusieurs modèles de conditionnement.

Les normes ISTA correspondant le mieux à la validation de transport par simulation mécanique sont les normes:

- ISTA 3A : "Packaged Products for Parcel Delivery System Shipment 70 kg or less"
- ISTA 3E : « Unitized Loads of the Same product ».

La norme ISTA 3A(« Packaged Products for Parcel Delivery System Shipment 70 kg or less ») challenge la capacité du packaging et du produit à résister au transport. Cette norme précise les tests de simulation pour les produits conditionnés et expédiés individuellement par un système de livraison unitaire de colis. La norme ISTA 3A couvre les tests sur les produits conditionnés et expédiés individuellement pesant 70 kg ou moins⁽³⁵⁾.

Ces tests sont appropriés pour 4 différents types de conditionnement :

- Standard : un conditionnement standard peut se définir par n'importe quel conditionnement qui ne peut pas être défini par petit, plat ou allongé. Un conditionnement standard peut correspondre à un traditionnel colis en carton, ou plastique, bois ou un container cylindrique.
- Petit : un petit conditionnement peut être défini par n'importe quel conditionnement qui répond aux critères suivants :
 - Volume inférieur à 13 000 cm³
 - Longueur inférieure ou égale à 350 mm
 - Poids inférieur ou égale à 4.5 kg
- Plat : un conditionnement plat peut être défini par n'importe quel conditionnement qui répond aux critères suivants :
 - Plus petite longueur inférieure ou égale à 200 mm
 - La plus grande longueur est au moins 4 fois supérieure à la plus petite longueur
 - Volume supérieure ou égale à 13000 cm³
- Long : un long conditionnement peut être défini par n'importe quel conditionnement qui répond aux critères suivants :
 - La plus grande longueur doit être supérieure ou égale à 900 mm
 - L'ensemble des autres dimensions du conditionnement correspond à 20% ou moins de la plus grande longueur.

NB : Si le conditionnement est à la fois « long » et « plat » alors il devra être testé comme conditionnement « long ».

La norme ISTA 3E(« Unitized Loads of Same Products)teste également la capacité du packaging et du produit à résister au transport. Cette norme regroupe des tests de simulation générale pour les charges unitaires. Une charge unitaire est définie comme un ou plusieurs produits ou sous-produits emballés en général sur une palette et toujours attachés ensemble, pour la distribution, en une seule charge⁽³⁶⁾.

Cette norme est constituée d'exigences de base : conditionnement atmosphérique, compression, vibration aléatoire et essais de choc.

VI.3.3.3 Les normes ISO : International Standards Organisation

La norme ISO 4180 (International Standards Organisation) est similaire aux normes ASTM mais elle est moins utilisée⁽³⁷⁾. Elle distingue les systèmes de distribution « connus » des systèmes de distribution « inconnus ». En effet, la plupart du temps, la chaîne de distribution ne peut pas être exactement connue et prédite. Dans ce cas-là, des tests supplémentaires sont alors recommandés.

D'autres normes ISO décrivent les différents tests à effectuer :

- ISO 2233 : « Emballages – Emballages d'expédition complets et pleins et charges unitaires – conditionnement en vue des essais »⁽³⁸⁾. Cette norme décrit une méthode de conditionnement des emballages d'expédition complets et pleins et de charges unitaires.
- ISO 2248 : « Emballages – Emballages d'expédition complets et pleins – Essai de choc vertical par chute libre »⁽³⁹⁾. Cette norme décrit une méthode d'essai de choc vertical par chute libre. Le but est d'examiner les effets des chocs verticaux et de mesurer la résistance de l'emballage.
- ISO 12048 : « Emballages – Emballages d'expédition complets et pleins – Essais de compression et de gerbage à l'aide d'une machine d'essai de compression »⁽⁴⁰⁾. Cette norme prescrit une méthode d'essai permettant de déterminer la résistance à la compression et une méthode d'essai de gerbage.
- ISO 13355 : « Emballages – Emballages d'expédition complets et pleins et charges unitaires – Essais de vibration verticale aléatoire »⁽⁴¹⁾.

VI.3.3.4. Conclusion

Ces normes ont des programmes d'essais qui permettent de simuler en laboratoire les quatre grandes contraintes des circuits logistiques : contrainte environnementale (température, humidité,...), contrainte de gerbage et stockage, contrainte de manutention (chute, choc,...) et contrainte de vibration.

Afin de choisir entre ces différentes normes, il faut au préalable bien définir les besoins. Le choix du programme d'essais dépend du type d'emballage, du mode de transport envisagé, du circuit de distribution et de la destination du dispositif.

Le Laboratoire National de Métrologie et d'Essais propose la procédure ASTM D4169-09 (Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems) ; norme adaptée aux besoins du site de Compiègne.

VI.4. Validation de transport par simulation thermique: thermocycling

VI.4.1. Objectif

Le but des tests de simulation thermique est de s'assurer de l'absence de dégradation chimique du produit lorsqu'il est soumis à des températures très froides et/ou très chaudes. De plus, ces tests permettront de démontrer que le conditionnement utilisé permet d'obtenir après le transport, des produits conformes aux spécifications analytiques quelles que soient les conditions climatiques subies lors des transports.

VI.4 .2. Conditions

Cette validation par simulation thermique est basée sur différentes contraintes thermiques :

- dans un premier temps, différents échantillons de produit subiront des excursions de température extrêmes : à -20°C et $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR. Le but est de tester le comportement du produit lorsqu'il est soumis à des températures très froides et très chaudes.
- dans un second temps, d'autres échantillons subiront un cycle de température, appelé aussi thermocycling : -20°C pendant 48 heures puis $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ HR pendant 48 heures sur différents cycles successifs. Le but de ce cycle de température est de faire subir au produit des variations extrêmes de températures, susceptibles de se produire durant le transport.

VI.4 .3. ICH Q1 (International Conference on Harmonisation)

Les lignes directrices ICH Q1 se décomposent en 6 documents⁽¹⁹⁾: de ICH Q1A à ICH Q1F. Ces normes donnent des recommandations en matière de stabilité.

VI.4.3.1. ICH Q1A : Stability Testing of New Drug Substances and Products⁽²²⁾

L'ICH Q1A : « Stability Testing of New Drug Substances and Products » définit les normes concernant les essais de stabilité effectués sur une nouvelle substance ou un nouveau produit médicamenteux. Le but principal de cette ligne directrice est d'offrir des exemples de données de stabilité de base requises pour les nouvelles substances et les nouveaux produits médicamenteux.

Selon l'ICH Q1A, « les essais de stabilité ont pour but de fournir des données probantes sur la façon dont la qualité d'une nouvelle substance médicamenteuse ou d'un nouveau produit varie en fonction du temps sous l'effet de différents facteurs environnementaux comme la température, l'humidité, la lumière, tout en permettant d'établir les conditions d'entreposage, les périodes pour les contre-essais et la durée d'entreposage.»

Le monde est divisé en 4 zones climatiques de I à IV. Cette ligne directrice s'applique aux zones climatiques I et II tandis que l'ICH Q1F : « Stability Data Package for Registration Applications in climatic zones III and IV » s'applique aux zones climatiques III et IV.

L'ICH Q1A définit la notion d'essai de dégradation accélérée comme étant une « étude conçue pour accélérer la vitesse de dégradation chimique ou d'altération physique d'un produit médicamenteux ou d'une substance médicamenteuse active, qui fait appel à des conditions d'entreposage excessives dans le cadre d'études systématiques de stabilité. Ces données, en plus des études de stabilité de longue durée, peuvent également être utilisées pour évaluer les effets chimiques à plus long terme sous des conditions de dégradation non accélérée pour évaluer l'impact des écarts de courte durée par rapport aux spécifications d'entreposage indiquées sur l'étiquette, comme ceux qui peuvent se produire lors de l'expédition ». Ainsi, les essais sous contraintes peuvent être réalisés sur un seul lot de la substance médicamenteuse et doivent porter sur l'effet de températures extrêmes (50°C, 60°C...).

VI.4.3.2. Etude de stabilité : maîtrise de la distribution⁽²¹⁾

Les produits médicamenteux peuvent être sujets à des courtes excursions de températures durant le transport. Différentes études de stabilité permettent de prédire les effets des excursions de température sur les produits médicamenteux durant le processus de distribution.

- Les études de stabilité long terme (ICH Q1A),
- Les études de stabilité accélérées (ICH Q1A),
- Les études de courtes excursions de température. Le but de ces études est d'anticiper l'impact des températures extrêmes hautes et basses durant le processus de distribution.
- Les études de cycle de température. Le but de ces études est d'anticiper les différentes variations de température qui peuvent avoir lieu durant le processus de distribution.

Les conditions de température et d'hygrométrie de ces études sont décrites dans le tableau 17 ci-dessous en fonction des températures de conservation et stockage des produits.

Tableau 17 : Différents types d'étude de stabilité (distribution)^(d'après 21)

Conditions de stockage Etudes de stabilité	15-25°C	2-8°C	-20°C / -10°C
Etudes de stabilité longue durée	25°C/60% HR pendant 12 mois	5°C pendant 12 mois	-20°C pendant 12 mois
Etudes de stabilité accélérée	40°C/75% HR pendant 6 mois	25°C/60% HR pendant 6 mois	5°C pendant 6 mois
Etudes concernant les excursions de température à court terme	1) -20°C pendant 2 jours 2) 60°C/75% HR pendant 2 jours	1) -20°C pendant 2 jours 2) 40°C/75% HR pendant 2 jours	25°C/60% HR pendant 2 jours
Etudes concernant les cycles de température	-20°C pendant 2 jours puis 40°C/75% HR pendant 2 jours	-20°C pendant 2 jours puis 25°C/60% HR pendant 2 jours	-20°C pendant 2 jours puis 5°C pendant 2 jours

Ces différentes études permettent de maîtriser la distribution et plus particulièrement les éventuels excursions et variations de températures pouvant se dérouler durant les opérations de distribution et de transport.

VII. Conclusion

Le transport est une étape critique dans la chaîne de vie des produits de santé. Il est donc nécessaire de mettre en place une validation de transport. Deux approches peuvent être envisagées.

La validation de transport selon une approche traditionnelle est la démarche la plus commune au sein des industries pharmaceutiques : elle permet d'avoir une vision directe sur le transport et de s'assurer que les conditions de transport sont bien adéquates.

La validation de transport par simulation permet d'avoir une vision complète sur le comportement des produits dans des conditions extrêmes qui peuvent se dérouler durant le transport. Elle permet d'acquérir des données suffisantes sur le produit en cas d'anomalie durant les étapes de transport mais aussi de stockage.

Les deux approches sont donc différentes mais complémentaires : en associant les deux démarches, les entreprises pharmaceutiques pourront acquérir des données à la fois sur les transports utilisés et à la fois sur le comportement des produits.

PARTIE IV : ETAPES DE VALIDATION
DE TRANSPORT

I. Introduction

La validation de transport par simulation (simulation des conditions physiques et climatiques) nécessite la mise en place d'une démarche s'appuyant sur différentes étapes :

- La première étape consiste en une analyse de criticité permettant de définir les produits les plus sensibles.
- La deuxième étape est l'étape de sélection des produits qui subiront la validation de transport par simulation.
- La troisième étape, essentielle pour assurer la traçabilité et la qualité de cette validation, est la rédaction des protocoles.
- La quatrième étape est la réalisation des tests en eux-mêmes.
- Et enfin, la dernière étape consiste en la rédaction des rapports permettant de statuer sur l'état final de la validation.

La gestion d'un projet, tel que la mise en place d'une validation de transport par une nouvelle approche (simulation) nécessite une démarche rigoureuse et documentée dans un cadre qualité.

Il est nécessaire, dans un premier temps, de décrire le contexte dans lequel cette nouvelle démarche a été mis en place.

II. Contexte

Lors de la mise en place de la nouvelle validation de transport par une approche basée sur la simulation, la situation était la suivante :

Au niveau de la production :

- Le site produit des formes solides, telles que des comprimés, des gélules et des poudres. La majorité des formes produites sont les formes « comprimé » (plus de 90%).
- La majorité des produits sortant du site sont des produits conditionnés en étuis ou flacons : environ 700 références contre environ 80 pour les produits vrac, c'est-à-dire conditionnés en mini bags (les mini-bags sont des conteneurs souples pour les comprimés, gélules...)

Au niveau réglementation :

- La récente publication des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution implique la mise en place d'un transport garantissant les conditions de conservation décrites sur les mentions de l'emballage extérieur.

Au niveau du transport :

- La stratégie d'analyse de risque pour le transport sous température dirigée venait tout juste d'être mise en place.
- La validation de transport était gérée par une approche traditionnelle, c'est-à-dire par l'envoi d'une palette de produit d'un point A à un point B (comme définit dans la partie 3 / sous-partie V). Cette approche était validée.
- La validation de transport selon une approche basée sur la simulation n'existait pas.

Cette nouvelle validation de transport a été décidée à la suite de la nouvelle réglementation sur les Bonnes Pratiques de Distribution.

III. 1^{ère} étape : analyse de criticité

La première étape de la mise en place de la validation de transport par simulation consiste en une analyse de criticité définissant les produits les plus sensibles. Cette analyse de criticité permettra de prioriser les produits. Cette analyse est basée sur différents critères :

- La fragilité du produit, qui sera testée lors des études de simulation par contraintes mécaniques : en effet, les produits fragiles sont considérés comme plus sensibles au transport et notamment aux contraintes mécaniques liées aux différents types de transport (aérien, maritime, routier, ferroviaire).
- La stabilité du produit à 40°C/75%, qui sera testé lors des études de simulation par contraintes thermiques : en effet, les produits non stables à +40°C/75% HR sont considérés comme plus sensibles au transport et notamment aux variations de température durant le transport.

- Le type de conditionnement : les produits vrac (mini-bags, futs) seront considérés comme étant plus critiques que les produits conditionnés (flacons, blister...) car les produits sont moins bien protégés des contraintes mécaniques et thermiques.
- La destination des produits : les produits pour les Etats-Unis sont considérés comme étant prioritaires par rapport aux autres produits. Cette priorisation a été décidée car la réglementation est plus stricte. En effectuant des tests à +60°C, les températures de stockage 15-25°C ou inférieures à 25°C pourraient être abrogées.

De plus certains produits pourront co-valider d'autres produits, notamment pour :

- Les produits similaires (princeps, génériques) mais ayant des dosages différents
- Les produits transportés à la fois sous forme vrac (mini-bags, futs) et sous forme conditionnée (blister, flacon...): les tests sur la forme vrac co-valideront la forme conditionnée.

L'analyse de criticité permet la mise en place d'une matrice regroupant les différents produits, leurs caractéristiques et leur scoring. Les produits ayant les scoring les plus élevés sont considérés comme étant prioritaires.

IV. 2^{ème} étape : sélection des produits

L'analyse de criticité et la matrice associée permet de sélectionner les produits ayant un scoring élevé. Dans le cas présent, 7 spécialités, codés de A à F, ont été planifiés sur l'année 2014 :

- 2 produits différents(A et B) à destination des Etats-Unis, sensibles à la température et expédiés en vrac dans des mini-bags (scoring = 3). La validation du produit B permettra d'une part de valider à la fois le princeps et le générique et d'autre part de valider les 3 dosages de ce produit : Au total 6 produits seront donc covalidés.
- 2 produit (C et D) à destination des Etats-Unis et expédiés en vrac en mini-bag (scoring = 2). La validation du produit C permettra de valider les 3 dosages.
- 1 produit (E) à destination des Etats-Unis et fragile (scoring = 2). Cette validation permettra de valider deux produits. En effet, les comprimés de ces derniers ont une forme, une taille, des spécifications de dureté et des formulations comparables.

- 1 produit (F) fragile et sensible à la température. Cette validation permettra de co-valider les 2 dosages.
- 1 produit à destination des Etats-Unis (G). Ce produit a été placé comme prioritaire car il est à destination des Etats-Unis et a des spécifications de conservation de 15-25°C. Cette validation permettra de co-valider les 3 dosages.

Les spécifications des différents produits sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 18 : Spécifications de différents produits sélectionnés pour la validation de transport par simulation

Produit Spécifications	A	B	C	D	E	F	G
Destination	US*	US*	US*	US	US*	SAUF US*	US*
Sensibilité à la température	OUI	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON
Fragilité des comprimés	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	NON
Type de CDT	VRAC	VRAC	VRAC	VRAC	FLACON	FLACON	BLISTER
SCORING	3	3	2	2	2	2	1

*Etats-Unis

V. 3^{ème} étape : rédaction des protocoles

La rédaction des protocoles est une étape clé et indispensable dans la validation. En effet, ils permettent d'assurer une traçabilité, de documenter et de définir clairement le déroulement des tests de validation de transport par simulation.

La rédaction de ces protocoles a nécessité la mise en place d'un groupe de travail et d'une réflexion sur le déroulement des différents tests. En effet, plusieurs éléments ont dû être déterminés :

- Quel dosage du produit doit être testé pour permettre de covalider les autres dosages ?
- Quelles seront les modalités (packaging...) pour les contraintes mécaniques ?
- Quels tests constitueront les tests de contraintes mécaniques ?
- Quels contrôles devront être effectués avant et après les tests de contraintes mécaniques ?

- Quelles seront les modalités de mise en enceinte des produits vrac ?
- A quelle température seront effectués les tests de contraintes thermiques ?
- Quelles seront les analyses à effectuer après les tests de contraintes thermiques ?
- Quelle quantité est nécessaire pour effectuer ces tests ?
- Quelles seront les responsabilités de chaque service ?

En fonction des différents éléments de réponses aux questions ci-dessus, des protocoles seront rédigés et comporteront différents points :

- Les responsabilités de chaque acteur pour définir clairement le rôle de chacun
- Les conditions de simulation à appliquer : mécanique et thermique,
- Les produits transportés et leurs spécifications,
- Le type de conditionnement : vrac, flacon, étui,
- Les paramètres à mesurer : température, humidité...,
- Le matériel de mesure et ses spécifications, méthodes de mesure, critères d'acceptation ou renvoi aux documents analytiques correspondants.

Ces protocoles se sont donc divisés en différentes grandes parties :

- La partie « Objectifs », qui définit les objectifs de l'étude de validation de transport par simulation.
- La partie « Description des conditionnements » : dimension, composition, présence ou non de déshydratants...
- « Les tests de contraintes mécaniques ». Cette partie définit le principe des tests, le produit à tester, les conditions des tests et les contrôles à effectuer ainsi que les responsabilités des différents acteurs.
- « Les tests de contraintes thermiques ». Cette partie permet de déterminer le principe des tests, le produit à tester, les conditions des tests, les températures et cycles de températures à tester, les analyses à effectuer, les quantités à préparer et les responsabilités de chaque acteur.
- Et enfin, une dernière partie concernant la « Conclusion », permettant de statuer sur le but de l'étude.

V.1 Tests de contraintes mécaniques : stress test

Les tests de contraintes mécaniques permettront de reproduire les diverses contraintes mécaniques lors des différents transports : routier, maritime, aérien, ferroviaire.

Afin de réaliser les tests de simulation mécanique, il a fallu faire appel à des sous-traitants : un sous-traitant pour les produits vrac et un autre pour les produits conditionnés (flacon, étui)

V.1.1 Produits vrac

V.1.1.1. Conditions des tests

Les tests de contraintes mécaniques pour les produits vrac ont fait l'objet de conditions spécifiques : ils ont été réalisés par le Laboratoire National de métrologie et d'Essai (LNE).

Pour chaque produit, les tests s'effectueront sur un mini-bag du produit. Avant expédition au LNE, un contrôle statistique NQA (Niveau de Qualité Acceptable) sera réalisé afin de s'assurer que le produit est bien conforme aux spécifications physiques. Ce contrôle statistique sera repris dans le dossier de lot de la fabrication des semi-finis : en effet, les contrôles statistiques effectués en sortie de presse ou de pelliculage sont représentatifs des comprimés présents dans le mini-bag car il n'y a pas eu d'opération ultérieure hormis l'introduction du mini-bag dans le kit palette. Or cette étape n'a pas d'impact sur les spécifications physiques du produit.

Les tests réalisés par le LNE (Laboratoire Nationale de Métrologie et d'Essais) sont réalisés conformément à la norme ISTA procédure ASTM D4169-09 (Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems). Le détail des tests à réaliser est décrit ci-dessous :

Des essais climatiques. La charge palettisée sera placée dans une enceinte à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et à $90\% \pm 5\%$ HR pendant 72 heures avant le démarrage des essais.

Des essais de manutention mécanique comportant des essais de choc horizontal, des essais de choc vertical, des essais de manutention au chariot élévateur à fourches. Le but de ces tests est de reproduire les potentiels chocs et impacts que peuvent subir une charge palettisée lors des opérations de manutention durant le stockage, le chargement et le déchargement.

Les essais de manutention mécanique sont de 3 natures différentes :

- *Les essais de manutention au chariot élévateur* (figure 5) consistent en un circuit de manutention au chariot élévateur : la charge est transportée dans le sens transversal sur les fourches du chariot élévateur selon un circuit défini dans la norme ASTM D 6055 (« Standard Test Methods for Mechanical Handling of Unitized Loads and Large Shipping Cases and Crates ». Au cours de la manœuvre le chariot roule sur des obstacles (cales spécifiques).

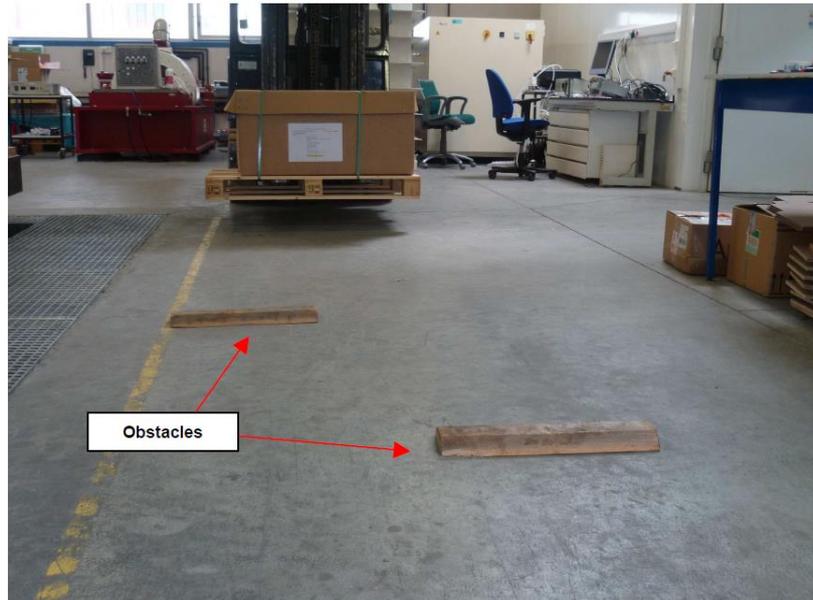


Figure 5 : Essai de manutention au chariot élévateur⁽⁴²⁾

- *Les essais de choc horizontal* (figure 6) consistent en des chocs horizontaux avec une vitesse d'impact. La vitesse d'impact de référence (1.22 m/s) est étalonnée en plaçant sur la machine à choc une masse équivalente au spécimen à tester. Une fois la vitesse d'impact de référence obtenue, la masse d'étalonnage est remplacée par le spécimen en test. Pour chaque choc, la vitesse d'impact est relevée.



Figure 6: Essai de choc horizontal⁽⁴²⁾

- Les essais de choc vertical par basculement sur fond (figure 7). Le spécimen en test est levé de la hauteur désirée au niveau d'une arête, à l'aide d'un chariot élévateur, le côté opposé restant au sol puis l'arrête levée est lâchée subitement pour que le spécimen en test tombe à plat sur la surface d'impact.



Figure 7: Essai de choc vertical par basculement sur fond⁽⁴²⁾

Des essais de gerbage (figure 8) en transport routier à l'aide d'une machine d'essais de compression. La palette sera positionnée sur le sol avec une masse appliquée pendant trois secondes. Une charge dont le poids est défini (en fonction de la masse de la palette en test et du facteur de sévérité demandé) est placée sur la palette pendant une durée de trois secondes. L'objectif de ces tests est de reproduire les opérations de gerbage.

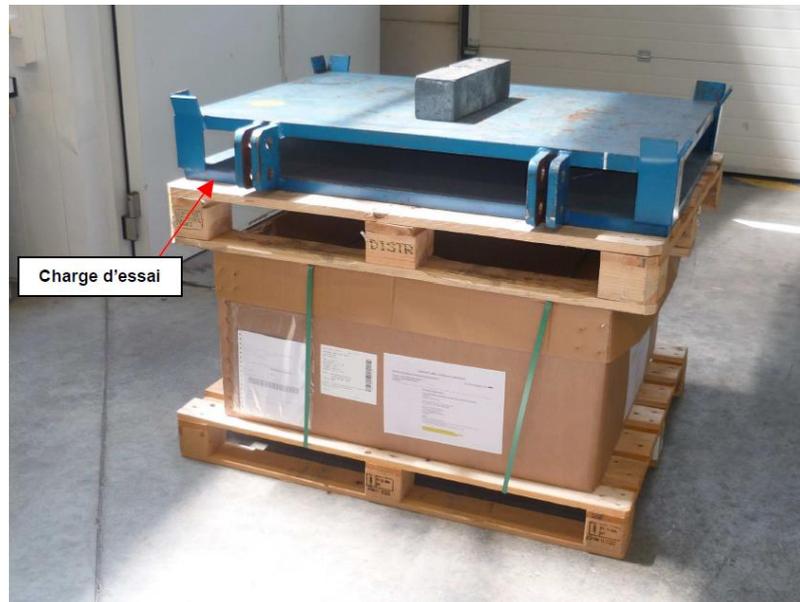


Figure 8: Essai de compression / gerbage⁽⁴²⁾

Des essais de vibration en transport avec charge(figure 9) comportant des essais d'endurance aux vibrations aléatoires profil routier et profil aérien. La charge palettisée est positionnée sur la table vibrante sur la face à tester. Celle-ci est non fixée pendant les essais. Une masse est placée sur le dessus de la charge palettisée dont le poids est calculé en fonction de la capacité de gerbage et du facteur de compensation. Ces tests permettent de simuler le transport routier et aérien.

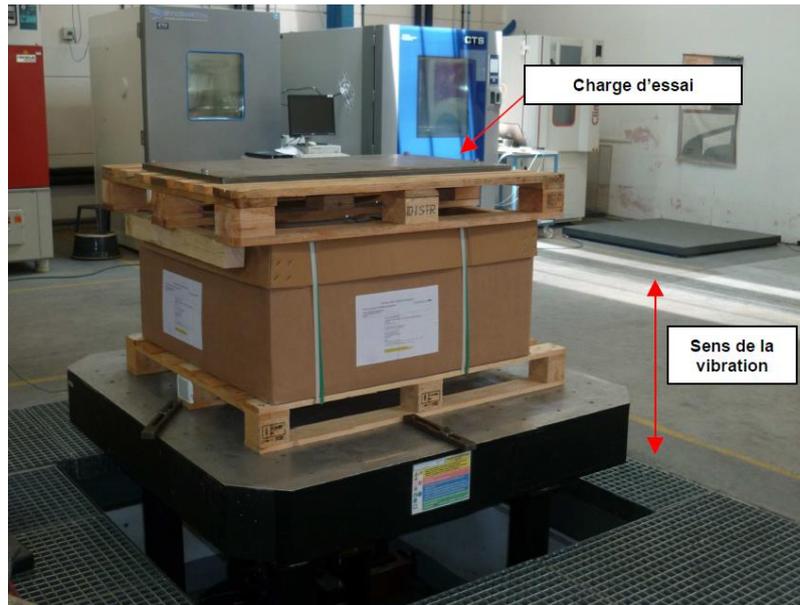


Figure 9: Essai de vibration avec charge⁽⁴²⁾

Des essais de contraintes en basse pression (figure 10), qui correspondent à des essais de dépression. L'échantillon a été conditionné en enceinte climatique à une température de 5°C ($\pm 3^\circ\text{C}$) pendant une durée de 24 heures puis placé au centre d'un caisson de dépression. Le caisson est fermé puis inséré dans une enceinte climatique (à 5°C) avec une dépression de 59.5 kPa ($\pm 5\%$) pendant 1 heure. A la fin de l'essai, l'échantillon est ramené à la pression atmosphérique normale. Ces essais permettent de reproduire un transport aérien et plus particulièrement la dépression subie lors de ce transport.



Figure 10: Vue de la caisse en caisson de dépression⁽⁴²⁾

Des essais de simulation en gare de triage (figure 11) avec des essais de choc avec charge arrière selon deux variations de vitesse différente. Ces essais ont pour but de déterminer l'aptitude de l'unité d'expédition à résister aux niveaux d'accélération et aux forces de compression qui sont générés lors des opérations de triage. Ces essais permettent de reproduire le transport ferroviaire.

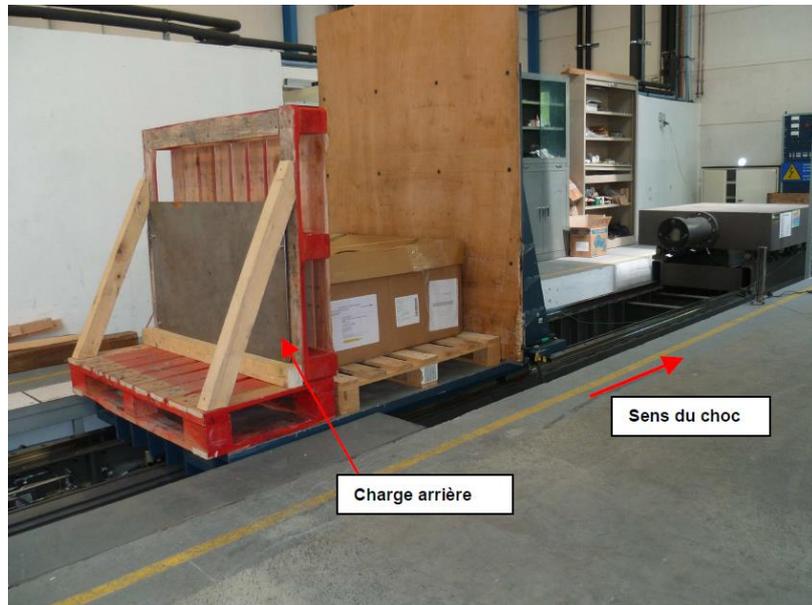


Figure 11: Essai de simulation de gare de triage⁽⁴²⁾

Des essais d'impact avec des chocs concentrés (figure 12). L'outil de test est placé au contact de la zone à tester puis est levé jusqu'à la hauteur souhaitée pour obtenir l'énergie de 5.4J puis celui-ci est lâché pour que l'outil tombe sur la zone à tester.

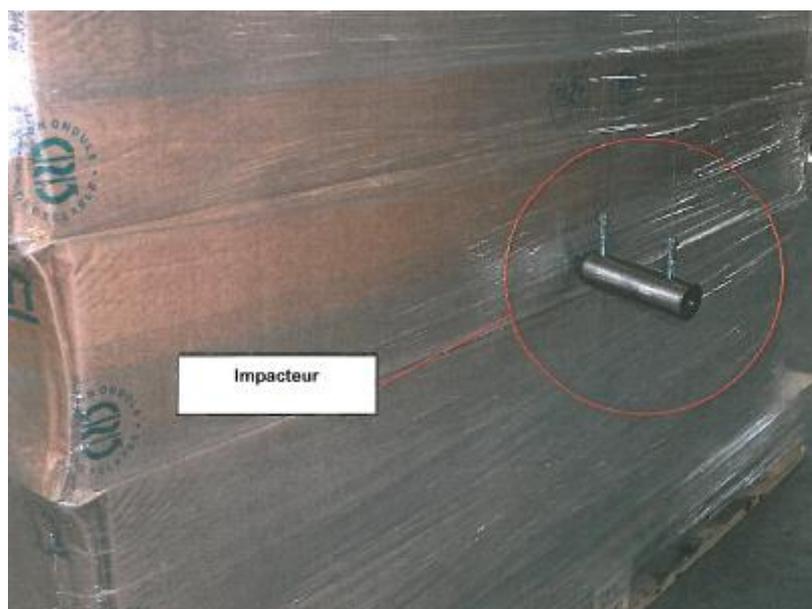


Figure 12: Essai d'impact localisé⁽⁴²⁾

V.1.1.2. Contrôles à réaliser après les tests de contraintes mécaniques

A la suite des tests de contraintes mécaniques sur les produits vrac, un certain nombre de contrôles sont à réaliser : un examen visuel de l'intégrité de la palette sera effectué et un contrôle statistique des comprimés sera réalisé. Pour les produits vrac, le prélèvement pour le contrôle statistique correspond à 1250 comprimés en haut et en fond de mini-bag.

Les critères d'acceptation ont été définis selon les tables de NQA (Niveau de Qualité Acceptable - source : norme ISO Military Standard) :

- Critique : Sont considérés, comme critique, les comprimés cassés (plus de 5% du poids théorique du comprimé manque), les comprimés clivés (c'est-à-dire les comprimés dont la partie supérieure ou inférieure est séparée du reste du corps du comprimé).
- Majeur : Sont considérés, comme majeur, les comprimés érodés ($> 0.25\%$ du périmètre ou spots > 2 mm), les comprimés ayant une tendance au clivage (c'est-à-dire des comprimés dont la partie inférieure ou supérieure a tendance à se séparer).
- Mineur : Sont considérés comme mineur, les comprimés érodés ($< 0.25\%$ du périmètre ou spots < 2 mm).

V.1.2. Produits Conditionnés

Les tests de contraintes mécaniques pour les produits conditionnés ont été réalisés par un centre de développement industriel appartenant à Sanofi. En effet, ce centre a les équipements nécessaires pour effectuer les tests sur des colis ou sur des charges palettisées incomplètes. Cela permet ainsi de ne pas réaliser les tests sur des charges palettisées complètes : cette méthode est donc plus économique.

V.1.2.1. Modalités des tests

Les modalités des tests de contraintes mécaniques sur les produits conditionnés diffèrent en fonction du protocole choisi. En effet, différents protocoles peuvent être choisis pour effectuer les tests de contraintes mécaniques :

- Des tests sur une charge palettisée complète.
- Des tests sur une charge palettisée incomplète, c'est-à-dire que la charge palettisée est composée de X cartons contenant du plastique et un carton contenant les produits à tester. Ce carton contenant les produits devra être placé selon la configuration worst-case (figure 13ci-dessous) : En effet, la caisse contenant les produits sera placée au niveau du coin inférieur, à la jonction des côtés 3,4,5 de la palette. Cet emplacement a été identifié comme worst-case pour les chocs, vibrations, et compression.

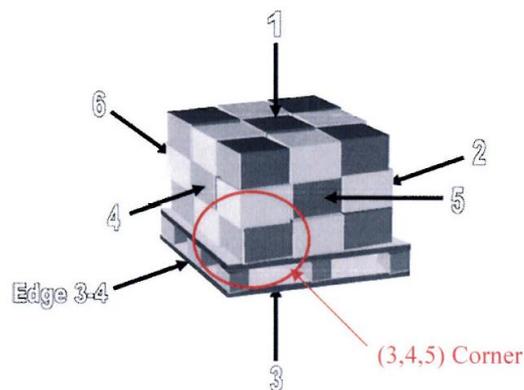


Figure 13: Schéma de charge palettisée incomplète⁽⁴³⁾

- Des tests sur un carton contenant les produits. Ce protocole concerne principalement les produits conditionnés destinés à être distribués via des systèmes de livraison au colis (tels que DHL, FedEx...).

Dans notre cas, plus de 90% des produits fabriqués sur le site sont expédiés en routine via des charges palettisées aux différents centres de distribution. Cependant, ils sont à terme redistribués (en cartons) lors de l'expédition aux clients finaux (hôpital, officine...)

Ces différents protocoles présentent différents avantages/inconvénients dans notre situation :

- Le protocole concernant les charges palettisées complètes présente l'avantage d'avoir une configuration qui est identique à celle utilisée pour les expéditions en routine sur le site. Cependant il est le plus coûteux des trois protocoles car il nécessite une quantité de produits importante.
- Le protocole concernant les charges palettisées incomplètes a une configuration presque identique à celle utilisée en routine pour les expéditions du site. Elle présente l'avantage d'être plus économique
- Le protocole concernant les tests uniquement sur cartons est le plus économique des trois protocoles. Ce dernier est considéré comme « worst-case » car les cartons subissent plus de manipulations humaines et donc potentiellement plus de chutes.

Le protocole concernant les colis a donc été choisi car il est considéré comme le worst-case.

Trois simulations seront donc effectuées sur trois colis différents.

V.1.2.2 Condition des tests

Les tests de contraintes mécaniques sur les produits conditionnés se déroulent en différentes étapes (tableau 19 ci-dessous) :

Tableau 19: Déroulement des tests de contraintes mécaniques

Séquence (numérotation)	Etape / Test	Description	Niveau du test	Durée
1	Pré-inspection	Contrôle statistique		N/A*
2	Constitution des colis	En fonction constitution « habituel » des colis (différent selon chaque produit)		N/A*
3	Identification des faces testées	Selon un schéma précis		N/A*
4	Atmosphérique pré-conditionnement	Température et humidité ambiante		12 heures
5	Choc	La hauteur de la chute est déterminée en fonction du poids du colis		9 impacts
6	Vibration	Au hasard		90 minutes
7	Choc	La hauteur de la chute est déterminée en fonction du poids du colis		8 impacts
8	Post-inspection	NQA – en fonction des protocoles		N/A

*Non Applicable

Dans un premier temps, différents colis contenant les produits seront envoyés au centre de développement industriel.

1^{ère} étape : **Pré-inspection**. Une fois les colis reçus, ceux contenant les produits seront contrôlés visuellement dans leur totalité.

- Pré-inspection du conditionnement : En effet, tous les conditionnements primaires et secondaires seront contrôlés visuellement afin de s'assurer de leur intégrité (blister, étuis, flacons...) et seront reconditionnés dans trois colis différents. Les produits dont les conditionnements ne sont pas endommagés seront remplacés dans trois cartons vides afin de reconstituer les trois colis contenant les produits. Les produits dont les conditionnements sont endommagés ne seront pas remplacés dans des cartons et donc ne seront pas utilisés pour la suite des tests.
- Pré-inspection des comprimés : Les comprimés seront contrôlés selon les procédures de contrôle statistique. Ces procédures sont basées sur les military standards.

2^{ème} étape : **Constitution** des colis. Suite à la pré-inspection, les colis seront constitués. En effet, chacun sera constitué selon la configuration « classique », c'est-à-dire que pour chaque produit, on constituera un colis similaire à ceux expédiés en routine : au niveau du nombre de flacons, des dimensions et de la disposition des flacons dans le colis.

3^{ème} étape : **Identification** des faces testées. Afin d'identifier les différentes faces du colis, il faudra d'abord identifier les plus petites faces du colis puis orienter l'une des plus petites faces directement en face afin d'étiqueter le colis comme la figure ci-dessous :

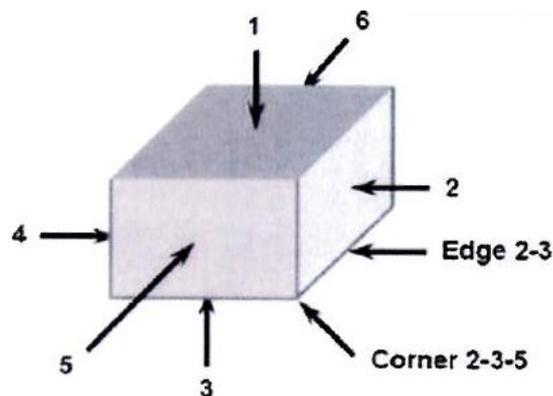


Figure 14: identification des faces testées⁽⁴³⁾

4^{ème} étape : **Atmosphérique Pré-conditionnement**. Tous les conditionnements et produits sont soumis durant douze heures à une température et humidité ambiantes afin de pouvoir initier les tests.

5^{ème} étape : **Choc** par chute: neuf impacts seront réalisés sur chaque colis. La hauteur de la chute et l'orientation du colis seront déterminées en fonction du poids du colis.

6^{ème} étape : **Vibrations au hasard**. Le colis sera placé sur une table vibrante et le poids nécessaire pour le test sera déterminé. La table vibrante sera activée pendant 60 minutes.

Après les 60 minutes, le test de vibration sera arrêté et le calcul sera réalisé de nouveau mais cette fois pour une autre face. Puis le test de vibration sera effectué sur cette face pendant 30 minutes

Après ces 30 minutes, le test de vibration sera à nouveau arrêté et le calcul réalisé mais cette fois-ci pour une dernière face. Le test sera réalisé pendant 30 minutes.

7^{ème} étape : **Choc** par chute (avec hasard). De la même façon que précédemment, chaque colis subira huit impacts. La hauteur de la chute et l'orientation du colis seront déterminées en fonction du poids du colis.

8^{ème} étape : **Post-inspection**. Une fois les tests réalisés, une inspection sur les conditionnements et sur les comprimés aura lieu :

Post-inspection du conditionnement : Un prélèvement et un contrôle statistique seront effectués sur les conditionnements. De plus pour les blisters, des tests d'étanchéité seront réalisés. Les défauts seront classés en 3 catégories (critique, majeur, mineur) :

- Critique (AQL = 0.15%) :
 - o Fuite (c'est-à-dire dommage du conditionnement primaire qui compromet l'intégrité du conditionnement) dans le flacon/étui via un trou ou un joint endommagé.
- Majeur : Non Applicable. Pour les conditionnements, aucun défaut ne peut être classé dans cette catégorie.
- Mineur
 - o Numéro de lot et/ou date d'expiration illisible, c'est-à-dire défaut mineur qui affecte l'aspect esthétique du conditionnement primaire telles que des tâches d'encre autour ou dans le caractère, des impressions floues, faibles ou multiples.
 - o Dommage esthétique, c'est-à-dire dommage sur le conditionnement primaire qui ne compromet pas l'intégrité du conditionnement.

Post-inspection des comprimés : Un prélèvement et un contrôle statistique seront réalisés sur les comprimés. Ces prélèvements et contrôle statistique sont basés sur les military standards. Seuls les défauts pouvant être engendrés par le transport sont considérés. Les défauts des comprimés seront classés en 3 catégories :

- Critique (AQL = 0.10%) :
 - Comprimés cassés, c'est-à-dire les comprimés ayant 5% ou plus de leur poids manquant en raison d'une rupture ou de l'érosion.
 - Comprimés clivés, c'est-à-dire les comprimés caractérisés par la séparation d'une partie des surfaces supérieures ou inférieures des comprimés.
- Majeur (AQL = 0.40%)
 - Tendance au clivage, c'est-à-dire les comprimés caractérisés par la tendance à la séparation d'une partie des surfaces supérieures ou inférieures des comprimés.
 - Comprimés érodés ($> 0.25\%$ du périmètre), c'est-à-dire les comprimés marqués ou dont la surface est rugueuse en raison d'une usure, érosion ou d'une erreur de compression. En fonction de l'importance de l'érosion (supérieure ou inférieure à 0.25% du périmètre du comprimé) , le défaut est classé en défaut mineur ou majeur.
 - spot d'érosion (> 2 mm), c'est-à-dire les zones représentées par une tache sur la surface du comprimé à la suite de la compression d'un matériau contre le produit ou d'une tache d'une surface adhérente sur le comprimé enrobé ou non enrobé. En fonction de l'importance de la tâche, le défaut est classé en défaut mineur (< 2 mm) ou majeur (> 2 mm)
- Mineur (AQL = 1.0%)
 - Comprimés érodés ($< 0.25\%$ du périmètre)
 - Spot d'érosion (< 2 mm)

V.2. Tests de contraintes thermiques

Les études de contraintes thermiques ont pour but d'étudier la stabilité du produit dans son conditionnement utilisé pour le transport (vrac, flacon, étui) quand il est soumis à des cycles et des excursions de température, afin de reproduire des conditions climatiques extrêmes lors des acheminements.

Ces études doivent être réalisées sur des lots fraîchement fabriqués car ils seront plus représentatifs de l'effet des excursions de température sur le produit. En effet, plus on attend longtemps avant de réaliser ces études, plus la variable « temps » peut avoir un effet sur les caractères physico-chimique des produits.

V.2.1. Produits vrac

Concernant les tests de contraintes thermiques, les produits vrac, transportés en mini-bag seront conditionnés dans des saches polyéthylène, similaires au matériel de la sache interne des mini-bags afin de reproduire au mieux les conditions de transport et de stockage.

V.2.1.1. Conditions

Les produits vracs subiront différentes contraintes thermiques :

- Un pic de température de 48h à +60°C/75%HR, afin de tester le comportement du produit lorsqu'il est soumis à des températures très élevées.

- Un pic de température de 48h à -20°C, afin de tester le comportement du produit lorsqu'il est soumis à des températures très basses.

- Un cycle de température de 48h à -20°C puis 48h à +60°C/75%HR sur 3 cycles successifs.

Cependant, en cas de résultat non conforme ou montrant une dégradation lors du test d'écart de température à +60°C, la température à tester lors des cycles sera de +40°C au lieu de +60°C.

V.2.1.2. Déroulement des tests

Les études de contraintes thermiques se dérouleront au sein d'une enceinte climatique qualifiée et ayant les caractéristiques techniques suivantes (tableau 20) :

Tableau 20: Caractéristiques techniques de l'enceinte climatique

Contenance de la chambre d'essai	335 litres
Plage de température	-40°C à +180°C
Vitesse moyenne de refroidissement	3.5°C/min
Vitesse moyenne de chauffage	3.2°C/min
Plage de température avec hygrométrie contrôlée	+10°C à +95°C
Plage d'humidité relative	10% HR à 98% HR
Fluctuation de l'hygrométrie	+/- 1HR/min à +/- 3% HR/min

V.2.1.3. Analyses à effectuer

Les analyses à effectuer avant et à la suite des études de contraintes thermiques sur les produits vrac sont de différents types :

- A T0, les comprimés seront testés sur l'ensemble des analyses à libération (tests physico-chimiques de libération en fonction des produits). Un échantillon sera conservé en cas de réanalyse nécessaire.
- Après chaque écart de température (-20°C et +60°C), les comprimés seront testés selon les analyses physico-chimiques de stabilité.
- Après les 3 cycles de thermocycling, les comprimés seront testés selon les analyses physico-chimiques de stabilité et un contrôle microbiologique sera réalisé.

Puis, les échantillons ayant subi ces cycles de température seront placés en stabilité en vrac avec un pointage à 6 et 12 mois (30°C/65% d'HR avec une analyse à +25°C/60% HR en cas de nécessité).

Les études auront donc lieu sur des échantillons bien distincts :

- 1 échantillon pour l'écart de température à +60°C,
- 1 échantillon pour l'écart de température à -20°C,
- 4 échantillons pour le cycle de température :
 - o 1 échantillon pour analyse directe,
 - o 1 échantillon pour stabilité éventuelle à +30°C/65%HR,
 - o 1 échantillon pour stabilité éventuelle à +25/60%HR,
 - o 1 échantillon pour stabilité éventuelle à température ambiante.

V.2.2. Produits Conditionnés

Concernant les produits conditionnés, les tests de contraintes thermiques se dérouleront de façon similaire.

Les produits seront placés en enceinte climatique dans leur conditionnement habituel : flacon ou étui.

La seule différence portera sur la mise en stabilité: les produits conditionnés ayant subi le cycle de température seront alors placé en stabilité on going jusqu'à la péremption du produit.

VI. 4^{ème} étape et 5^{ème} étape : réalisation des tests et rédaction des rapports

Une fois les protocoles rédigés et validés, l'étape suivante est le prélèvement des produits nécessaires et la réalisation des tests en collaboration avec les différents acteurs.

Enfin, une des dernières étapes de cette nouvelle validation de transport est la rédaction des rapports de validation de transport. Ces rapports présentent les résultats des tests mécaniques et des tests thermiques.

Les résultats des tests mécaniques sont présentés en différentes parties :

- Les caractéristiques du lot, reprenant la forme, le numéro de lot, la date de fabrication, la taille de l'échantillon et son conditionnement, le début et la fin des tests, la conformité ou non du contrôle statistique préalable à la validation de transport.

- L'impact global des tests mécaniques sur la charge palettisée, reprenant les résultats du rapport envoyé par le laboratoire testeur.
- L'impact des différents tests mécaniques sur les comprimés, rapportant les résultats du contrôle statistique après les tests mécaniques .
- Une conclusion, statuant sur l'impact des tests mécaniques et donc des différents types de transports (routier, aérien, maritime, ferroviaire) sur le produit.

Les résultats des tests thermiques sont aussi divisés en différentes parties :

- Les caractéristiques du lot, reprenant la forme, le numéro de lot, la taille de l'échantillon, le conditionnement, les conditions et la durée de l'étude,
- Les tests analytiques réalisés sur le produit,
- Les résultats des tests analytiques et commentaires,
- Une conclusion, statuant sur l'impact des tests thermiques et donc des écarts et variations de température durant le transport sur le produit.

Les rapports finissent sur une conclusion générale, concluant sur l'impact des tests mécaniques et thermiques sur le produit. La conclusion statue sur la validation ou non de transport du produit.

VII. Conséquences de la validation de transport

La validation de transport par approche par simulation permet de s'assurer que quel que soit le mode de transport (routier, aérien, maritime, ferroviaire...) et les conditions de transport (températures extrêmes...), les produits restent conformes aux spécifications physiques et analytiques.

Cette validation permet ainsi d'obtenir une connaissance du comportement d'un produit lorsqu'il est soumis à des conditions mécaniques et thermiques différentes.

Ainsi, en fonction des résultats des simulations mécaniques et thermiques, différentes conclusions pourront ressortir.

VII.1. Simulation mécanique

Les tests de simulation mécanique et les contrôles techniques associés donnent les résultats sous forme d'une grille renseignant sur le nombre de défauts des comprimés et d'un rapport décrivant l'impact des différents tests de contraintes mécaniques sur les charges palettisées ou les colis.

En cas de résultat conforme, le produit pourra subir n'importe quel mode de transport (routier, aérien, maritime, ferroviaire...) sans que ces modes de transport n'aient d'impact sur les spécifications techniques du produit

En cas de résultat non conforme, le produit ne pourra pas subir n'importe quel mode de transport. Le transport devra s'effectuer de façon plus restrictive ou le packaging devra être revu.

VII.2. Simulation thermique

Les tests de simulation thermique et les contrôles analytiques associés donnent des résultats analytiques et microbiologiques qui permettent de statuer sur la validation de transport et sur les conditions de température de transport des produits (cf figure 15 ci-dessous).

En cas de résultat de thermocycling ne montrant pas d'évolution ou une évolution faible (résultats inférieurs aux normes OOT (Out Of Tendance)), et si les résultats de stabilité en vrac/stabilité on going après thermocycling sont conformes, alors on pourra envisager de supprimer les conditions de température de transport du produit (exemple : 15-25°C).

En cas de résultats de thermocycling montrant une évolution importante (résultats supérieurs aux normes OOT(Out Of Tendance)), les conditions de température de transport du produit seront maintenues et devront être strictement respectées.

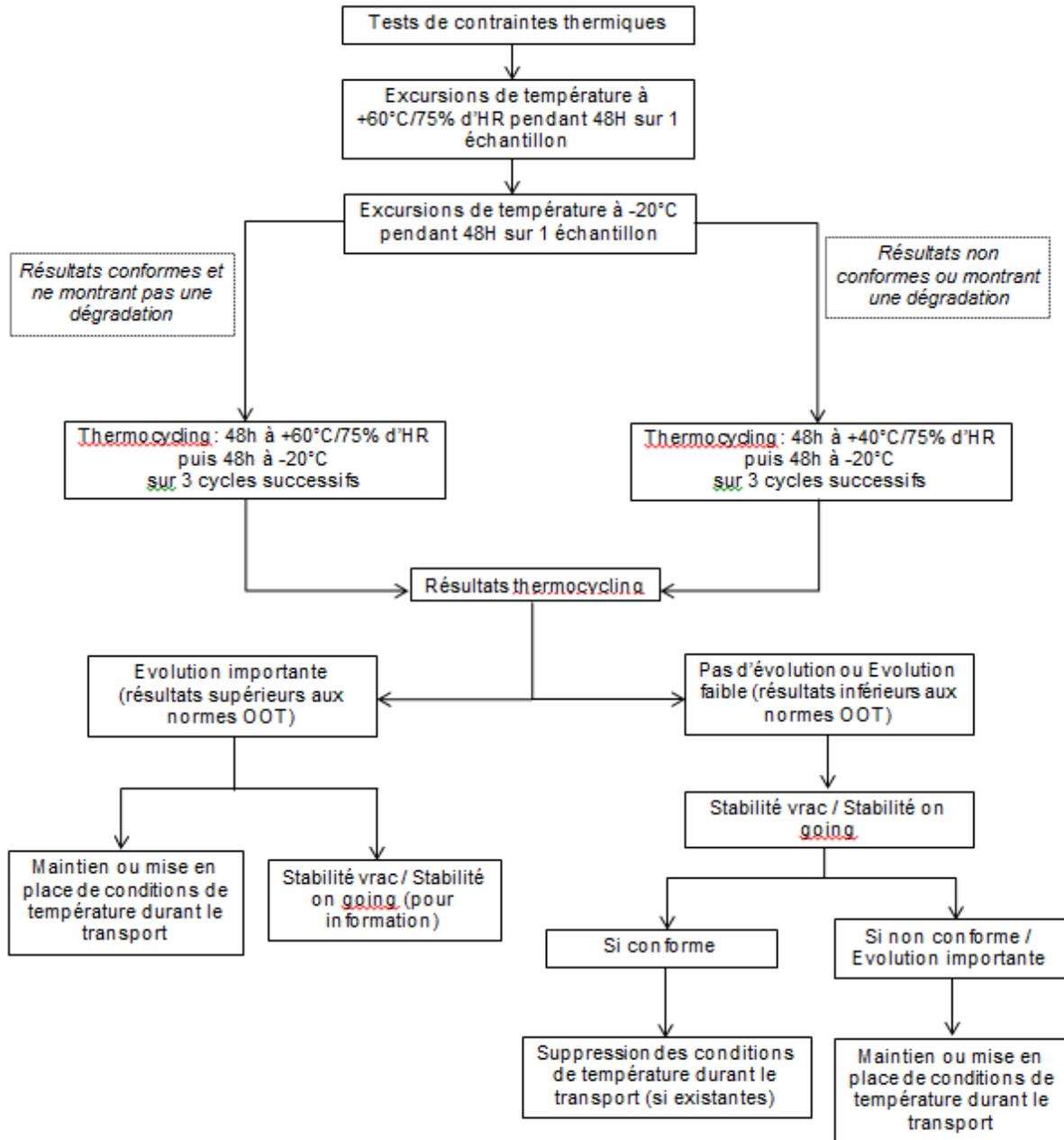


Figure 15: Logigramme décisionnel concernant les études de simulation thermique

De plus, les données obtenues par les études de thermocycling permettront d'avoir un support de décision en cas d'écarts de température en dehors des températures de stabilité (cf § « partie II – VI. Gestion des écarts de température durant le transport »).

VIII. Exemple d'un produit vrac

VIII.1. Caractéristiques du produit

Le produit vrac présenté ici est un produit sous forme de comprimés destinés aux Etats-Unis, présentant des résultats OOS (Out Of Specification) lors des stabilités à 30°C/65% et dont le conditionnement est de type vrac (kit palette).

Ce produit est générique. La formule du princeps et du générique est très ressemblante. On note seulement deux différences entre ces deux produits : l'agent colorant et la gravure sur les comprimés. Ces deux produits peuvent donc être covalidés.

Ce produit se présente sous trois dosages différents : les tests s'effectueront sur le dosage le plus faible. En effet, ce dosage est considérée comme le dosage « worst-case » au vu du profil de dégradation.

Le contrôle statistique, préalable aux tests mécaniques, et les résultats analytiques à libération sont conformes.

VIII.2. Impact des tests mécaniques

VIII.2.1. Impact global des tests mécaniques sur la charge palettisée

Les tests mécaniques effectués sur la charge palettisée permettent d'obtenir l'impact global de ces tests sur la charge palettisée. Ces tests ne mettent pas en évidence de défaut majeur.

On observe des déplacements de la charge dans le sens longitudinal. survenues lors des essais de chocs horizontaux. Les recommandations du laboratoire de contrôle suite aux observations faites lors des chocs horizontaux sont de rajouter des feuillards (c'est-à-dire des cerclages) dans le sens longitudinal de la charge.

Cependant, l'examen de la palette à réception sur le site, après réalisation de l'ensemble des tests, ne montre pas d'anomalie qui aurait pu engendrer la détérioration du produit. La solution du laboratoire de contrôle n'a donc pas été retenue.

Les résultats des tests sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 21: Résultats des tests mécaniques sur charge palettisée

	Description des tests	Résultats des tests
Conditionnement climatique	Conditionnement climatique	Aucune avarie constatée
Programme A- Essai de manutention mécanique (1^{ère} séquence)	Manutention au chariot élévateur à fourches Choc horizontal Choc vertical par basculement sur fond	Aucune avarie constatée Face 5 & 6 : important déplacement de la charge sur la palette Face 2 & 4 : léger déplacement de la charge sur la palette Aucune avarie constatée
Programme C – Gerbage en transport routier	Essai de compression	Légère déformation des 4 faces latérales
Programme A – Essai de manutention mécanique (2^{ème} séquence)	Manutention au chariot élévateur à fourches Choc horizontal Choc vertical par basculement sur fond	Aucune avarie constatée Face 5 & 6 : important déplacement de la charge sur la palette Face 2 & 4 : léger déplacement de la charge sur la palette Aucune avarie constatée

<p>Programme D – Vibration en transport avec charge</p>	<p>Endurance aux vibrations aléatoires profil routier</p> <p>Endurance aux vibrations aléatoires profil aérien</p>	<p>La charge ne reste pas en place sur la palette, les feuillards plastiques sont complètement détendus</p> <p>Charge recerclée pour la suite des essais</p> <p>Aucune avarie constatée</p>
<p>Programme I – Contraintes en basse pression</p>	<p>Essai de dépression</p>	<p>Aucune avarie constatée</p>
<p>Programme E – Vibration en transport sans charge</p>	<p>Endurance aux vibrations aléatoires profil routier</p> <p>Endurance aux vibrations aléatoires profil aérien</p>	<p>Aucune avarie constatée</p> <p>Aucune avarie constatée</p>
<p>Programme G - Simulation en gare de triage</p>	<p>Choc avec charge arrière avec variation de vitesse de 2.68m/s</p> <p>Choc avec charge arrière avec variation de vitesse de 1.79m/s</p>	<p>Aucune avarie constatée</p> <p>Aucune avarie constatée</p>
<p>Programme A – Essai de manutention mécanique (3ème séquence)</p>	<p>Manutention au chariot élévateur à fourches</p> <p>Choc horizontal</p> <p>Choc vertical par basculement sur fond</p>	<p>Aucune avarie constatée</p> <p>Face 5 & 6 : Important déplacement de la charge sur la palette</p> <p>Face 2 & 4 : léger déplacement de la charge sur la palette</p> <p>Aucune avarie constatée</p>

VIII.2.2. Impact des différents tests mécaniques sur les comprimés

Les tests mécaniques permettent de statuer sur l'impact du transport sur les comprimés.

Le contrôle statistique après les tests mécaniques a été effectué sur 1250 comprimés. Les résultats permettent de mettre en évidence :

- 7 comprimés cassés
- 0 comprimés érodés sur plus d'1/4 du périmètre
- 0 comprimés érodés sur moins d'1/4 du périmètre
- 0 comprimés endommagés sur plus de 2 mm²
- 0 comprimés endommagés sur entre 0.5 mm² et 2 mm²
- 2 comprimés endommagés sur moins de 0.5 mm²
- Autres défauts : 1 comprimé tâché (non imputable au transport)

Le protocole définissait :

- Un maximum de 3 défauts critiques,
- Un maximum de 10 défauts majeurs,
- Un maximum de 21 défauts mineur.

Les comprimés cassés sont considérés comme des défauts critiques. Le test de contrôle statistique (contrôle technique) est donc non conforme aux spécifications définies dans le protocole.

VIII.2.3. Conclusion des tests mécaniques

Les duretés moyennes de ce lot en cours de fabrication montrent des duretés qui se situent dans la moyenne. De plus, le contrôle statistique préalable à la validation de transport est conforme et ne comprend pas de comprimés cassés.

Le transport de mini-bag de ce produit du site de production au site de packaging se déroule en routine depuis le démarrage de la production de ce produit (environ 3 ans) : ce transport a fait l'objet de différentes validations de transport en réel dont les résultats sont conformes. De plus, depuis trois ans, aucune réclamation concernant le princeps pour comprimés cassés n'a été observée sur vingt-deux lots libérés et seulement deux réclamations concernant le générique pour comprimés cassés ont été observées sur 123 lots libérés : ces réclamations n'ont pas été imputées au transport.

Au vu des résultats de la validation de transport par simulation et de ceux des différentes validations de transport en réel, on peut conclure à la validation du transport de ce produit uniquement dans les conditions utilisées actuellement en routine et validées durant les validations de transport en réel, à savoir, du site de production au site de packaging par transport routier, aérien ou maritime. Cependant, en cas de changement de mode de transport, de trajet et/ou de destination, il conviendra d'évaluer l'impact par change control : une évaluation de ce changement par validation de transport en réel ou un changement de packaging pourront être envisagés.

VIII.3. Impact des tests thermiques

VIII.3.1. Tests analytiques

Concernant les tests thermiques sur ce produit, un certain nombre de tests analytiques sont à réaliser.

Après les excursions de température à -20°C et $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR (Humidité Relative), les échantillons sont analysés selon les analyses physico-chimiques de stabilité du produit, à savoir :

- Caractères organoleptiques,
- Dosage du principe actif,
- Dosage de la teneur en produits de dégradation,
- Dissolution.

Après l'étude de thermocycling, les comprimés sont analysés selon les mêmes analyses physico-chimiques de stabilité complétées d'un contrôle microbiologique : DGAT (Dénombrement des Germes Aérobie Total), DMLT (Dénombrement des Moisissures et Levures Totales) et présence ou absence d'Escherichia coli.

VIII.3.2. Résultats et commentaires (Ecart de température)

Les résultats concernant l'écart de température à -20°C se sont avérés être conformes avec les spécifications.

Cependant, les résultats concernant l'écart de température à $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR ne sont pas conformes avec les spécifications :

- Les caractères organoleptiques sont conformes pour les 2 écarts de température
- Le dosage du principe actif est conforme pour les 2 études. Cependant, on note une diminution importante de la quantité du principe actif à $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR :

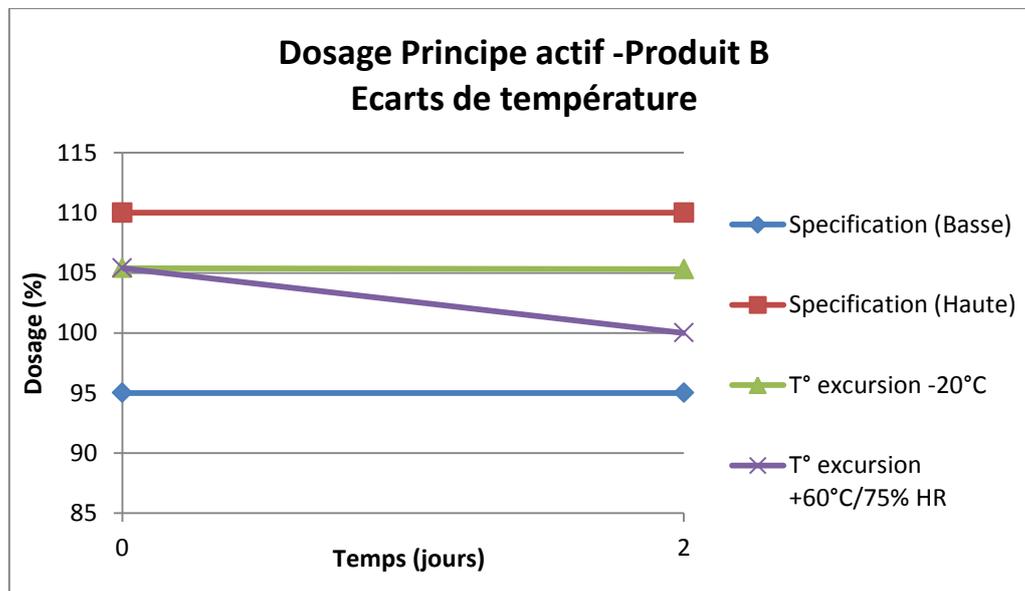


Figure 16: Produit B - Evolution de la quantité de principe actif après écarts de température

En extrapolant les données, on peut construire une courbe de tendance qui révèle une potentielle non-conformité de la quantité en principe actif à environ 4 jours.

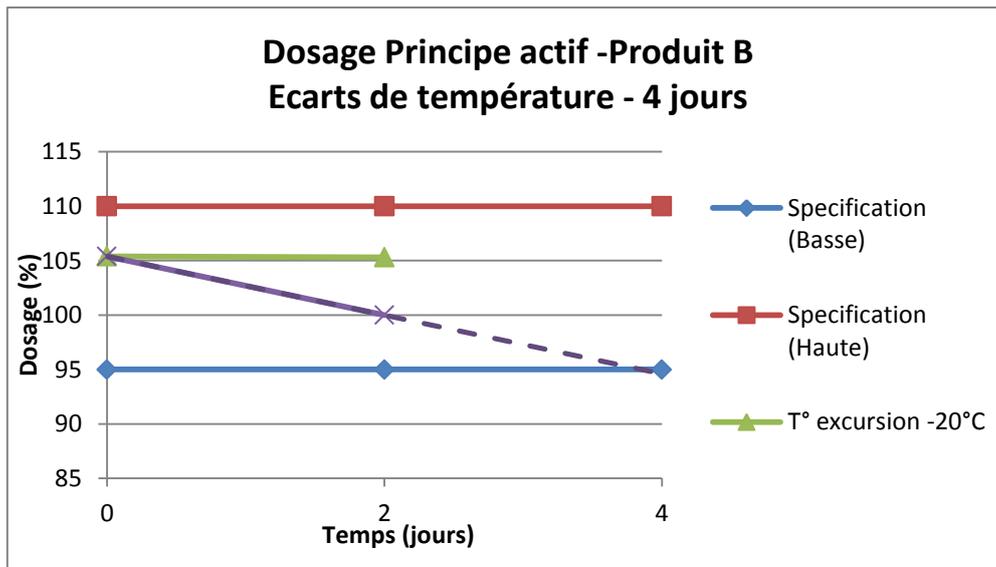


Figure 17: Produit B - Extrapolation de l'évolution de la quantité de principe actif après écarts de température

- Le pourcentage de produits de dégradation est conforme à -20°C et à $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR. On note cependant un important pourcentage de produits de dégradation à $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR.

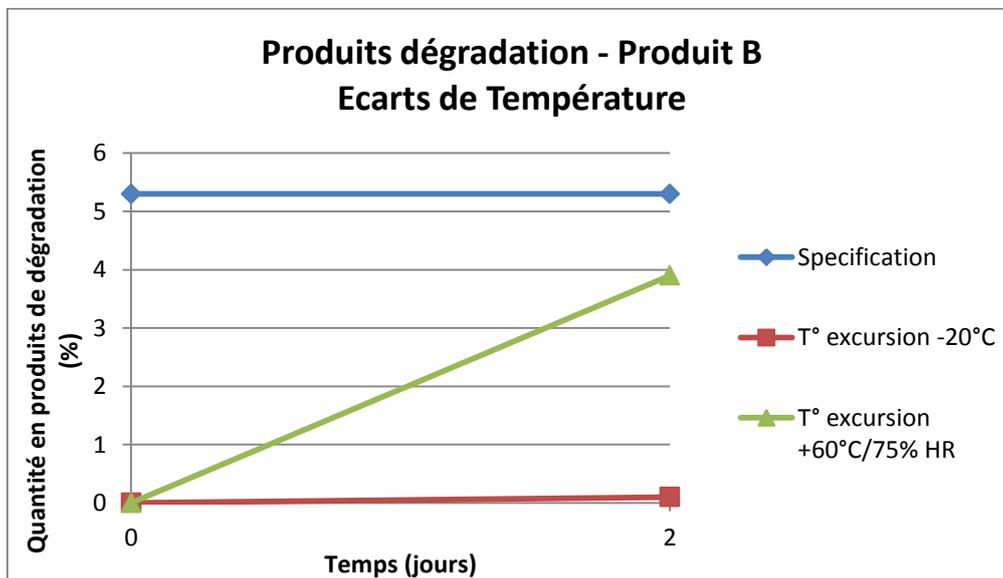


Figure 18: Produit B - Evolution de la teneur en produits de dégradation après écarts de température

En extrapolant les données, on peut construire une courbe de tendance qui révèle une potentielle non-conformité de la teneur en produits de dégradation à 2.74 jours soit environ 2 jours et 18 heures.

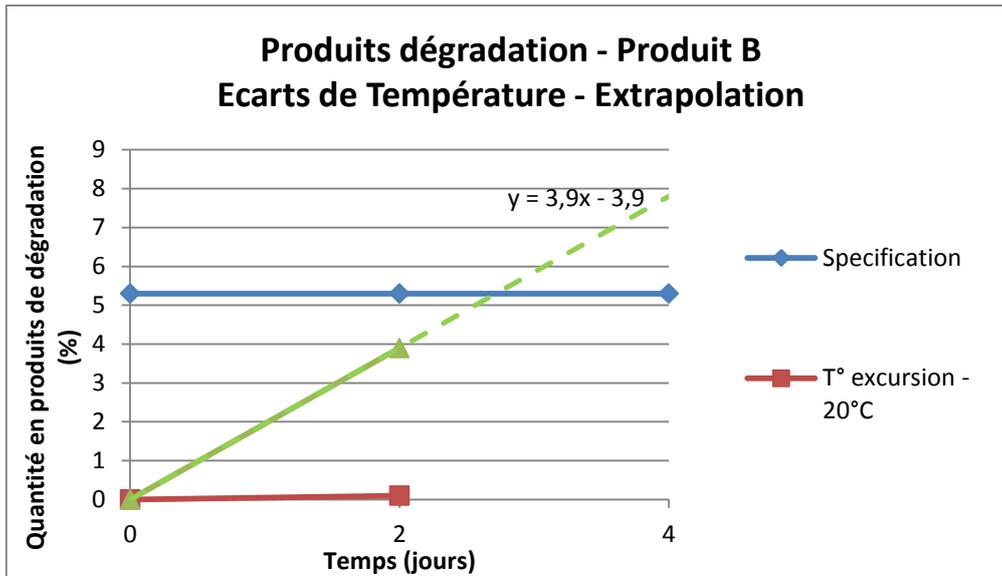


Figure 19: Produit B – Extrapolation de l'évolution de la teneur en produits de dégradation après écarts de température

- Le profil de dissolution est conforme à -20°C. Cependant, il n'est pas conforme à +60°C/75% d'HR : on obtient une dissolution moyenne de 31% contre une spécification de 70%

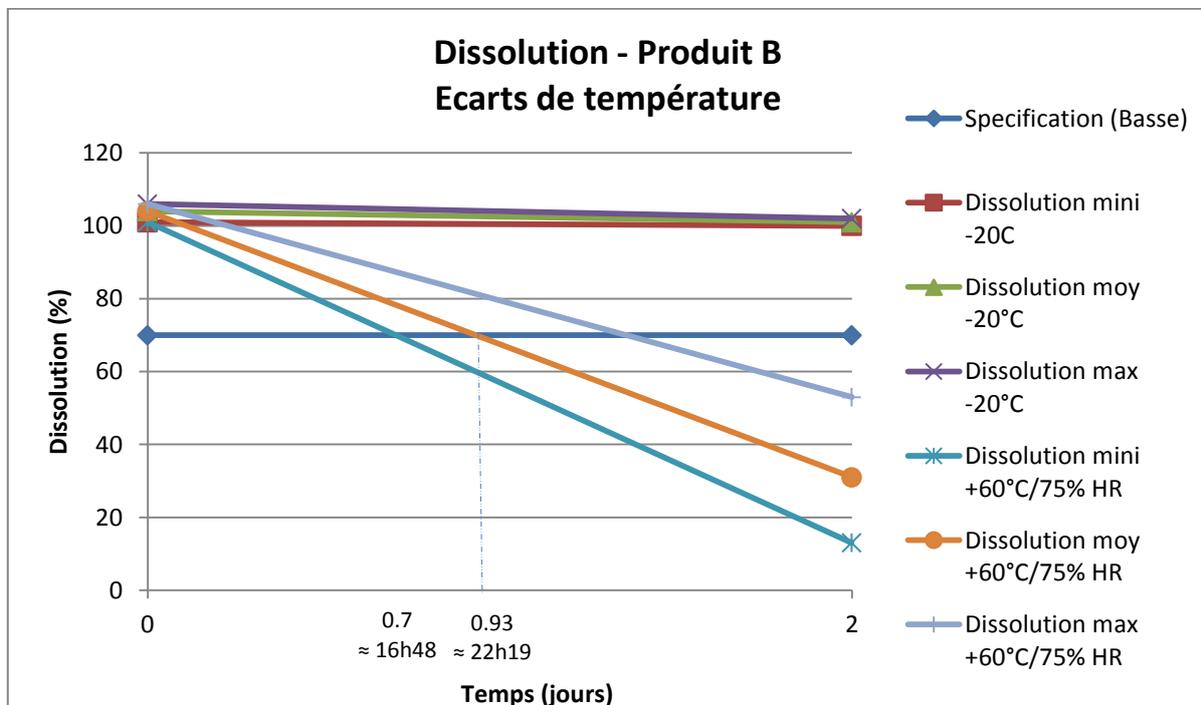


Figure 20: Produit B - Evolution de la dissolution du principe actif après écarts de température

On observe une légère diminution de la dissolution du principe actif après l'écart de température à -20°C et une diminution importante de la dissolution du principe actif après l'écart de température à $+60^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR}$. En effet, après l'écart de température à $+60^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR}$, la dissolution du principe actif est non conforme avec les spécifications: on observe une non-conformité de la dissolution moyenne du principe actif dès le premier jour (22h19) de l'étude à $+60^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR}$.

Les résultats à $+60^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR}$ sont donc non conformes pour la dissolution et montrent une tendance à la dégradation pour le dosage du principe actif et une augmentation de la teneur en produits de dégradation: le cycle de température (thermocycling) sera effectué donc à une température de $+40^{\circ}\text{C}$ au lieu de $+60^{\circ}\text{C}$.

VIII.3.2. Résultats et commentaires (Thermocycling)

Les résultats concernant le cycle de température sont conformes avec les spécifications. Cependant, on note un pourcentage de produits de dégradation conforme mais OOT (Out Of Tendance).

- Les caractères organoleptiques sont satisfaisants pour les comprimés après l'étude de thermocycling.
- Le dosage du principe actif est conforme après thermocycling. On obtient un dosage de 102,9% en moyenne.

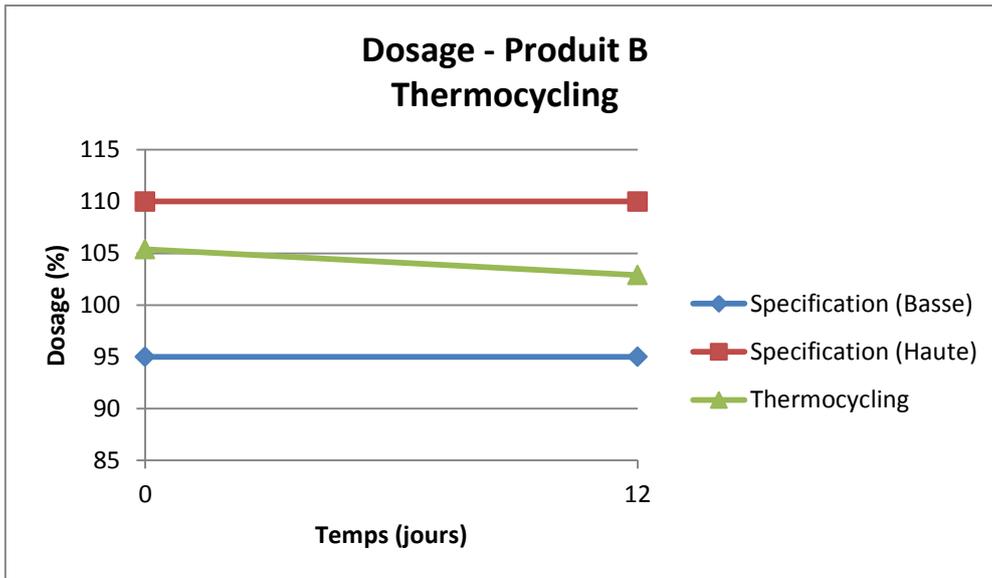


Figure 21: Produit B - Evolution de la quantité de principe actif après thermocycling

- Le pourcentage de produits de dégradation est conforme après thermocycling. On obtient un pourcentage OOT de produits de dégradation à +60°C/75% d'HR : 0.9%, qui reste cependant conforme au niveau de la spécification.

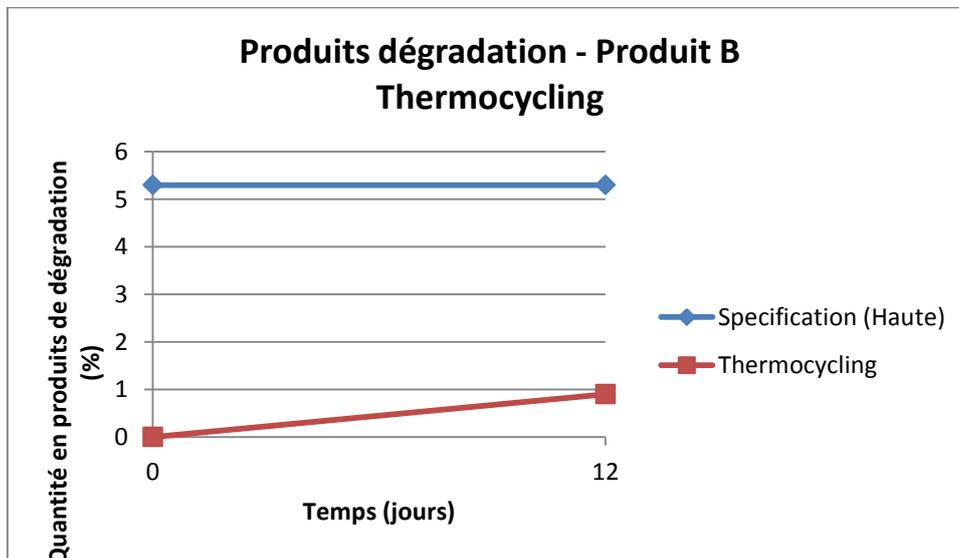


Figure 22: Produit B - Evolution de la teneur en produits de dégradation après thermocycling

- Le profil de dissolution est conforme après thermocycling. On obtient une dissolution moyenne de 100% en 45 minutes.

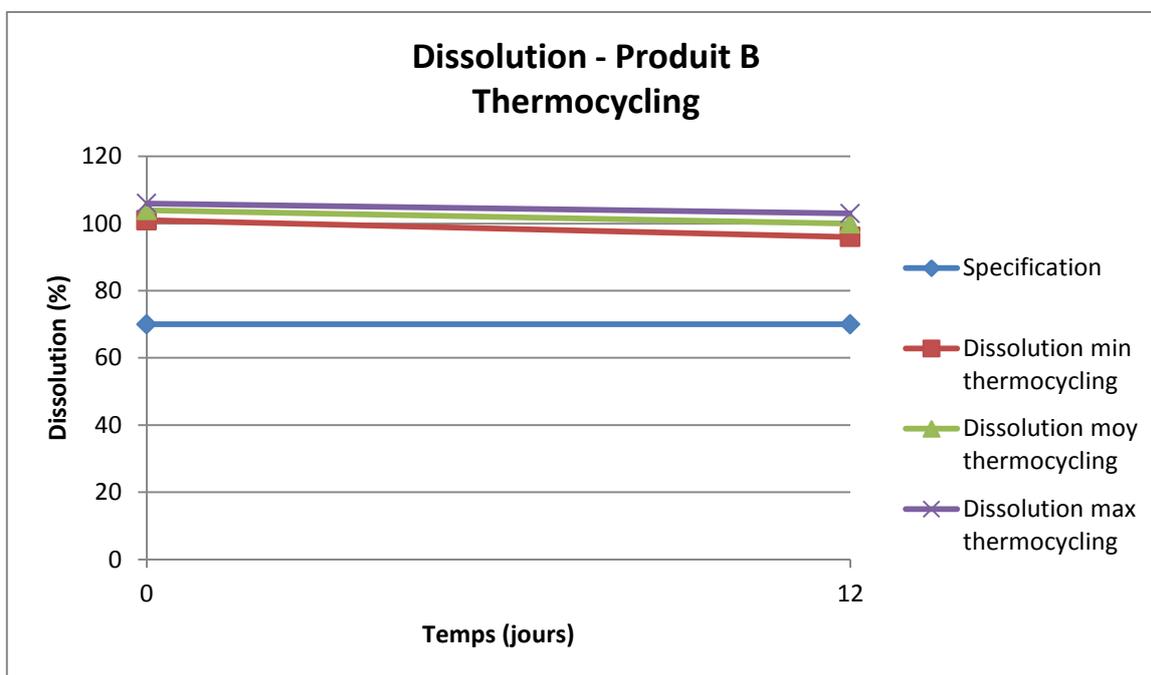


Figure 23: Produit B - Evolution de la dissolution du principe actif après thermocycling

- La teneur en eau est conforme après thermocycling. On obtient une teneur en eau de 1,4% en moyenne.
- Le contrôle microbiologique est conforme avec les spécifications après thermocycling.

VIII.3.3. Conclusion des tests thermiques

Les résultats concernant l'écart de température à -20°C sont conformes, cependant les résultats concernant l'écart de température à $+60^{\circ}\text{C}$ ne sont pas conformes avec les spécifications.

Les résultats concernant le thermocycling sont conformes. Cependant, on observe un résultat d'impuretés OOT mais conforme au niveau des spécifications.

Les échantillons ayant subi le cycle de température seront mis en stabilité (stabilité vrac) avec un pointage à 6 mois et à 12 mois afin d'évaluer l'impact à long terme.

VIII.4. Conclusion générale de la validation de transport

Les tests mécaniques et les contrôles techniques effectués autorisent uniquement le transport de ce produit dans les conditions utilisées actuellement en routine et validées durant les validations de transport en réel.

Cependant, en cas de changement de mode de transport, de trajet et/ou de destinations, il conviendra d'évaluer l'impact par change control : une évaluation de ce changement par validation de transport en réel ou un changement de packaging pourront être envisagés.

Les tests thermiques révèlent des résultats non conformes à la suite de l'écart de température à +60°C/75% d'HR pendant 48h et conforme mais OOT (Out of Tendance) à la suite du cycle de température.

Les températures de conservation de ce produit (+15+25°C) devront donc être maintenues et respectées durant le transport. Néanmoins, les valeurs conformes obtenues à la suite du cycle de température permettent de statuer sur l'absence d'impact en cas d'excursions ponctuelles de température survenant au cours des transports.

IX. Exemple d'un produit conditionné

IX.1. Caractéristiques du produit

Le produit présenté ici est un produit sous forme de comprimé et se présente sous un seul dosage. Il est conditionné en blister aluminium / aluminium. Les blisters fabriqués sur le site de Compiègne contiennent 10 comprimés et sont eux-même conditionnés dans des étuis.

Ce produit est un nouveau produit, destiné notamment aux Etats-Unis, sur le site de Compiègne. Il n'entre donc pas dans la matrice de sélection des produits sur l'année 2014.

IX.2. Impact des tests mécaniques

Les tests mécaniques permettent de statuer sur l'impact du transport sur les comprimés.

Le contrôle statistique après les tests mécaniques a été effectué sur 336 blisters et 2016 comprimés.

Aucun défaut n'a été détecté sur les prélèvements de blisters : les tests d'étanchéité des blisters sont conformes et les blisters ne sont pas abimés ni déformés.

Concernant les comprimés, les résultats permettent de mettre en évidence :

- 11 comprimés cassés,
- 16 comprimés érodés sur plus d'1/4 du périmètre,
- 60 comprimés érodés sur moins d'1/4 du périmètre,
- 21 comprimés endommagés sur plus de 2 mm²,
- 63 comprimés endommagés sur moins de 2 mm².

Le protocole définissait :

- Un maximum de 3 défauts critiques,
- Un maximum de 10 défauts majeurs,
- Un maximum de 21 défauts mineur.

Le test de contrôle statistique (contrôle technique) est donc non conforme aux spécifications définies dans le protocole. Une enquête a donc été menée pour expliquer ces résultats : les défauts constatés lors du test NQA sur les comprimés n'ont pas été induits par ce test de transport, mais étaient présents lors du conditionnement et ont été générés par l'outillage de répartition mal adapté et par une cadence machine trop importante. Il n'y a cependant pas d'impact qualité car ce lot était destiné à des études destructives (stabilité et validation de transport).

En comparant les NQA réalisés avant et après l'étude de validation de transport, on peut donc conclure que les tests NQA réalisés après l'étude de validation de transport sont donc conformes vis-à-vis de la validation de transport (pas de comprimés cassés entiers dans les alvéoles ou effrités).

Les tests mécaniques et les contrôles techniques effectués autorisent le transport (routier, maritime, ferroviaire et aérien) de ce produit en utilisant les articles de conditionnement testés.

IX.3. Impact des tests thermiques

IX.3.1. Tests analytiques

Concernant les tests thermiques sur ce produit, un certain nombre de tests analytiques sont à réaliser.

Après les écarts de température à -20°C et $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR (Humidité Relative), les échantillons sont analysés selon les analyses physico-chimiques de stabilité du produit, à savoir :

- Caractères organoleptiques,
- Dosage du principe actif,
- Dosage de la teneur en produits de dégradation,
- Dissolution,
- Désagrégation,
- Teneur en eau,
- Poids moyen (du comprimé),
- Friabilité.

Après l'étude de thermocycling, les comprimés sont analysés selon les mêmes analyses physico-chimiques de stabilité complétées d'un contrôle microbiologique : DGAT (Dénombrement des Germes Aérobie Totaux), DMLT (Dénombrement des Moisissures et Levures Totales) et présence ou absence d'Escherichia coli.

IX.3.2. Résultats et commentaires

Tous les résultats (excursion de température à -20°C et $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR et thermocycling) sont conformes avec les spécifications :

- Les caractères organoleptiques sont conformes.
- Le dosage du principe actif est conforme pour les 3 conditions de stockage : aucune évolution significative n'a été notifiée pour les tests à -20°C et $+60^{\circ}\text{C}/75\%$ d'HR.

Cependant, une légère diminution de la teneur en principe actif a été observée après l'étude de thermocycling. Le dosage est néanmoins conforme avec les spécifications.

- Le teneur en produits de dégradation est conforme pour les 3 conditions de stockage.
- Le profil de dissolution est conforme pour les 3 conditions de stockage : aucune évolution significative n'a été observée pour les études à -20°C et +60°C/75% d'HR. Après l'étude de thermocycling, une légère diminution du profil de dissolution a été remarquée.
- Le temps de désagrégation reste conforme pour les 3 conditions de stockage.
- La teneur en eau a légèrement diminué, particulièrement pour l'écart de température à -20°C.
- Une légère diminution a été notifiée pour le poids moyen des comprimés pour les 3 études.
- La friabilité a augmenté, particulièrement après l'étude de thermocycling. Cependant, l'apparence des comprimés n'a pas été impactée. De plus, l'étude de friabilité est réalisée uniquement pour information et n'a pas de spécification.

Les résultats sont conformes après les 3 études (à -20°C, à +60°C/75% d'HR et étude de thermocycling). Après les écarts de température, il n'y a aucune évolution significative des analyses. Après l'étude de thermocycling, les résultats analytiques ont légèrement évolué concernant la friabilité et le profil de dissolution. Cependant les résultats sont conformes avec les spécifications.

IX.4. Conclusion générale de la validation de transport

Les tests mécaniques et les contrôles techniques effectués autorisent n'importe quel mode de transport pour ce produit dans les conditions testées (conditionnement et plan de palettisation) sans que ces modes de transport n'aient d'impact sur les spécifications techniques du produit.

Les tests thermiques révèlent des résultats conformes avec les spécifications. Toutefois, on observe une légère évolution lors de l'étude de thermocycling. Les écarts de température à -20°C et +60°C/75% d'HR peuvent donc être tolérés et en cas de dépassement de température inférieur à 48h lors du transport, une réanalyse du produit ne sera pas nécessaire.

Les échantillons ayant subi l'étude de thermocycling devront être mis en stabilité on going et analysés : les résultats permettront de statuer sur la nécessité de maintenir un transport dirigé +15 - +25°C sur ce produit.

CONCLUSION

L'objectif des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution est donc de garantir la qualité des produits pharmaceutiques à usage humain jusqu'au destinataire final. En effet, la qualité de conservation d'un médicament est une condition indispensable à des traitements surs et efficaces : cette qualité passe notamment par l'introduction du transport dirigé des produits sensibles.

La mise en place d'un transport dirigé, au sein des industries pharmaceutiques, demande un investissement financier conséquent. Une des difficultés dans l'application de ces nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et plus particulièrement dans l'application du chapitre « Transport » a donc été de trouver le bon équilibre entre le maintien de la qualité, les nouvelles exigences des autorités de santé et le coût financier. Chaque industrie pharmaceutique a donc développé des outils et méthodes différentes pour mettre en place ces nouvelles exigences.

La validation de transport est une étape importante dans la maîtrise de ce processus. La mise en place d'une nouvelle validation de transport par simulation permet d'obtenir une connaissance du comportement d'un produit lorsqu'il est soumis à des conditions mécaniques et thermiques extrêmes qui peuvent potentiellement être engendrées durant le transport.

Cette validation de transport permettra, dans certains cas, un gain d'argent par la suppression des conditions particulières de températures de transport. Dans d'autres cas, comme dans le premier exemple décrit dans cette thèse, la validation de transport permettra de confirmer la nécessité de la mise en place d'un transport dirigé.

Dans tous les cas, les données (mécaniques et thermiques) obtenues grâce à cette nouvelle approche de la validation de transport pourront servir d'aide à la décision en cas d'anomalies survenues lors du stockage et/ou transport.

La distribution pharmaceutique est un domaine en plein essor et qui fait l'objet d'une surveillance accrue, depuis ces dernières années, de la part des industries pharmaceutiques. En effet, une maîtrise de la distribution permet d'acheminer un produit conforme jusqu'au destinataire final et de diminuer le risque de réclamations.

Ainsi, dans le cadre de la surveillance accrue des opérations de distribution, l'annexe 15 « Qualification et Validation » des GMP (Good Manufacturing Practices) est sortie le 30 Mars 2015 et devra être applicable au plus tard le 1 Octobre 2015. Cette annexe traite, dans une de ces parties, de la vérification du transport en rappelant que les produits pharmaceutiques doivent être transportés selon les conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché ou sur la mention indiquée sur le conditionnement extérieur. De plus, il introduit le fait qu'une analyse de risque doit être réalisée afin de considérer l'impact des variations durant le transport. Les données de la validation de transport par simulation permettront de remplir les exigences de ce nouveau point.

La parution de nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution, la révision de l'annexe 15 des GMP (Good Manufacturing Practices) ainsi que les travaux en cours sur les ruptures de stocks sont autant d'éléments, qui prouvent que la gestion de la distribution pharmaceutique, est devenue une des priorités des autorités de santé et des industries pharmaceutiques.

BIBLIOGRAPHIE

(1) **PARLEMENT EUROPEEN.** Directive 2011/62/UE Du Parlement Européen et Du Conseil Du 8 Juin 2011. *Journal officiel de l'Union européenne [en ligne]*, 2011, 14p. Disponible sur <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_fr.pdf>

(2) **PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DU 6 NOVEMBRE 2001.** Directive 2001/83/CE Instituant Un Code Communautaire Relatif Aux Médicaments À Usage Humain. *Journal officiel de l'Union européenne [en ligne]*, 2001, JO L 311, 172p. Disponible sur <http://www.apmh.asso.fr/files/directive_EU_2001L0083-CE.pdf>.

(3) **CODE DE LA SANTE PUBLIQUE.** Article R5124-2. *Code de La Santé Publique[en ligne]*, 2015, Vol. R5124-2. Disponible sur <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026592295&idSectionTA=LEGISCTA000006190682&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150420>>.

(4) **EMARKETING.FR.** « Supply Chain ». Disponible sur <<http://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Supply-chain-238906.htm>>, consulté le 3 Janvier 2015.

(5) **SANOFI.** « Global Sanofi Quality Supply Chain Webcast », December 2013 (document interne Sanofi).

(6) **SMALL BUSINESS.** « The Definitions of 'Upstream' and 'Downstream' in the Production Process. ». Disponible sur <<http://smallbusiness.chron.com/definitions-upstream-downstream-production-process-30971.html>>, consulté le 3 Janvier 2015.

(7) **EUROPEAN COMMISSION.** European Guideline on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use - 2013/C 343/01. *Journal officiel de l'Union européenne [en ligne]*, Novembre 2013, Vol.C 343/1, Chapitre 10: Dispositions Spécifiques Applicables Aux Courtiers, Article 10.1, Paragraphes 1 et 2. Disponible sur <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/GDP%20GUIDE%20EU%202013_2.PDF>.

(8) **MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE.** N°2000/9bis : Bonnes Pratiques de Distribution En Gros Des Médicaments À Usage Humain et Des Produits Mentionnés À L'article L5136-1 Du Code de La Santé Publique. *French Bulletin Officiel Solidarité - Santé*, Juillet 2000.

(9) **KLAUS KAUER.** GDP Good Distribution Practice - The New EU Guidelines and Their Implementation. September 2013. Disponible sur <http://www.hgp-pharmaconsulting.com/media/files/downloads-praesentationen/GMPKongress2013_Session1_GDP_Kauer.pdf>.

(10) **CHAMBRE SYNDICALE DE LA REPARTITION PHARMACEUTIQUE.** Répartition En France: Origine Du Métier [en ligne]. Disponible sur <<http://www.csrp.fr/opencms/sites/fr/repartition/origine.html>>.

(11) **GOETZ-LOPES, Virginie.** *Industrie pharmaceutique: logistique de distribution.* Ed. Techniques Ingénieur, octobre 2007.

(12) **LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES.** Directive 92/25/CEE Du Conseil Du 31 Mars 1992 Concernant La Distribution En Gros Des Médicaments À Usage Humain. *Journal officiel des Communautés européennes [en ligne]*, 1992, n° L113, pp01-04. Disponible sur <http://admi.net/eur/loi/leg_euro/fr_392L0025.html>.

(13) **EUROPEAN COMMISSION.** European Guideline on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use - 2013/C 68/01. *Journal officiel de l'Union européenne [en ligne]*, Mars 2013, Vol.C 343/1. Disponible sur <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/com_2013_c68/com_2013_c68_fr.pdf>.

(14) **MOULLE, Valérie.** Des Exigences Accrues Pour Les Bonnes Pratiques de Distribution. *Industrie Pharma[en ligne]*, Octobre 2013. Disponible sur <<http://www.industrie.com/pharma/des-exigences-accrues-pour-les-bonnes-pratiques-de-distribution,47982>>.

(15) **GANTT.COM.** Qu'est Ce Qu'un Diagramme de Gantt[en ligne]. Disponible sur <www.gantt.com/fr/>.

(16) **FARGES, GILBERT**. Les cahiers de la qualité. Management de la qualité, métrologie, qualité en recherche, audit interne, qualité en santé, auto-évaluation, cadre d'auto-évaluation des fonctions publiques, lean management. Université de Technologie de Compiègne et Lexitis Editions, 2013.

(17) **MASTER 2 MANAGEMENT DE LA QUALITE UTC**. *Bonnes Pratiques de Distribution Des Produits Sensibles (médicaments) [en ligne]*. Management de la qualité. Compiègne : Université de Technologie de Compiègne, 2011-2012, 38p. Disponible sur <http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2011-2012/projets/08_BP_produits_sensibles/QP10_groupe8_RAPPORT.pdf>.

(18) **AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE**. Conservation Des Médicaments En Cas de Vague de Chaleur [en ligne]. July 19, 2012. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e487a85d3844cae1e80b31228052ebc2.pdf>

(19) **INTERNATIONAL CONFERENCE HARMONISATION**. Quality Guidelines. Disponible sur <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>.

(20) **SCODELLARO Antoine**. *Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées [en ligne]*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Rouen : Université de Rouen, 2013, 149p. Disponible sur <<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00926935/document>>.

(21) **TERESA I.LUCAS, RAFIK H.BISHARA, AND ROBERT H.SEEVERS**. A Stability Program for the Distribution of Drug Products. *Pharmaceutical Technoclogy[en ligne]*, July 2004. Disponible sur <<https://moko31.files.wordpress.com/2009/11/a-stability-program-for-the-distribution-of-drug-products.pdf>>

(22) **INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE.** ICH: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2) [en ligne], step 4 version, February 2003. Disponible sur <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf>

(23) **M.A. BOLZINGER, LABORATOIRE DE DERMOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE.** Les Études de Stabilité, September 19, 2007. Disponible sur <<http://ipil.univ-lyon1.fr/userfiles/file/Les%20%C3%A9tudes%20de%20stabilit%C3%A9.pdf>>.

(24) **LNCPP/CECOMED.** Etudes de Stabilité Des Médicaments, 2010. Disponible sur <<http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/stabilite.pdf>>.

(25) **IRISH MEDICINES BOARD.** Guide to Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperature Conditions for Medicinal Products and Active Substances, Octobre 2011. Disponible sur <<http://www.ipqpubs.com/wp-content/uploads/2011/10/IMBTransport-Guidance.pdf>>

(26) **AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE.** Bonnes Pratiques de Fabrication. *Bulletin Officiel N°2014/1 Bis [en ligne]*, Mars 2014. Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140001_0001_p000.pdf>

(27) **US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 21 CFR Part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. *Code of Federal Regulation[en ligne]*, April 2014, Titre 21 Volume 4. Disponible sur <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1>>.

(28) **US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 21 CFR Part 210: Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing Processing, Packaging and Holding of Drugs; General. *Code of Federal Regulation[en ligne]*, April 2014, Titre 21 Volume 4. Disponible sur <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=210&showFR=1>>.

(29) **US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**. 21 CFR Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures. *Code of Federal Regulation[en ligne]*, April 2014, Titre 21 Volume 4. Disponible sur : <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1>>.

(30) **SANOFI, SITE DE COMPIEGNE**. Site Validation Master Plan Général, 2014.

(31) **METROPACK**. NF H 00-060, ASTM D4169, ISO 4180, Norme ISTA. Disponible sur <<http://www.metropack.fr/definition/nf-h-00-060-astm-d4169-iso-4180-norme-ista/>>.

(32) **INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION**. ISO 11607-1:2006 - Emballages Des Dispositifs Médicaux Stérilisés Au Stade Terminal - Partie 1: Exigences Relatives Aux Matériaux Aux Systèmes de Barrière Stérile et Aux Systèmes D'emballage [en ligne], 2009, Ed. 1, 26p. Disponible sur <http://www.iso.org/iso/fr/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=38712>.

(33) **ASTM INTERNATIONAL**. ASTM D4169 : 'Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems' - Significance and Use & Scope, 2014.

(34) **INTERNATIONAL SAFE TRANSIT ASSOCIATION**. ISTA protocols. Disponible sur <<http://www.ista.org/pages/procedures/ista-protocols.php>>.

(35) **INTERNATIONAL SAFE TRANSIT ASSOCIATION**. ISTA 3A: 'Packaged-Products for Parcel Delivery System Shipment 70kg (150 Lb) or Less, 2008, 28p. Disponible sur <<http://www.ista.org/forms/3Aoverview.pdf>>.

(36) **INTERNATIONAL SAFE TRANSIT ASSOCIATION**. ISTA 3E: Unitized Loads of Same Product, 2009, 13p. Disponible sur <<http://www.ista.org/forms/3Eoverview.pdf>>.

(37) **INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION**. ISO 4180: 2009 - Emballages -- Emballages D'expédition Complets et Pleins - Règles Générales Pour L'établissement de Programmes D'essais de Performance, Ed.1. Disponible sur <http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=46598>.

(38)) **INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION.ISO 2233: 2000** - Emballages - Emballages D'expédition Complètes et Pleines et Charges Unitaires - Conditionnement En Vue Des Essais. Disponible sur <http://www.iso.org/iso/fr/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=32409>.

(39) **INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION.ISO 2248: 1985** - Emballages - Emballages D'expédition Complètes et Pleines - Essai de Choc Vertical Par Chute Libre. Disponible sur<http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=7062>.

(40) **INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION.ISO 12048: 1994** - Emballages - Emballages D'expédition Complètes et Pleines - Essais de Compression et de Gerbage À L'aide D'une Machine D'essai de Compression. Disponible sur <http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20810>.

(41) **INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION.ISO 13355: 2001** - Emballages - Emballages D'expédition Complètes et Pleines et Charges Unitaires - Essais de Vibration Verticale Aléatoire. Disponible sur <http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=35211>.

(42) **LABORATOIRE NATIONAL DE METROLOGIE ET D'ESSAIS**. Rapport d'Essai – Document interne et demandé par Sanofi Winthrop Industrie, site de Compiègne, 2014.

(43) **SANOFI AVENTIS, PACKAGE DEVELOPMENT**. Shipping Qualification Program Overview, Version 01, 7 Septembre 2010 (document interne Sanofi).

Vu, le Président du jury,

Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de thèse,

Hélène GAUTIER

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : ROUX – Julie, Virginie, Marie

Titre de la thèse : BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION : DE LA MISE EN PLACE DU TRANSPORT DIRIGE A LA VALIDATION DE TRANSPORT

Résumé de la thèse :

La distribution pharmaceutique est une étape clé dans la chaîne de vie du médicament : aujourd'hui le réseau de distribution devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants et de nombreuses interfaces.

C'est dans ce contexte que les nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution sont parues. Une attention particulière s'est portée vers les conditions de transport des produits pharmaceutiques avec la mise en place d'un transport dirigé.

La maîtrise de la distribution et du transport passe par la validation de transport, qui peut être de deux natures différentes : selon une approche traditionnelle ou selon une approche basée sur la simulation à la fois mécanique et thermique.

Cette thèse traite, dans les deux premières parties, des nouvelles Bonnes Pratiques de Distribution et de leur mise en place tandis que les deux dernières parties abordent la validation de transport.

MOTS CLÉS (6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)

DISTRIBUTION PHARMACEUTIQUE, BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION, TRANSPORT DIRIGE, VALIDATION DE TRANSPORT.

JURY

PRÉSIDENT :

Mr Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités en Pharmacie Galénique et Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Pascale BASSINO, Pharmacien – Responsable Assurance Qualité Produit
SANOFI – 56, route de Choisy au Bac – 60205 COMPIEGNE

Mme Réjane TROUDET, Pharmacien

INSERM U955 – Equipe 15 Psychiatrie Translationnelle – Institut Mondor
Recherche Biomédicale – 8, rue du Général Sarrail – 94010 CRETEIL CEDEX

Adresse de l'auteur : 6, impasse de la Hittièrre – La Salle – 44470 CARQUEFOU