

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 29 avril 2016
Par Marine COCHEZ**

**Maitrise de la température lors du transport
des médicaments à usage humain : exigences
réglementaires et enjeux industriels.**

Membres du jury :

Président :

Madame le Professeur Anne GAYOT
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) :

Monsieur Thomas PRUVOT
Pharmacien Spécialiste Qualité - Bayer HealthCare Pharmaceuticals – Loos

Monsieur Paul EQUIPART

Pharmacien Responsable – Laboratoires Pharmaceutiques Rodael – Bierne



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique

M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

Remerciements

A mon président de jury et conseiller de thèse, Madame le Professeur Anne Gayot, merci pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre implication, que ce soit dans le cadre de cette thèse ou tout au long de mon parcours universitaire – et notamment au cours du Master de Pharmacie Galénique Industrielle. Merci pour la passion que vous mettez dans la transmission de votre savoir, et pour votre dévouement envers notre profession.

A Monsieur Thomas Pruvot, merci de m'avoir permis de découvrir ce passionnant domaine qu'est le transport pharmaceutique. Merci de m'avoir suivie tout au long de ce projet, merci pour tes conseils judicieux et pour l'accueil chaleureux reçu lors de mon stage. Merci pour ta disponibilité et ta confiance.

A Monsieur Paul Equipart, merci d'avoir accepté de siéger parmi les membres de mon jury. Je vous remercie tout particulièrement de la chance que vous m'avez donnée de faire mes preuves au sein de votre laboratoire. Un grand merci aussi pour votre ouverture d'esprit et pour le plaisir que vous avez à transmettre vos connaissances au quotidien.

A toute l'équipe des Affaires Pharmaceutiques de Bayer HealthCare, un immense merci pour votre accueil lors de mon stage de fin d'études. Cette expérience auprès de vous sera la base de mon parcours professionnel, et reste dans ma mémoire l'une des plus riches expériences que j'ai vécues, tant sur le plan professionnel qu'humain. Je ne vous oublie pas.

A mes précieuses amies et amis, merci pour votre présence et votre soutien pendant ces longues années d'études. Un immense merci pour tous ces merveilleux moments partagés, qui ont rendu ces années inoubliables malgré les difficultés rencontrées. Merci surtout d'être encore là, à présent que se clôt ce chapitre commencé ensemble. Je sais qu'il nous reste encore de nombreuses pages à écrire... A mon Fillot, aussi : je te souhaite une route tout aussi belle que la mienne.

A ma famille, enfin et surtout, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

Table des matières

Table des matières

Remerciements	6
Table des matières	7
Introduction	8
Chapitre 1. Définitions et contexte réglementaire.....	9
I.1. Définitions.....	9
I.2. Contexte réglementaire	13
I.3. Organisation du transport.....	16
I.3.1. Distributeur en gros :	16
I.3.2. Transporteur :	18
I.3.3. Dépositaire	21
I.3.4. Destinataire	22
Chapitre 2. Méthodes de maîtrise de température du médicament pendant le transport.....	23
II.1. Utilisation d’emballages isothermes ou réfrigérants	23
II.2. Transport sous température dirigée	27
II.3. Analyse de risque du transport	28
Chapitre 3. Analyse de risque du transport des médicaments à usage humain à destination de la France	31
III.1. Définition des conditions de transport	31
III.2 Documentation du projet.....	32
III.3. Définition des voies de transport empruntées	33
III.3.1. Transport routier.....	33
III.3.2. Transport maritime et aérien	35
III.3.3. Estimation de la répartition d’utilisation des routes.....	36
III.4. Analyse de criticité des routes de transport.....	36
III.4.1. Facteurs de criticité	36
III.4.2. Attribution d’une classe de criticité	39
III.5. Gestion des risques.....	40
III.5.1. Sélection des commandes par le service client	42
III.5.2. Préparation de la commande par le dépositaire.....	43
III.5.3. Information des destinataires	43
III.6. Analyse des résultats	43
III.7. Analyse critique du projet réalisé.....	45
Conclusion :.....	49
Abréviations	51
Bibliographie.....	52
Annexes.....	62
Calcul du MKT.....	62

Introduction

Si la fabrication des médicaments à usage humain est un processus complexe encadré par des exigences strictes, leur distribution est également une opération délicate. A tort, la distribution en gros est souvent considérée comme une activité spécifique aux grossistes – répartiteurs. Ce point de vue ne prend cependant en compte que la partie aval de la distribution, qui commence en réalité dès la sortie d'usine, et fait se succéder de nombreux acteurs. Souvent étudiée d'un point de vue logistique, en termes de rupture d'approvisionnement ou de sécurité vis-à-vis de la falsification, la distribution a également un impact sur la qualité du médicament, impact trop peu fréquemment évalué et maîtrisé.

Le transport est un des éléments de la distribution. Il peut exposer le médicament à des conditions difficilement contrôlables, telles que des variations de température ou d'humidité, l'exposition à la lumière, les chocs dus à la manutention, qui peuvent présenter des risques pour la qualité et/ou l'intégrité du médicament. Initialement moins encadré que la fabrication, le transport des médicaments est aujourd'hui soumis à de nouvelles obligations au sein des réglementations nationales et internationales, afin de garantir la qualité des médicaments jusqu'à leur livraison au destinataire final.

Devant l'évolution de ces exigences réglementaires, les laboratoires pharmaceutiques sont aujourd'hui amenés à intégrer à leur système d'assurance qualité la maîtrise des risques associés au transport, notamment concernant les conditions de température auxquelles sont exposés les médicaments à usage humain.

Cette thèse, après avoir présenté les principales évolutions réglementaires ciblant la maîtrise de température lors du transport, définira l'organisation générale du transport des médicaments à usage humain. Elle exposera ensuite les méthodes permettant de maîtriser la température lors de ce transport. L'une de ces méthodes sera ensuite illustrée par un exemple d'application réalisé par le laboratoire pharmaceutique Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Chapitre 1. Définitions et contexte réglementaire

Avant d'étudier l'influence de la température sur la qualité des médicaments à usage humain lors transport, il faut tout d'abord rappeler les principales définitions applicables ainsi que le contexte réglementaire encadrant le transport, et présenter les acteurs impliqués.

I.1. Définitions

5M : technique couramment utilisée pour structurer la gestion du risque en organisant les données et en facilitant la prise de décision. Elle est également appelée diagramme d'Ishikawa, diagramme en arête de poisson ou schéma de cause à effets. Elle passe en revue les familles de facteurs pouvant influencer sur un processus : la Main d'œuvre, le Matériel, la Matière, le Milieu et la Méthode. ^[1]

AMDEC : méthode d'analyse de risque signifiant « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité ». Elle évalue la criticité d'une défaillance en fonction de sa probabilité de survenue, de sa gravité et de sa détectabilité. ^[1]

Arbre des défaillances : méthode d'analyse de risque qui évalue une par une les défaillances d'un système, et identifie les cascades de causes. Elle permet de déterminer, à partir d'un événement redouté défini a priori, les enchaînements ou combinaisons d'évènements pouvant finalement conduire à cet événement. ^[1]

Centrale d'achat pharmaceutique : « entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou [de structures de regroupement à l'achat], à l'achat et au stockage des médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine ». ^[2]

Charge test : produit utilisé lors de la qualification d'un emballage isotherme ou réfrigérant. La charge est placée dans le volume utile de l'emballage à qualifier afin de simuler un produit à transporter. [3]

Dépositaire : « entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs [...] ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la Pharmacopée [...] ou produits officinaux divisés [...], au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état ». [2]

Distribution en gros : « 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 [...]. Toute personne agissant en qualité de distributeur en gros doit être titulaire d'une autorisation de distribution en gros ». [4]

Eutectique : un eutectique est un mélange de deux substances dont le point de fusion est caractéristique du mélange, et inférieur ou égal aux points de fusion de chacun des constituants. Son rôle est d'absorber l'énergie thermique échangée entre l'intérieur et l'extérieur d'un contenant. Le choix de l'eutectique est fonction de la température que l'on veut maintenir. [5]

Exploitant : « entreprise ou organisme se livrant [...] aux opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [...] soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre [...] ». [2]

Fabricant : « entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication de médicaments, produits ou objets [pharmaceutiques]. La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération

des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques [de fabrication] ». [2]

Grossiste-répartiteur : « entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état ». [2]

HUB : Plateforme de correspondance. Il s'agit de la ou des plaques tournantes centrales d'un réseau de transport, qui assurent par leur concentration un maximum de correspondances et permettent aux produits transportés d'être transférés d'un véhicule à un autre. [6]

Importateur : « entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments, produits ou objets [pharmaceutiques] en provenance d'Etats non membres de la Communauté européenne [...] ou d'autres Etats membres de la Communauté [...] lorsque les médicaments, produits ou objets ont été fabriqués par un établissement pharmaceutique ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché [...] ». [2]

Incoterms : Contraction de « *International commercial terms* ». « Ensemble de termes définissant la responsabilité du transporteur dans le contrat de transport ». Ils définissent de manière harmonisée, par un sigle unique international, les termes commerciaux spécifiant le transfert de responsabilité et la répartition des frais entre l'acheteur et le vendeur d'une marchandise. [7] [8]

Médicament : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». [9]

MKT (Mean Kinetic Temperature) : la Température Cinétique Moyenne est la température calculée qui simule les effets de dégradations individuelles des

variations de température mesurées sur une période de temps. Elle exprime le stress thermique cumulé connu par un produit à des températures variables. ^[10]

Plan de transport : il définit la façon d'acheminer des produits d'un point A à un point B, en prenant en compte les ressources humaines et matérielles disponibles de l'entreprise ^[11]. Il identifie notamment les trajets empruntés, en incluant les HUBs et/ou les ruptures de charge.

Risk Ranking and filtering : « Classement et filtration des risques ». C'est un outil méthodologique d'analyse de risque permettant d'estimer un risque et de le prioriser. ^[1]

Rupture de charge : étape du transport pendant laquelle des produits transportés par un premier véhicule sont transférés dans un second véhicule, immédiatement ou après une période de transit. ^[12]

Structure de Regroupement à l'Achat : structure réalisant « l'achat, d'ordre et pour le compte de ses associés, membres ou adhérents pharmaciens titulaires d'officine ou sociétés exploitant une officine, de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie. Cette structure peut se livrer à la même activité pour les marchandises autres que des médicaments [vendues en officine] ». ^[13]

Transport primaire : transport d'un ou plusieurs produits à partir du site fabricant jusqu'au site de stockage intermédiaire.

Transport secondaire : transport d'un ou plusieurs produits à partir du site de stockage intermédiaire jusqu'au destinataire final, quel que soit le type de transport utilisé.

Transport sous température dirigée : transport effectué dans des véhicules isothermes, réfrigérants, frigorifiques ou éventuellement calorifiques, répondant aux normes et définitions des engins spéciaux pour le transport des denrées altérables ou non stables à température ambiante. ^[14]

I.2. Contexte réglementaire

Si le transport des médicaments à usage humain était auparavant mentionné dans la réglementation pharmaceutique – notamment au sein des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) – la nécessité de maîtriser des conditions de transport apparaît réellement au sein des premières Bonnes pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain (BPDG) européennes, publiées en 1994 et transposées en droit français par l'arrêté du 30 juin 2000 (BO 2000/9 bis) ^[15]^[16].

Ces bonnes pratiques établissent les principes et exigences régissant la distribution en gros de médicaments à usage humain, notamment en ce qui concerne le personnel, la documentation, les locaux et le matériel, les opérations de fourniture (chapitre incluant le transport), les retours, les auto-inspections et l'information aux autorités.

Ainsi, elles précisent : « *un système d'assurance de la qualité approprié à la distribution en gros des produits pharmaceutiques doit garantir que [...] les conditions de conservation sont respectées à tout moment, y compris au cours du transport.*

Les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité de telle manière que [...] des mesures de protection soient mises en œuvre contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc. [...]. Des équipements spéciaux appropriés doivent être utilisés pour le transport des produits pharmaceutiques dont le stockage exige des conditions particulières de conservation. »

Cependant, si des exigences sont émises concernant le maintien des conditions de conservation pendant le transport et la mise en place de mesures de protection contre les facteurs environnementaux cités, permettant de préserver la qualité du produit, elles ne précisent pas les moyens techniques à mettre en œuvre. Seule la dernière phrase prévoit l'utilisation d'équipements particuliers, mais uniquement pour les produits nécessitant des conditions de conservation spécifiques, par exemple les médicaments thermosensibles. C'est une obligation de résultats et non de moyens.

L'évolution des BPDG européennes en 2013, transposées en droit français par la décision du 20 février 2014 (BO 2014/9 bis) ^[17] ^[18] ^[19] intègre en plus des chapitres précédents les chapitres « gestion qualité », « activités externalisées », « transport » et « dispositions relatives aux courtiers ». Le chapitre concernant la transmission d'informations aux autorités est quant à lui intégré au fil du texte et ne fait plus l'objet d'un chapitre particulier.

Le nouveau chapitre consacré au transport (chapitre 9) définit plus précisément les obligations et responsabilités des distributeurs en gros, et expose les méthodes générales pour la maîtrise des conditions de transport. Il précise notamment :

« Il incombe au distributeur en gros de protéger les médicaments contre la casse, l'altération ou le vol, et de garantir que les conditions de température sont maintenues dans des limites acceptables pendant le transport. Indépendamment du mode de transport, le distributeur en gros doit prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité. Une approche basée sur le risque doit être suivie lorsqu'il s'agit de planifier le transport. »

« Une évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison doit être réalisée afin de déterminer les points nécessitant une maîtrise de la température. »

« Les médicaments doivent être transportés dans des conteneurs n'ayant aucune incidence négative sur la qualité des médicaments et offrant une protection adéquate contre toute influence extérieure, y compris la contamination. »

« Pour les médicaments thermosensibles, un équipement qualifié (sous la forme, par exemple, d'un conditionnement thermique, de conteneur ou de véhicule à température dirigée) doit être utilisé pour garantir des conditions de transport correctes entre le fabricant, le distributeur en gros et le client. »

« Les processus de livraison des produits sensibles et de contrôle des variations de température saisonnière doivent être détaillés dans une procédure écrite. »

Ces nouvelles lignes directrices spécifient le respect des conditions de transport, qui ne sont pas obligatoirement les mêmes que les conditions de conservation. Elles

sont citées comme « limites acceptables » : cela implique de s'appuyer sur des études de stabilité appropriées, permettant de prouver que les conditions de stockage et de transport n'auront pas d'impact sur la qualité ni sur l'intégrité du produit. Les mesures de protection sont à nouveau mentionnées mais sont complétées par un moyen technique d'application : l'utilisation de conteneurs étudiés pour protéger le produit de toute dégradation liée à l'environnement extérieur. L'utilisation de certains types de moyens de transport est de ce fait exclue (camions bâchés par exemple). La distinction est maintenue entre les médicaments à conserver à température ambiante et les médicaments thermosensibles, avec l'utilisation pour ces derniers d'équipements non seulement appropriés mais qualifiés.

Cependant, pour l'ensemble des produits, une approche basée sur le risque doit en plus être réalisée pour planifier le transport, identifiant les points critiques nécessitant la maîtrise de la température. Ces éléments doivent être formalisés à l'écrit au sein du système de documentation du distributeur en gros.

Plus récemment, la révision de l'annexe 15 du guide BPF Européennes – publiée le 30/03/2015 et applicable depuis le 01/10/2015 – concernant les opérations de Qualification / Validation, intègre également un nouveau paragraphe « *Vérification du transport* » [20].

Il y est précisé que les conditions de conservation sont définies dans l'Autorisation de Mise sur le Marché, l'étiquetage en vigueur, les spécifications du produit ou justifiées par le fabricant. Quelles que soient les conditions définies, les routes de transport doivent être clairement définies et tous les facteurs variables doivent être évalués au sein d'une analyse de risque. Ainsi, les variations dues aux saisons, les délais de transport, les pannes des équipements doivent notamment être pris en compte dans la maîtrise du transport. Enfin, il y est exigé que toute condition environnementale critique pour le produit soit continuellement suivie et enregistrée, sauf en cas de justification contraire.

De fait, le transport a été intégré dans le système d'assurance qualité. Ceci a facilité la maîtrise des conditions de transport, avec notamment l'utilisation d'équipements spécifiques pour le transport des médicaments thermosensibles. Cette maîtrise s'intègre aujourd'hui dans une démarche globale d'analyse de risque, évaluant pour l'ensemble des médicaments transportés les points critiques à contrôler pendant le

transport et les impacts des variations des conditions auxquelles sont exposés les médicaments.

I.3. Organisation du transport

La complexité du transport est due essentiellement au nombre d'acteurs impliqués, certains étant soumis à la réglementation pharmaceutique, d'autre à la réglementation encadrant le transport (Code des Transports, Code du Commerce...). Les enjeux et obligations ne sont donc pas les mêmes pour l'ensemble des parties prenantes, créant ainsi une disparité significative dans les conditions de réalisation, en fonction des acteurs impliqués et des clauses définies. L'enjeu majeur pour les laboratoires pharmaceutiques engageant leur responsabilité est donc de définir de façon précise et exhaustive les rôles et responsabilités de chacun, au sein d'un contrat passé avec les acteurs impliqués.

De manière générale, les acteurs impliqués dans le transport sont de 4 types :

- Distributeur en gros
- Transporteur
- Dépositaire
- Destinataire final

Le parcours du médicament est susceptible de croiser un ou plusieurs acteurs de chaque catégorie ; ceux-ci sont présentés ci-après, l'ordre suivant le parcours des médicaments transportés.

I.3.1. Distributeur en gros :

Le distributeur en gros est un établissement pharmaceutique réalisant « *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* » ^[4]. Ce terme englobe, le cas échéant : le fabricant, le dépositaire, l'importateur, l'exploitant, le grossiste-répartiteur ou le groupement d'achat (Centrale d'Achat Pharmaceutique ou Structure de Regroupement à l'Achat) du médicament distribué. Ses responsabilités sont définies au sein du guide des BPDG, rendues opposables par le Code de la Santé Publique (CSP). ^[21]

Dans le cas où le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament délègue certaines de ces activités à un autre laboratoire pharmaceutique (par exemple, en cas de sous-traitance de la fabrication), les responsabilités de chacun des acteurs – y compris concernant la distribution en gros – sont définies au sein d'un contrat écrit.

Le distributeur en gros doit « être titulaire d'une autorisation de distribution en gros »^[4], « précisant le lieu pour lequel elle est valable »^[22] délivrée par l'Union Européenne (UE) ou par l'autorité compétente d'un état membre, et enregistrée dans la banque de données de l'UE^[23] (EudraGMDP). Dans le cas d'une importation de médicaments provenant d'un pays tiers aux fins d'une mise sur le marché de l'UE, le distributeur en gros doit également posséder une autorisation d'importation. En France, tout distributeur en gros est susceptible d'être inspecté par l'ANSM ou les ARS.

C'est lui qui détient la responsabilité pharmaceutique concernant le transport du produit : cette activité est placée sous contrôle d'un pharmacien responsable, qui engage sa responsabilité civile, pénale mais aussi disciplinaire auprès de l'Ordre des pharmaciens. Il lui incombe de « protéger les médicaments contre la casse, l'altération ou le vol, et de garantir que les conditions de température sont maintenues dans des limites acceptables pendant le transport ». Il doit également « prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité »^[24] ^[25] ou, le cas échéant, évaluer les impacts et prévenir les risques d'une éventuelle excursion.

Parmi les distributeurs en gros, les grossistes – répartiteurs ont un statut particulier car ils ont en plus une obligation de service public^[26] ^[27] qui leur impose de couvrir l'intégralité du territoire de répartition déclaré avec un délai de livraison de 24h, ajoutant un challenge supplémentaire pour la réalisation de la distribution des médicaments à usage humain.

I.3.2. Transporteur :

Le transporteur est un établissement auquel le distributeur en gros confie l'activité de transport. Certains transporteurs sont spécialisés dans le transport des produits de santé, quand d'autres sont généralistes.

Ils peuvent être certifiés (par exemple, label Certipharm).^[28] Ils ne sont pas directement soumis aux réglementations pharmaceutiques, mais des réglementations spécifiques encadrent le transport (notamment en France le Code des Transports et le Code du Commerce). L'exercice de la profession est soumis à l'obtention d'une Attestation de Capacité.^[29] Le Code des Transport définit comme Commissionnaires de transport « *les personnes qui organisent et font exécuter, sous leur responsabilité et en leur propre nom, un transport de marchandises selon les modes de leur choix pour le compte d'un commettant* » et comme Auxiliaires de transport « *les personnes qui concourent à l'opération de transport sans toutefois l'exécuter, ni fournir les moyens d'exécution, les courtiers de transport mentionnés aux articles L. 131-1 et L. 131-3 du code de commerce, ainsi que les courtiers en affrètement aérien* ». ^[30] Leurs responsabilités ainsi que celles du transporteur proprement dit sont présentées dans le code des transports ^[31] et le code du commerce ^[32] et spécifiées selon les modes de transport (ferroviaire, routier, fluvial, maritime, aérien) dans les chapitres correspondants. ^{[33] [34] [35] [36] [37]}

Les transporteurs peuvent faire appel à une entreprise sous-traitante pour la réalisation de la prestation de transport ^{[38] [39]} ; la pratique de la sous-traitance en chaîne est d'ailleurs l'une des difficultés liées au transport, car elle entraîne un manque de visibilité pour les laboratoires pharmaceutiques donneurs d'ordre.

Dans le cadre du transport des médicaments à usage humain, « *les transporteurs doivent être informés par le distributeur en gros des conditions de transport applicables au colis à expédier* ». ^[40] Ils sont alors tenus de respecter les réglementations pharmaceutiques (notamment le Code de la Santé Publique et les BPDG) : cette obligation doit être formalisée au sein du contrat / cahier des charges établi entre le laboratoire pharmaceutique distributeur en gros et le transporteur (ou le commissionnaire au transport). ^[41]

Le distributeur en gros doit s'assurer au préalable que le transporteur à qui il confie des médicaments possède les moyens techniques pour répondre à ces exigences :

un système d'assurance qualité doit être mis en place selon les lignes directrices des BPDG.

Le transport des médicaments peut-être réalisé par différents modes : transports ferroviaires, routiers, fluviaux, maritimes et aériens. Il peut également être multimodal (combinaison de plusieurs modes différents).

Dans l'UE, l'importance des différents modes de transport de marchandise (routier, ferroviaire, fluvial, par pipelines, maritime et aérien) a été évaluée entre 1995 et 2012 (Figure 1).

FREIGHT TRANSPORT

MODAL SPLIT

	(%)					
	ROAD	RAIL	INLAND WATERWAYS	PIPE-LINES	SEA	AIR
1995	42.0	12.6	4.0	3.7	37.6	0.1
1998	42.7	11.9	4.0	3.8	37.5	0.1
1999	43.4	11.4	3.8	3.7	37.7	0.1
2000	43.3	11.5	3.8	3.6	37.7	0.1
2001	43.9	10.9	3.7	3.8	37.7	0.1
2002	44.5	10.6	3.7	3.6	37.6	0.1
2003	44.5	10.7	3.4	3.6	37.8	0.1
2004	45.1	10.8	3.5	3.4	37.0	0.1
2005	45.4	10.5	3.5	3.5	37.1	0.1
2006	45.4	10.7	3.4	3.3	37.1	0.1
2007	45.8	10.8	3.5	3.1	36.7	0.1
2008	45.9	10.8	3.5	3.1	36.6	0.1
2009	46.4	9.9	3.6	3.3	36.7	0.1
2010	45.7	10.2	4.0	3.2	36.9	0.1
2011	45.4	11.0	3.7	3.1	36.8	0.1
2012	44.9	10.8	4.0	3.0	37.2	0.1

Notes: Air and Sea: only domestic and intra-EU-28 transport; provisional estimates.
Road: national and international haulage by vehicles registered in the EU-28.

Figure 1. Importance des différents modes de transport de marchandise dans l'UE [42]

Le transport routier est majoritaire. C'est le mode de transport le plus facilement modulable de par la multiplicité des infrastructures existantes et des territoires desservis.

Il existe différents types de transports routiers employés pour la distribution des médicaments à usage humain, sélectionnées en fonction du volume de produits et du délai d'acheminement : ^[43]

- le transport de type Coursier concerne la distribution des produits dans des situations d'urgence. Il peut être sollicité 24h sur 24 et 7 jours sur 7. Le colis est chargé à un point A (site de stockage des produits) et délivré à un point B (destinataire des produits) sans rupture de charge.
- le transport de type Expressiste concerne la distribution de commandes de petite taille. La commande est chargée à un point A (site de stockage des produits), passe éventuellement par un ou plusieurs HUB(s), puis est délivrée à un point B (destinataire des produits). Le délai de livraison est en général fixé à J+1 avant 12 ou 13h.
- le transport de type Messagerie concerne des commandes de taille moyenne. La commande est chargée à un point A (site de stockage des produits), passe éventuellement par un ou plusieurs HUB(s), puis est délivrée à un point B (destinataire des produits). Les délais sont en général de l'ordre de J+2.
- le transport de type Affrètement concerne le transport direct d'un camion complet. La commande est chargée à un point A (site de stockage des produits) et délivrée à un point B (destinataire des produits). Le transport peut ne concerner qu'une partie d'un lot : le camion passe alors par plusieurs points de chargement et/ou de livraison, afin d'optimiser son chargement.

Les autres modes de transport présentent cependant chacun des spécificités pouvant s'adapter aux différentes situations : ^[43]

- Le transport ferroviaire est plus économique et plus respectueux de l'environnement, mais moins flexible que le transport routier. La marchandise peut être transportée en vrac, en conteneurs, en silo, en citerne etc. et potentiellement sous température dirigée ; le transport peut s'effectuer en train complet (si l'expéditeur et le destinataire possèdent des installations terminales propres, embranchées sur le réseau ferré) ou en wagons isolés

(dans ce cas, le transport n'est pas continu, et les arrêts en gare de triage allongent la durée du transport).

- Le transport fluvial est peu coûteux et peut prendre en charge d'importants volumes. C'est cependant un transport lent, et les voies navigables restent limitées (notamment en France).
- Le transport maritime est le mode le plus économique pour des transports massifiés et de longue distance. La marchandise peut être transportée en vrac, en citernes, en conteneurs (y compris des conteneurs isothermes ou réfrigérants). L'offre peut être à la demande ou sur des lignes régulières.
- Le transport aérien peut transporter des volumes importants de manière rapide et sécurisée ; il est en général utilisé pour transporter des produits de grande valeur ; il peut être effectué dans des appareils mixtes (transport de passagers pouvant accueillir du fret en soute) ou dans des appareils tout cargo (aménagé pour le transport de marchandises uniquement). Des compartiments au sein des soutes peuvent être aménagés pour assurer une régulation de température (compartiment à température dirigée).

I.3.3. Dépositaire

Le dépositaire est une entreprise mandatée par le distributeur en gros ou par le destinataire pour le stockage d'un produit. Sa mission est d'organiser la liaison entre les différents transporteurs et d'assurer ainsi la continuité du transport, ainsi que toutes les opérations administratives connexes s'y rapportant.

Dans le cas où le médicament transporté passe par un dépositaire, le transport en amont du dépositaire (distributeur en gros vers dépositaire) est appelé transport primaire, et le transport en aval (dépositaire vers destinataire) est appelé transport secondaire. Il est à préciser que dans ce cas, les transports primaire et secondaire doivent tous deux être maîtrisés, notamment concernant les risques liés à la température. La responsabilité en incombe, suivant le contrat défini, à l'une ou l'autre des parties (distributeur en gros, dépositaire, transporteur...).

I.3.4. Destinataire

Le destinataire final du produit doit être « *autorisé ou habilité à délivrer des médicaments au public* » ou, dans le cas d'un investigateur « *habilité à les expérimenter sur l'homme* »^[44]. C'est au distributeur en gros de s'assurer du statut de la personne physique ou morale qu'il approvisionne : il doit détenir les preuves que le destinataire est autorisé à recevoir les produits. Il doit également être vigilant concernant les ventes inhabituelles, pouvant être le signe d'un détournement ou d'un mésusage.

Le destinataire s'assure quant à lui de la conformité de la réception, et transmet le cas échéant les informations nécessaires au distributeur en gros (notamment en cas de réclamation ou de retour).

Chapitre 2. Méthodes de maîtrise de température du médicament pendant le transport

La maîtrise de température lors du transport des produits thermosensibles fait aujourd'hui partie intégrante du système qualité des distributeurs en gros de médicaments à usage humain. Comme définies dans les BPDG, les solutions principalement mise en place par les laboratoires pharmaceutiques consistent en l'utilisation d'équipements spécifiques qualifiés : emballage isotherme ou réfrigérant (avec eutectique), ou transport réalisé sous température dirigée, avec enregistrement des températures pendant le trajet. Cependant, si ces solutions sont adaptées aux médicaments thermosensibles au regard des petits volumes qu'ils représentent, elles peuvent être difficiles à mettre en œuvre pour l'ensemble des médicaments transportés. Les mesures permettant de garantir la maîtrise des conditions de transport pour l'ensemble des médicaments doivent donc être repensées et adaptées. En effet, les BPDG ^[45] expliquent que : « *La sélection du conteneur et de la méthode d'emballage doit être réalisée en fonction des exigences de stockage et de transport des médicaments, de l'espace requis pour la quantité de médicaments, des pics anticipés de température extérieure, de la durée maximale estimée de transport y compris le stockage de transit à la douane, de l'état de qualification du conditionnement et de validation des conditions d'expédition* ».

Aujourd'hui, afin de prendre l'ensemble des paramètres en compte, la réglementation préconise une approche différente, basée sur l'analyse de risque du transport. Une analyse de criticité suffisante des paramètres influant sur le produit pendant le transport et un nombre défini de contrôles axés sur les routes les plus critiques permettrait alors de valider les conditions de transport, et pourrait donc exempter le laboratoire de la mise en place d'équipements spécifiques pour les routes ne le nécessitant pas.

II.1. Utilisation d'emballages isothermes ou réfrigérants

Le transport des médicaments thermosensibles s'effectue fréquemment dans des emballages isothermes ou réfrigérants avec eutectiques, permettant de maintenir les produits dans une plage de température spécifiée.

Cependant, avant toute utilisation d'un tel emballage, il est nécessaire de s'assurer que les résultats recherchés sont systématiquement obtenus en cours d'utilisation. En effet, les BPDG ^[46] indiquent que « *Tous les équipements qui ont une incidence sur le stockage et la distribution des médicaments doivent être conçus, installés et entretenus de manière à convenir à l'usage auquel ils sont destinés.* »

Pour évaluer cela, une qualification des performances thermiques doit être réalisée. La norme française décrivant cette qualification est la norme NF S99-700.

Selon cette norme, « *la qualification d'un Emballage consiste à vérifier que pour des conditions de mise en œuvre (configuration de l'emballage, charge transportée, etc.), de température de l'ambiance et de durée définie, un emballage permet de maintenir la température des produits transportés dans un intervalle de température spécifié* ». ^[3]

Pour réaliser cette qualification, l'emballage est placé dans une enceinte thermostatique mimant les conditions extérieures. Les enceintes utilisées pour la qualification doivent elles-aussi être caractérisées : des normes européennes (normes EN 60068, découpées en trois familles EN 60068-1, 60068-2 et 60068-3) ainsi qu'un fascicule de documentation français (FD X15-140, anciennement NF X15-140) guident les utilisateurs dans les étapes de caractérisation nécessaires.

Les étapes clés du processus y sont notamment décrites : identifier les paramètres d'intérêt, définir leur mode de calcul, déterminer les tolérances et limites d'acceptation, définir la méthode de vérification (notamment l'emplacement des capteurs), effectuer les mesures et évaluer la conformité. L'enceinte climatique, si elle est conforme, peut ensuite être utilisée pour la qualification de l'emballage. ^[47]

La norme NF S99-700 présente deux méthodes de qualification : une méthode standard, applicable en l'absence de spécification particulière (emballage unitaire transporté en Europe pour une durée maximale de 96h), et une méthode spécifique, qui autorise des adaptations à des conditions particulières. Ceci peut concerner une modification de la température de conservation, de la charge-test, des températures de pré-conditionnement, du schéma de chargement, de la température de préparation ou du profil de température utilisé.

La qualification consiste à mesurer la température de charges-test spécifiques, à l'aide de capteurs de température placés sur leur conditionnement primaire. L'emplacement et le nombre de charges-test au sein de l'emballage doivent

permettre de déterminer les positions ayant la plus forte probabilité d'être exposées aux températures maximales et minimales. L'emballage est ensuite placé dans une enceinte climatique permettant de mimer l'environnement extérieur : il est exposé à un profil de température simulant la température ambiante lors du circuit d'expédition. L'évaluation des conditions de température auxquelles est exposé le produit pendant le transport est donc essentielle afin que la qualification soit représentative des conditions réelles. La température prise en compte doit être celle à laquelle est directement soumis l'emballage (ambiance proche du colis) et non la température extérieure. Le profil de température défini doit donc prendre en compte non seulement l'ambiance dans laquelle se trouve l'emballage mais aussi l'organisation logistique (notamment les possibles ruptures de charge) et la saisonnalité. Des profils de température standard prenant en compte ces paramètres ont été définis et sont proposés dans la norme NF S99-700. Cependant, ils ne sont pas applicables pour toutes les qualifications : en cas de qualification spécifique, ces profils standards peuvent ne pas être représentatifs des conditions de transport réelles. Ils doivent alors être spécifiés par l'investigateur de la qualification, d'après une étude des conditions de transport auxquelles est exposé le produit destiné à être expédié dans l'emballage.

Cette méthodologie de qualification ne concerne que la performance thermique, et ne prend pas en compte les autres critères tels que les contraintes mécaniques, les contraintes de rayonnement, la réutilisabilité de l'emballage isotherme etc. Le protocole général de qualification de l'emballage sera donc à adapter en fonction de l'utilisation qui en est faite. Des protocoles spécifiques à la résistance de l'emballage aux contraintes sont par exemple proposés par l'International Safe Transit Association ISTA ^[48] ou par The American Society for Testing and Materials (ASTM).

[49]

Une fois l'emballage qualifié, il faut également s'assurer avant toute utilisation d'y faire figurer clairement l'ensemble informations, tel que décrit par les BPDG ^[45] :
« *Des étiquettes [...] doivent apporter des informations suffisantes sur les exigences en matière de maintenance et de stockage et sur les précautions à prendre pour garantir que les médicaments sont manipulés, en permanence, correctement et en toute sécurité. Les mentions figurant sur les conteneurs doivent permettre l'identification du contenu et de la provenance.* »

Le maintien du produit dans la plage de température spécifiée est assuré soit par simple limitation des échanges thermiques entre le produit et l'extérieur (emballage isotherme), soit à l'aide de dispositifs de compensation des échanges thermiques (emballage réfrigérant).

Les BPDG ^[50] spécifient cependant des précautions à prendre dans ce cas : « *En cas d'utilisation de blocs réfrigérants dans des caisses isothermes, ceux-ci doivent être placés de telle manière que le médicament n'entre pas en contact direct avec eux. Le personnel doit être formé aux procédures d'assemblage des caisses isothermes (configurations saisonnières) et à la réutilisation de blocs réfrigérants. Un système doit être mis en place pour contrôler la réutilisation des blocs réfrigérants de manière à garantir que des blocs partiellement congelés ne soient pas utilisés par erreur. Les blocs congelés et réfrigérés doivent être séparés physiquement de manière adéquate.*

Pour de faibles volumes, il serait possible d'appliquer cette méthode de maîtrise de la température à l'ensemble des produits, et non pas uniquement aux produits thermosensibles. Des emballages spécifiques sont spécialement conçus pour la conservation entre 2 et 25°C, avec notamment l'existence de plaques eutectiques de froid positif, ^[5] ayant une température de fusion positive et permettant de s'affranchir du risque de congélation du produit. La qualification porte alors sur l'intervalle de température spécifié, utilisant la méthode de qualification présentée dans la norme NF S99-700 en adaptant les spécifications voulues. Ce système d'emballage qualifié est donc une des solutions permettant de garantir la maîtrise des conditions de transport, applicable à l'ensemble des produits.

Cependant, si la méthode est applicable à l'ensemble des produits, la question du coût se pose : en effet, cette méthode, adaptée aux produits thermosensibles peut se révéler assez coûteuse pour le transport de l'ensemble des médicaments d'un laboratoire. En effet, la mise en place de ce système pour l'ensemble des produits nécessiterait l'achat d'emballages isothermes soit plus nombreux soit de plus grand volume (le prix moyen d'un seul emballage isotherme de 5L représente 3€). Cette adaptation mobiliserait également les ressources humaines et financières nécessaires à la qualification de chaque emballage (disponibilité d'enceintes thermostatiques, rédaction des protocoles, durée des essais, interprétation des

résultats...) et à la manutention (assemblage des caissons, gestion des plaques eutectiques, formation du personnel...).

II.2. Transport sous température dirigée

La deuxième solution employée par les laboratoires pharmaceutiques pour maîtriser les conditions de température pendant le transport est l'utilisation de véhicules à température dirigée.

Le principe est identique à celui des emballages isothermes : maintenir le produit dans un environnement limitant les échanges thermiques avec l'extérieur, mais l'échelle est différente : l'action ne concerne plus l'emballage direct des produits mais l'environnement dans lequel celui-ci est maintenu.

Les véhicules à température dirigée peuvent être isothermes, réfrigérants, frigorifiques ou éventuellement calorifiques. Ils sont réglementés par l'accord ATP (Accord relatif au transport international de denrées périssables et aux engins spéciaux à utiliser pour ces transports).^[14]

Quelle que soit la méthode utilisée, les prestataires employés par le distributeur en gros doivent au préalable être approuvés par le laboratoire pharmaceutique : pour chaque sous-traitant auquel il fait appel, le donneur d'ordre « *a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes et des lignes directrices des BPDG* ». ^[41]

Le distributeur en gros doit donc vérifier au préalable par un audit du prestataire que celui-ci possède les locaux et équipements adéquats, un système de documentation performant et un personnel formé compétent pour la réalisation de l'opération.

Il s'assure ainsi que la prestation réalisée par le sous-traitant soit conforme aux exigences et que l'intégralité des activités confiées seront maîtrisées.

Il est aussi nécessaire d'évaluer au préalable les risques de panne d'équipement et d'en prévenir les conséquences. Dans le cas d'un transport sous température dirigée, des systèmes d'enregistrement de températures (par exemple, des sondes de température) sont utilisés pour s'assurer que la température demeure bien dans la plage spécifiée pendant toute la durée du transport. Les BPDG précisent que ces équipements de monitoring doivent être « *entretenus et étalonnés à intervalles*

réguliers et au moins une fois par an» et qu'une « cartographie des températures dans des conditions représentatives doit être réalisée en tenant compte des variations saisonnières ». [40] [50]

Cette cartographie doit être réalisée au minimum pour un véhicule représentatif de chaque type de véhicule utilisé [10] dans les conditions extrêmes (charge maximale et minimale, température extérieure extrême, simulation de porte ouverte, de panne...) afin de déterminer où placer le système d'enregistrement de température et de vérifier que la charge n'influe pas sur la maîtrise de la température. Un programme de requalification périodique doit être prévu et documenté.

Les sondes de température doivent également être qualifiées. Leur étalonnage se fait par rapport à un étalon de référence, étalonné lui-même par rapport à un étalon national ou international de référence, fourni par un organisme certifié (le Laboratoire National de métrologie et d'essais (LNE) est l'organisme de référence en métrologie en France). Le suivi de température permet ainsi de s'assurer qu'aucune excursion n'a été enregistrée et assure la détection de manière certaine de tout écart (par exemple de panne du système réfrigérant).

Ce moyen de maîtrise de la température est adaptable pour l'ensemble des produits transportés, mais requiert des moyens financiers et humains supplémentaires (prix des prestataires spécialisés, achat de sondes, calibration des sondes, cartographie de température, interprétation des relevés de température, suivi et maintenance des équipements...). D'autre part, les prestataires proposant des prestations de transport à température dirigée pour de gros volumes et pour des gammes de températures spécifiques sont pour l'instant peu nombreux et offrent un choix limité aux laboratoires pharmaceutiques distributeurs en gros.

II.3. Analyse de risque du transport

Les exigences réglementaires actuelles préconisent également de réaliser une analyse de risque portant sur le transport. Cette analyse doit permettre de déterminer les points critiques à surveiller lors du transport et d'identifier les risques possibles. Des mesures permettant de s'affranchir de ces risques sont mises en place. Dans le cas où aucune mesure ne permet de prévenir les risques identifiés, des contrôles permettant d'améliorer la détection de toute défaillance peuvent être mis en place.

Ainsi, l'impact du transport sur le produit pourra être évalué en toute connaissance de cause.

L'analyse de risque doit donc prendre en compte l'ensemble des facteurs influant sur le produit pendant le transport, notamment sur sa température : les variations dues aux saisons, les délais de transport, la probabilité de panne d'un équipement doivent par exemple être évalués.

Différents outils d'analyse de risque peuvent être utilisés par le laboratoire pharmaceutique distributeur en gros. La ligne directrice ICH Q9 ^[1] « Management du risque qualité » présente certains des outils possibles, notamment les méthodes AMDEC, HAZOP, HACCP etc. régulièrement utilisées en industrie pharmaceutique ^[51] ^[52]. Cependant, la démarche des méthodes présentées n'étant pas forcément adaptée aux situations rencontrées sur le terrain, il n'est pas toujours approprié ni nécessaire d'utiliser un processus officiel de management du risque (outils ou procédures reconnus). L'usage d'un processus informel de management du risque (outils et procédures internes, empiriques) est également acceptable s'il est correctement formalisé.

La première étape de cette analyse doit être de bien définir le processus à étudier, d'en décrire les étapes et de délimiter le périmètre à étudier. Il faut ensuite organiser la démarche : monter un groupe de travail multidisciplinaire ayant les connaissances nécessaires à l'identification et à l'évaluation des risques, déterminer les rôles et responsabilités de chacun, préciser les méthodes à employer et les outils disponibles. Puis commence l'identification du risque (possibilité d'utilisation d'outils comme les 5M, l'arbre des défaillances, etc.) et son évaluation (utilisation possible de méthodes comme le Risk ranking and filtering ou « classement et filtration des risques », l'AMDEC, etc.). En fonction des résultats obtenus, des actions sont ensuite mises en place pour contrôler le risque et le réduire à un niveau acceptable : en atténuer la probabilité de survenue (fréquence), la sévérité (gravité) ou améliorer les moyens de détection (détectabilité).

Concernant la maîtrise du transport, une fois les paramètres environnementaux critiques pour le produit déterminés, le contrôle du risque peut-être augmenté en utilisant un équipement spécifique (voir paragraphes II.2.) ou en réalisant un enregistrement de la température ; cependant, l'analyse peut également démontrer

que le risque est à un niveau acceptable : dans ce cas, des mesures limitées pourraient être mises en place, par exemple une vérification périodique attestant que les paramètres critiques restent maîtrisés.

Chapitre 3. Analyse de risque du transport des médicaments à usage humain à destination de la France

Dans ce contexte de maîtrise de température lors du transport des médicaments à usage humain, un projet d'application a été mis en place par le laboratoire pharmaceutique Bayer Health Care Pharmaceutical (Bayer). L'objectif était de définir clairement les routes de transport utilisées par les transporteurs, d'en évaluer la criticité et de la corrélérer à des modalités de contrôles périodiques de température, garantissant la maîtrise des conditions de transport définies. Cette méthode axerait donc le contrôle de la température sur les routes les plus critiques et permettrait de vérifier la maîtrise globale des conditions de transport, s'affranchissant ainsi de la nécessité d'enregistrement systématique de la température de l'ensemble des routes ou de l'utilisation d'équipements spécifiques qualifiés pour les produits / routes ne le nécessitant pas.

III.1. Définition des conditions de transport

Avant toute étude concernant le transport, il est nécessaire de fixer les conditions dans lesquelles chacun des médicaments transportés doit être maintenu. En règle générale, les plages de température spécifiées pour le transport sont les mêmes que celles spécifiées pour le stockage du produit. Les conditions de conservation sont définies dans l'Autorisation de Mise sur le Marché, l'étiquetage en vigueur, les spécifications du produit ou justifiées par le fabricant, d'après les études de stabilité réalisées. Une ligne directrice a été émise par le CHMP ^[53] afin de guider les laboratoires pharmaceutiques dans la définition de ces conditions de stockage en fonction des analyses de stabilité réalisées. Cependant, dans le cas où aucune donnée de conservation n'est disponible, les conditions de transport peuvent être déterminées d'après les monographies Pharmacopée existantes ou, en absence de toute autre donnée, par la monographie 659 de l'United State Pharmacopeia (USP) ^[54].

Le projet a donc commencé par l'identification des médicaments transportés et de la plage de température à laquelle ils doivent être conservés. L'étude réalisée a porté

sur l'ensemble des produits de santé à usage humain distribués par Bayer au départ de la France, et non pas uniquement sur les médicaments.

Deux plages de température applicables au transport ont été définies pour l'ensemble des produits :

- 2-8°C : produits définis comme « produits froids » (produits stables pendant leur durée de conservation lors des études à 5°C ±3°C)
- 2-25°C : produits définis comme « produits ambiants » (produits stables pendant leur durée de conservation lors des études à 25°C/60%HR et/ou à 30°C/65%HR et potentiellement également en étude accélérée à 40°C/75%HR).

Ce sont les conditions les plus restrictives qui sont appliquées par rapport à un ensemble de produit (certains médicaments étant conservés à une température inférieure à 30°C) : le but était de simplifier le processus de contrôle déjà complexe. Durant ce projet de suivi de température, toute excursion de température en dehors de la plage 2-25°C sera prise en compte, et le devenir du produit décidé en fonction sa stabilité spécifique (voir paragraphe III.6 Analyse des résultats). De plus, certains produits ont des conditions de conservation « à température ambiante » sans spécification d'un intervalle de température. Cependant, la monographie 659 de l'USP ^[54] précise qu'un produit dont les conditions de conservation spécifient un stockage à température ambiante (ou à une température inférieure à 25°C) peut également être conservé dans un endroit frais (8-15°C) ou réfrigéré (2-8°C) sauf en cas de spécifications contraires. Puisqu'aucun produit transporté n'a de spécifications particulières de sensibilité au froid, la plage de 2-25°C peut donc s'appliquer pour l'ensemble des produits « ambiants ».

III.2 Documentation du projet

En tant que projet s'intégrant au système qualité de l'entreprise, l'implantation d'un nouveau système de maîtrise du transport a été tracée au sein d'un dossier de maîtrise des changements (change control).

Ce dossier, ouvert dès le début du projet, a permis de déterminer l'étendue des données à collecter afin d'évaluer les points critiques du transport, et les impacts de l'étude réalisée par rapport au système en place (définis en brainstorming multi-services) ; le périmètre à cibler y a été défini ainsi que les étapes nécessaires à la mise en place de contrôles périodiques de température ciblant le transport, précisant les actions à réaliser préalablement à la mise en place et leurs délais. Ce dossier a

notamment entraîné la rédaction d'un protocole de contrôle périodique de température, ainsi que la création et le référencement de l'ensemble de la documentation nécessaire à la réalisation des nouveaux contrôles (lettre d'information des clients, mode opératoire pour le dépositaire, tableau de suivi des résultats...). Toutes les actions réalisées dans le cadre du projet ainsi que l'ensemble des données récoltées y ont été tracées.

III.3. Définition des voies de transport empruntées

Afin d'identifier les risques possibles pour le produit lors du transport par exposition à des conditions pouvant influencer sa qualité et/ou son intégrité, il est avant tout nécessaire de visualiser le parcours du produit transporté. Le transport étant confié à différents prestataires de transport, et chaque prestataire ayant un plan de transport différent, cette identification des routes de transport n'a pas été une étape anecdotique.

L'étude a porté uniquement sur le transport secondaire des produits (à partir du dépositaire des produits Bayer en France jusqu'aux destinataires finaux). En effet, le transport primaire, sous la responsabilité de la maison mère, est déjà soumis à un enregistrement systématiquement de la température pour l'intégralité des transports entre le fabricant et le dépositaire.

Pour le transport routier, quatre types de transport sont utilisés par Bayer : coursier, expressiste, messager et affrètement (voir paragraphe I.3.2. Transporteur). Plusieurs prestataires sont référencés par Bayer pour chaque type de transport. Certains médicaments sont également transportés par voie maritime ou aérienne. Les transports ferroviaires et fluviaux ne sont pas utilisés.

III.3.1. Transport routier

La variabilité des plans de transport entre les différents prestataires référencés rend difficile l'identification claire des routes de transport. Ces plans de transport sont des données confidentielles, puisqu'ils définissent la spécificité des transporteurs ; ce sont également des données variables, pouvant être différentes d'un transporteur à un autre mais également d'une période à une autre pour un même transporteur. L'identification des routes de transport nécessite donc l'entière collaboration des

prestataires référencés. Elle implique un suivi régulier réalisé par le distributeur en gros. Il est de fait préconisé de définir au préalable dans le contrat avec le transporteur une clause exigeant la mise à disposition du plan de transport et l'information systématique du distributeur en gros en cas de mise à jour.

Dans le cadre du projet, les données de transport ont été collectées auprès de chacun des prestataires de transport employés. Une cartographie du plan de transport a été réalisée pour chacun des prestataires (voir Figure 2 – exemple de cartographie d'un plan de transport), à partir du site dépositaire à Lyon. Cette cartographie fait figurer les départements livrés de différentes couleurs, correspondant aux nombres de ruptures de charge pour y expédier un produit, et localise les HUBs utilisés donc le parcours du produit.

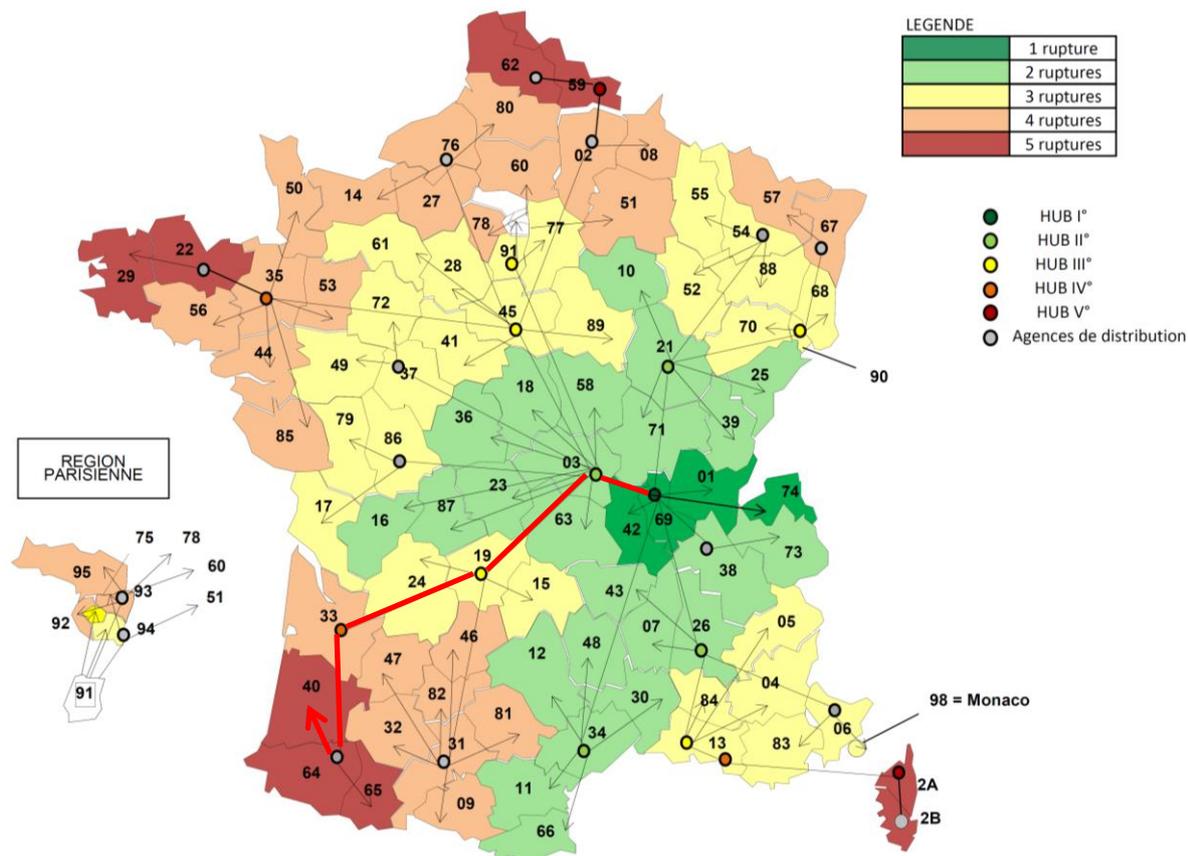


Figure 2 – Exemple de cartographie d'un plan de transport (données non contractuelles)

Ainsi, la figure 2 montre par exemple (trajet figurant en rouge) qu'un produit expédié dans les Landes (40) partira du site dépositaire de Bayer dans le Rhône (69), passera par le HUB primaire du transporteur dans le Rhône (69), où l'intégralité des

produits est regroupée puis orientée vers les différents HUBs secondaires. Le produit passe ensuite par un HUB secondaire dans l'Allier (03), puis un HUB tertiaire en Corrèze (19), un HUB quaternaire en Gironde (33) et une agence de distribution dans les Pyrénées-Atlantiques (64), qui le transporte jusqu'au destinataire final dans les Landes (40). Soit un trajet qui totalise 5 ruptures de charge.

Cet exemple est représentatif du trajet présentant le nombre maximal de ruptures de charges auquel est soumis un produit Bayer transporté vers la France métropolitaine. En pratique, la majorité des produits sont transportés avec 2 ou 3 ruptures de charge, mais ce facteur est totalement dépendant du prestataire utilisé : certains prestataires sont organisés de telle manière que, quelle que soit la région desservie, ils ne livreront le produit qu'après 3 ou 4 ruptures de charges.

III.3.2. Transport maritime et aérien

Les transports maritimes et aériens sont organisés entre différents prestataires :

- Un premier transporteur achemine les produits jusqu'au lieu de prise en charge maritime ou aérienne, sous la responsabilité du distributeur en gros
- Le produit est pris en charge par un transitaire ; la responsabilité du transport est cédée au transitaire suivant les incoterms déterminés
- Le transitaire gère le transport jusqu'à livraison au destinataire final.

Pour Bayer, le transport maritime est systématiquement un transport direct, sans rupture de charge au cours de la traversée maritime. Le transport aérien peut-être direct ou indirect (avec rupture de charge en cas d'escale). D'autre part, entre la prise en charge initiale de la marchandise et la livraison au point final, le produit est déchargé puis chargé de nouveau, quelque que soit le type de transport par bateau ou avion. Le stockage temporaire de la marchandise entre les deux étapes doit être géré de manière optimale.

En effet, dans le cas d'un stockage intermédiaire, quel que soit le mode de transport employé, les BPDG précisent qu' « *une attention particulière doit être accordée à la surveillance de la température, la propreté et la sécurité des installations intermédiaires de stockage. La durée du stockage temporaire, avant l'étape suivante de l'itinéraire doit être limitée au maximum* » ^[40]. Dans le cas de Bayer, tout site de

stockage employé pour un stockage intermédiaire est suivi en température et en humidité, et les prestataires sont approuvés par Bayer au préalable.

III.3.3. Estimation de la répartition d'utilisation des routes

Une fois les routes clairement identifiées, la proportion des transports de l'entreprise empruntant chacune de ces routes a été déterminée. Ainsi, si l'ensemble de ces routes doit être évaluée, il est néanmoins important de rapporter le nombre de contrôles réalisés à la fréquence d'utilisation de la route.

Pour Bayer, le transport routier est utilisé pour l'ensemble des transports à destination de la France métropolitaine. Les transports maritimes et aériens sont minoritaires car ils ne sont employés que pour desservir la Corse et les DOM-TOM. Le transport utilisé dépend pour la Corse du prestataire, et pour les DOM-TOM de la destination et du volume.

Concernant le transport routier, la proportion d'affrètement est très nettement minoritaire (moins de 0.5% des produits, soit une fréquence d'utilisation très faible). Les données de livraison des différents départements sur une année ont également été analysées afin d'évaluer la quantité de médicaments livrée par département par année. Les routes les plus utilisées ont donc été identifiées.

III.4. Analyse de criticité des routes de transport

Une fois les routes de transport définies, une analyse de criticité a été réalisée afin de déterminer les routes les plus à risque, et ainsi de définir une fréquence de contrôle périodique adaptée à la criticité des différentes routes employées par Bayer.

III.4.1. Facteurs de criticité

Les facteurs augmentant le risque d'exposition du produit à des températures pouvant influencer sur sa qualité pendant le transport ont été évalués. Sur ces critères, deux ont été retenus pour classer les routes de transport : la distance à parcourir entre le dépositaire et le département de destination, et le nombre de ruptures de charge auxquelles est soumise la commande. Le critère de la température extérieure, semblant au premier abord un critère pertinent, n'a finalement pas été

retenu car ne pouvant être caractérisé de manière fiable. Cette réflexion est expliquée dans le paragraphe III.4.1.C – Autres facteurs.

III.4.1.A. Distance

La distance entre le dépositaire et le département de destination s'applique à chaque commande, quel que soit le type de transport utilisé. Elle est définie comme critère de criticité car la température du véhicule transportant les produits peut être directement influencée par les conditions climatiques extérieures, une exposition plus longue résultant en un risque plus élevé d'échange thermique. La durée d'exposition (soit le temps passé sur la route, en dehors des délais de chargement / déchargement et de stockage intermédiaire) est directement corrélé à la distance à parcourir.

Les départements livrés ont été classés par distance entre le dépositaire et la préfecture de chaque département, et un coefficient de criticité a été attribué aux départements se trouvant à une distance de plus de 580 km du site de stockage (représentant le tiers des départements le plus éloigné du dépositaire).

III.4.1.B. Nombre de ruptures de charge

Le critère du nombre de ruptures de charge auxquelles est soumise la commande s'applique uniquement aux expressistes et messagers, puisque les autres types de transport (coursier, affrètement) livrent directement les produits au destinataire, sans rupture de charge. Ce critère a été retenu car une rupture de charge expose le produit aux éléments climatiques extérieurs : l'ambiance directe dans laquelle se trouve le produit n'est plus préservée par l'existence d'une protection intermédiaire (paroi du camion) et les échanges thermiques se font d'autant plus rapidement avec le produit.

Les cartographies des plans de transport de chaque prestataire, réalisées afin de définir clairement les routes de transport, ont permis d'assigner un nombre de ruptures de charge aux produits transportés, en fonction du transporteur et du département de destination. Un tableau à double entrée a permis de synthétiser ces données et de pouvoir attribuer facilement un coefficient de criticité aux routes les plus critiques.

Le critère du nombre de ruptures de charge a été évalué plus critique que celui de la distance et a fait l'objet d'une pondération par un coefficient multiplicateur.

Les coefficients attribués à ces critères ainsi que le détail de l'application de cette analyse de criticité aux commandes à contrôler sont développés dans le paragraphe III.4.2. « Attribution d'un coefficient de criticité ».

III.4.1.C. Autres facteurs

D'autres facteurs ont été étudiés dans le cadre du projet mais n'ont finalement pas été retenus.

L'un des facteurs influençant de manière directe l'exposition du produit est la température extérieure : en effet, un transport vers le Var en plein été semble plus exposé qu'un transport vers le Nord-Pas-de-Calais en automne, du fait de l'écart plus important entre la température extérieure et la plage de température dans laquelle doit être maintenu le produit. Cependant, la caractérisation de ce paramètre n'a pu être réalisée de manière fiable : une moyenne des températures par département sur une période aurait pu être réalisée mais n'aurait pas pris en compte toutes les variations possibles. En effet, il n'est pas rare qu'un pic de température soit observé sur une journée dans le Nord tandis que la température reste basse par ailleurs. Attribuer un coefficient de criticité plus élevé à une commande partant dans le sud ce jour-là n'aurait donc pas été cohérent, quand bien même la moyenne de température y est plus élevée. De plus, les plans de transport des différents prestataires sont tels qu'une commande à destination du Nord peut passer, en fonction des transporteurs, par un nombre multiple de routes différentes. Ainsi, la commande pourrait partir vers le Sud puis remonter vers le Nord, ou bien être dirigée vers l'Ouest puis repartir vers le Centre, ou encore partir directement au Nord.

Il est donc impossible de définir précisément l'ensemble des températures auxquelles peut être exposé une route de transport sans combiner ce facteur à l'itinéraire emprunté et à la météo prévue pour cet itinéraire le jour de la livraison. La seule solution permettant d'identifier de manière sûre la température extérieure à laquelle est soumis le transport est de placer une sonde de température à l'extérieur du véhicule. En dehors du critère de faisabilité, cette solution présente cependant très peu d'intérêt du fait du caractère synchrone de la mesure (voir différé, en fonction de la sonde utilisée). La température extérieure ne pouvant en aucun cas

être contrôlée, et étant difficilement quantifiable à l'avance de manière sûre, ce facteur – bien que considéré comme facteur de criticité – n'a pas été inclus au calcul du coefficient de criticité de chaque route de transport. Afin de s'assurer que l'analyse soit réalisée dans les conditions les plus défavorables, il a cependant été décidé que la majorité des contrôles seraient réalisés pendant les périodes présentant habituellement des températures extrêmes, soit en été et en hiver.

D'autres facteurs initialement étudiés n'ont finalement pas retenus, notamment le critère de fréquence de livraison ainsi que le critère de spécificité des produits, par exemple en termes d'intérêt thérapeutique ou de coût. En effet, ces critères n'influent pas sur la criticité de la route de transport mais sur la gravité des conséquences en cas de résultats non conformes. Nous ne les avons donc pas inclus à notre analyse de criticité.

Le facteur « temps de livraison » a également été identifié, mais le délai de livraison étant fonction du type de transporteur (délais définis dans le contrat / cahier des charges de chaque prestataire en fonction du type de transport) et de la distance (temps passé sur la route), ce facteur est évalué au travers du critère de distance déjà cité. De plus, les contrôles de température mis en place seront réalisés sur chaque type de transporteur (coursier, expressiste, messenger, affrètement), ce qui permettra d'évaluer ce paramètre.

III.4.2. Attribution d'une classe de criticité

Suite à l'analyse de criticité réalisée, les routes de transport ont pu être catégorisées en différentes classes de criticité. Une fréquence de contrôles de température a ensuite été attribuée à chacune des classes afin que les routes les plus à risque fassent l'objet de contrôles périodiques plus fréquents.

Pour les transports sans ruptures de charge (coursier, affrètement), seul le critère de distance influe sur la criticité de la route :

- Les routes de transport les moins longues (< 580 km de distance) sont classées en routes de criticité faible.
- Les routes de transport les plus longues (> 580 km de distance) sont classées en routes de criticité forte.

Pour les transports avec ruptures de charge (messagers, expressistes), deux critères influent sur la criticité de la route : la distance et le nombre de ruptures de charge. Des coefficients de criticité ont été attribués comme défini dans le tableau ci-dessous (Figure 3 – Calcul du coefficient de criticité).

CRITERES DE CRITICITE							
Distance	Score	Score de Distance obtenu (S_D)					
Route courte (< 580 km)	1	1 ou 2					
Route longue (> 580 km)	2						
Ruptures de charge	Score	Score de Rupture obtenu (S_R)					
2 ruptures de charge	1	1, 2 ou 3					
3 ruptures de charge	2						
4 ou 5 ruptures de charge	3						
Calcul du coefficient de criticité		$= S_D + 2 \times S_R$ (score de 2 à 8)					
DEFINITION CLASSE DE CRITICITE							
Coefficient de criticité	2	3	4	5	6	7	8
Classe de criticité	Faible		Moyenne		Forte		

Figure 3 – Calcul du coefficient de criticité

Ce calcul a été réalisé individuellement pour chaque département de livraison des produits. Afin de faciliter la sélection des commandes à contrôler, les départements ont été classés par classe de criticité pour chaque prestataire utilisé par Bayer ;

III.5. Gestion des risques

La criticité des routes de transport ayant été calculée, il a fallu déterminer si le niveau de risque était acceptable ou non, et le cas échéant mettre en place des moyens de contrôle de ces risques.

Les facteurs influant sur la température du produit pendant le transport ne pouvant être directement régulés (distance, nombre de ruptures de charge, saisonnalité, délai de livraison...), les seuls moyens de réduire le risque pour le produit sont le recours à des équipements spécifiques de protection (Cf. paragraphes II.1 et II.2.), ou la priorisation de l'utilisation des routes les moins critiques. Il est également possible de maîtriser ce risque en augmentant la détectabilité des excursions de température, par exemple en réalisant un enregistrement systématique continu de la température du produit pendant son transport.

Cependant, avant toute chose, il faut déterminer si ces mesures sont réellement nécessaires, c'est-à-dire si le niveau de risque est acceptable ou non. C'est ainsi que Bayer a décidé de mettre en place de contrôles périodiques de température. Ces contrôles permettront dans un premier temps d'évaluer l'impact des facteurs de risques identifiés sur la température du produit, et de définir si le niveau de risque est acceptable compte-tenu de la sensibilité des produits transportés. Dans un second temps, si le niveau de risque est acceptable, ils vérifieront que les conditions de transport demeurent conformes au cours du temps par des évaluations périodiques ; si par contre le niveau de risque n'est pas acceptable, ils permettront de suivre l'efficacité des actions correctives mises en place.

La réalisation de ces contrôles de température a été définie au sein d'une procédure rappelant l'organisation du transport et les différentes classes de produits transportés, décrivant les rôles et responsabilités des acteurs impliqués, la logique de sélection des commandes, la périodicité des contrôles et le mode opératoire à appliquer.

La maîtrise du transport des produits « froids » était cependant déjà assurée par le laboratoire puisque ces produits sont soit transportés dans des emballages isothermes qualifiés (voir chapitre II.1), soit transportés sous température dirigée entre 2 et 8°C (voir chapitre II.2). Pour ce dernier type de transport, un enregistrement systématique de la température est réalisé à partir du site de stockage jusqu'à la destination finale. Le destinataire du produit transmet le relevé de température au service Assurance Qualité de Bayer en cas d'excursion de température. Dans ce cas, le service AQ statue sur l'utilisation possible ou non du produit. En raison de la présence de ces relevés, aucun contrôle supplémentaire n'a été mis en place sur ces produits ; ils ont cependant fait partie de l'étude et certains des relevés réalisés, sélectionnés au hasard, seront intégrés aux résultats globaux du projet. Les produits thermosensibles transportés en emballage isotherme ont quant à eux fait l'objet de contrôles supplémentaires également. Ainsi, le laboratoire a un système de contrôle global de l'ensemble des routes de transport. Cependant, l'utilisation des emballages isothermes apportant une sécurité supplémentaire au produit, ces routes ont été considérées comme moins critiques que celles des produits « ambiants », le nombre de contrôles réalisés sera donc moins important.

De même, les produits « froids » transportés vers les DOM-TOM et les produits « ambiants » distribués par avion faisaient déjà l'objet d'un contrôle systématique avant réalisation de l'étude : les produits sont réceptionnés en quarantaine et libérés par le service Assurance Qualité (AQ) après analyse du relevé de température obtenu. Aucun contrôle supplémentaire n'a donc été mis en place lors de l'expédition de ces produits.

III.5.1. Sélection des commandes par le service client

Suite à l'analyse de criticité réalisée, il a été défini un nombre de contrôles périodiques de température à réaliser, par classe de criticité des routes de transport et par type de transporteur. Le nombre de contrôles a été défini pour être représentatif des températures auxquelles sont exposées les commandes, sans cependant augmenter de manière trop significative la charge de travail de l'équipe en place : il a été décidé de réaliser une vingtaine de contrôles par an, répartis comme indiqué dans la Figure 4. Ils seront réalisés de préférence pendant les périodes présentant habituellement des températures extrêmes, soit en été et en hiver. En plus de ces contrôles concernant le transport routier, un contrôle annuel d'un trajet réalisé par bateau sera également effectué.

Criticité	Criticité forte	Criticité moyenne	Criticité faible
Nombre de contrôles annuels à réaliser	12 contrôles : <ul style="list-style-type: none"> - 1 coursier - 5 messagers - 5 expressistes - 1 affrètement 	6 contrôles : <ul style="list-style-type: none"> - 3 messagers - 3 expressistes 	4 contrôles : <ul style="list-style-type: none"> - 1 coursier - 1 messager - 1 expressiste - 1 affrètement

Figure 4 : répartition des contrôles périodiques de température

Le service client étant chargé de passer les commandes des clients auprès du dépositaire, la sélection des commandes à contrôler leur a été confiée. Les modalités de mise en place du processus ont été définies lors de réunions préalables à l'application des contrôles. A l'aide des documents fournis par l'Assurance Qualité, le service client sélectionne les commandes correspondant à la classe de criticité devant être contrôlée et les identifie auprès du dépositaire.

III.5.2. Préparation de la commande par le dépositaire

Le contrôle de température des produits transportés est effectué à l'aide de sondes de température qualifiées, déjà employées au préalable par Bayer pour certains modes de transport. Ces sondes fonctionnent comme une clef USB sur laquelle figure le relevé de température : un fichier PDF intelligent est créé lors de la connexion de cette clef USB au PC, et ce fichier contient toutes les données de température enregistrées par la sonde. Un paramétrage permet de définir la plage de température autorisée et la mise en place d'alarmes en cas d'excursions.

Le dépositaire étant chargé de la préparation des commandes, la mise en place des sondes au sein des colis lui a été confiée. Dans la mesure où tous les colis d'une commande suivent le même flux logistique, le choix d'un colis précis au sein de la commande n'est pas nécessaire

III.5.3. Information des destinataires

Afin que les contrôles de température réalisés puissent être étudiés par Bayer, les destinataires finaux du produit doivent être impliqués. En effet, la sonde de température enregistre la température pendant la totalité du transport mais ne transmet pas automatiquement le relevé à Bayer. Il a donc été nécessaire d'informer les destinataires du projet de contrôle de température mis en place et des modalités d'envoi du relevé de température au système d'Assurance Qualité de Bayer.

Des documents d'information ont donc été réalisés (étiquetage du colis contenant la sonde, lettre d'information au client) et envoyés aux destinataires des commandes sélectionnées.

III.6. Analyse des résultats

Une première série de contrôles a été réalisée dans le courant de l'été 2015, pour chaque transporteur expressiste et messenger employés par Bayer, et pour chaque type de client (officine, hôpitaux, grossistes), sur les routes de transport les plus critiques.

L'ensemble des résultats des tests réalisés a été enregistré dans un tableau de suivi des contrôles réalisés, et les relevés analysés pour détecter d'éventuelles

excursions. Les BPDG précisent à ce propos qu' « *une procédure doit être également prévue pour enquêter sur les excursions de température et traiter celles-ci* » [40]. En effet, une excursion brève en dehors de la plage de température spécifiée peut ne pas avoir d'impact sur le produit. Cependant, chaque excursion détectée doit être évaluée d'après les données de stabilité du produit ou selon toute autre justification technique/scientifique (par exemple, l'existence d'une congélation ou d'une stérilisation à haute température lors du traitement du produit). [10]

Dans le cadre de ce projet, l'évaluation des excursions a été définie dans la procédure de contrôles périodiques de température du transport. Elle est basée sur la valeur du MKT, c'est-à-dire la Température Cinétique Moyenne : c'est une température calculée qui simule les effets de dégradations individuelles des variations de température mesurées sur une période de temps. Elle exprime donc le stress thermique cumulé connu par un produit à des températures variables. Le calcul du MKT est expliqué dans l'USP et figure en annexe 1.

Pour les produits « ambiants » (2 – 25°C) – à l'exception de deux produits spécifiques – il a été défini, d'après les données de stabilité de chaque produit et selon les recommandations de l'USP [10][54], que :

- des excursions de température comprises entre 25 et 30°C n'auraient pas d'impact sur la qualité du produit à condition que le MKT soit strictement inférieur à 25°C
- des excursions de température comprises entre 25 et 40°C n'auraient pas d'impact sur la qualité du produit à condition que le produit ne passe pas plus de 24h en dehors de la plage de température de 2 – 25°C, et que le MKT soit strictement inférieur à 25°.

Deux produits « ambiants » présentent cependant une sensibilité supérieure à la température :

- le premier produit doit être maintenu à une température strictement inférieure à 25°C : il fait donc l'objet de mesures de protection spécifiques pendant les périodes estivales (emballage isotherme qualifié).
- le second produit doit, d'après les données de stabilité fournies par la maison mère, avoir un MKT <25°C sans aucune excursion au-dessus de 30°C. Il est distribué de la même manière que les produits « ambiants », mais fera l'objet

d'une attention particulière lors de l'analyse des relevés de température obtenus, et des mesures correctives spécifiques pourront être prises en cas d'excursions de température.

Pour les produits « froids » (2 – 8°C), toute excursion est à analyser au vu des données de stabilité du produit, fournies par la maison mère Bayer.

Si un écart de température excédait ces recommandations, une déviation devrait être ouverte par le service AQ, les causes analysées et un plan d'action mis en place si nécessaire afin de contrôler son impact sur la qualité du produit.

Nous avons également décidé qu'un rapport serait réalisé chaque année. Il reprendra les résultats obtenus pour l'ensemble des relevés réalisés pendant l'année écoulée et détaillera les mesures prises suite à leur analyse, afin de maîtriser l'impact de la température sur la qualité des produits lors du transport.

Lors des premiers tests réalisés, plusieurs situations se sont présentées :

- relevés conformes
- relevés avec excursions sans impact sur le produit
- relevés avec excursions significatives mais sans impact au regard des résultats d'investigations, dont principalement les résultats de stabilité.

Au regard des résultats obtenus par ces relevés périodiques, il a été défini qu'en cas de non-conformité des actions correctives et préventives seraient menées, par exemple :

- réalisation du transport uniquement en semaine et non le week-end, afin de limiter le temps d'exposition aux conditions climatiques,
- sélection des prestataires présentant un nombre réduit de ruptures de charge,
- transport en emballage isotherme ou sous température dirigée pour les routes / produits les plus critiques.

III.7. Analyse critique du projet réalisé

Le projet mené par Bayer satisfait aux exigences réglementaires en vigueur en matière d'analyse du transport : les routes de transport ont été clairement identifiées, et le risque relatif aux itinéraires de livraison a été évalué. Ce projet entre dans le

cadre de l'évolution de la réglementation et des exigences des autorités vis-à-vis de la conservation optimale des produits durant le transport.

La réflexion initiale a porté sur la maîtrise de la température pendant le transport. Elle n'a pas intégré l'évaluation d'autres paramètres, tels que l'humidité, l'exposition à la lumière etc. qui sont autant de pistes pour poursuivre et compléter l'analyse. Cependant ces paramètres sont moins à prendre en considération compte tenu du rôle préexistant des conditionnements primaires, secondaires et tertiaires.

Seul le transport secondaire a été pris en considération. En effet, comme cité précédemment, le transport primaire est sous la responsabilité de la maison mère de Bayer, qui procède à un enregistrement systématiquement de la température pour l'intégralité des transports entre le fabricant et le dépositaire. Cependant, il serait intéressant de généraliser cette analyse à l'ensemble des filiales Bayer : l'extension de ce projet est d'ores et déjà prévue par la maison mère.

Cependant, la récupération des relevés de température peut être améliorée. En effet, le destinataire qui reçoit la commande n'est pas forcément la personne qui a été informée par Bayer de la mise en place des contrôles. De plus, l'affichage sur le colis contenant la sonde peut ne pas être vu. Ainsi, l'une des sondes placée au sein d'une commande n'a pas pu être récupérée. Une solution alternative pourrait être de recourir à des équipements d'enregistrement de température transmettant les données en temps réel.

Il est également nécessaire de mettre en place des systèmes performants de communication et de transmission d'informations avec les transporteurs, garants de la maîtrise du transport. Le système de documentation des transporteurs n'est pas aussi performant que celui des laboratoires pharmaceutiques, aucune harmonisation n'existe au niveau des données fournies, et la définition des termes employés peut varier d'un prestataire à un autre.

De plus, l'analyse réalisée doit être mise à jour en s'adaptant aux changements réalisés par les prestataires, notamment en cas de changement de plan de transport. Les transporteurs sont maîtres de leur organisation, ils ne sont soumis à la réglementation pharmaceutique qu'indirectement, par contrat avec le laboratoire pharmaceutique donneur d'ordre, et les exigences de performance de ces

entreprises peuvent être contradictoires avec les exigences requises par les laboratoires. Or un tel travail de synthèse et d'analyse ne peut être réalisé qu'avec l'entière collaboration des prestataires réalisant l'opération de transport. Il est donc essentiel pour le laboratoire de bien définir ses besoins, et que la lecture des données se fasse en collaboration avec les transporteurs.

Les données doivent non seulement être fiables mais aussi évaluées méthodiquement. Le transport est un processus complexe : certains prestataires ont des plans de transport qui varient en fonction de la période, de l'heure de livraison (trajet jour/nuit), des ressources disponibles ou même du trafic. L'étude globale réalisée n'a pas pu synthétiser toutes les variations possibles : une analyse de criticité plus spécifique à chaque transporteur portant sur davantage de critères aurait pu être réalisée, mais alors la finalité de l'étude n'aurait pas pu permettre la comparaison des différentes routes employées, ni l'analyse globale du système de transport. Il serait donc intéressant qu'un exemple d'analyse de risque appliquée spécifiquement au transport pharmaceutique – incluant tous les acteurs et paramètres – soit présenté aux laboratoires pharmaceutiques afin de les aider dans cette démarche complexe.

L'objectif de ce projet était de définir et d'évaluer les routes de transport de façon à maîtriser le risque d'exposition des produits transportés à des variations de température pouvant influencer sur sa qualité. Les contrôles réalisés pourraient mettre en évidence des excursions pouvant avoir un impact sur le produit. Dans ce cas, l'organisation générale du transport serait remise en cause. Toutefois, les solutions restent limitées et représentent un coût énorme pour le laboratoire. L'application de mesures correctives présentant un changement d'organisation (par exemple, choix des prestataires les moins critiques, transport uniquement en semaine et non le week-end, limitation du nombre de ruptures de charge des prestataires référencés...) sont des mesures touchant les transporteurs et non le laboratoire. Or il est difficile de contraindre les prestataires à un changement de process éventuellement coûteux ou à une totale transparence de chaque prestation.

Suite à cette étude, les pharmaciens destinataires se posent également la question des conséquences de ces contrôles sur l'approvisionnement. Quelles mesures prendre en cas d'excursion ? Comment éviter les risques de ruptures de stock ? En effet, si l'organisation actuelle du transport ne met pas en évidence de problème

majeur au niveau de l'influence de la température sur la qualité des produits, très peu de données sont réellement disponibles sur ce qui se passe en pratique. Le projet réalisé par Bayer promet d'avantage de visibilité sur les conditions réelles auxquelles sont exposés les produits. Or, peu de solutions adaptées et surtout adaptables rapidement sont disponibles pour pallier aux risques existants. La mise en place d'actions correctives majeures, telles que le passage à un transport de tous les produits sous température dirigée ou en emballage isotherme, semble irréaliste. Cela ne pourrait en tout cas pas se faire sans un délai conséquent de mise en place, et nécessiterait de trouver les moyens financiers et humains requis.

Conclusion :

Les évolutions réglementaires à travers les BPD exigent à présent la maîtrise du transport de l'ensemble des médicaments. Si l'importance de la maîtrise de la température lors du transport des produits thermosensibles est évidente et s'est imposée naturellement, la nécessité de mettre en place des contrôles de température pour les produits « ambiants » semble moins unanimement acceptée par l'ensemble des acteurs.

Des BPDG concernant la distribution des substances actives des médicaments à usage humain ont également été publiées courant 2015. ^[55] Si les exigences sont moins strictes que pour la distribution des produits finis, elles représentent de nouvelles contraintes à la fois pour les laboratoires pharmaceutiques fabricants de produits finis et pour les industries chimiques fournisseurs. Ces mesures s'incluent dans la politique actuelle de maîtrise des activités de fabrication, d'importation et de distribution des matières premières à usage pharmaceutique, au même titre que les nouvelles exigences sur la maîtrise des excipients.

Or la priorisation des moyens humains et financiers est souvent placée au profit de la fabrication, au cœur du produit, et les étapes annexes (approvisionnement en matière première, distribution) en pâtissent, ayant un historique moins exigeant et cependant fonctionnel. Cependant, le niveau de qualité final du médicament délivré au patient correspondra au plus faible niveau de la chaîne dans le parcours du médicament. Fabriquer un produit conforme aux normes de qualité mais l'altérer pendant le transport aura le même résultat que de fabriquer un médicament non conforme. La maîtrise du transport est donc un élément essentiel, au même titre que chacune des étapes de la vie du médicament, et doit être réalisée.

Définir des attentes précises et des moyens techniques d'application clairs, comme c'est de plus en plus le cas dans les nouvelles réglementations sur ce sujet, est un premier pas. Accepter que cette maîtrise soit basée sur une analyse de criticité, permettant de réduire le nombre de contrôles en se concentrant majoritairement sur les points critiques, est un deuxième pas. Les industries pharmaceutiques sont à présent en attente des clefs générales de cette analyse de risque, basées sur la compétence de groupes d'experts de chacune des parties impliquées. La mise en

place de ces nouvelles exigences doit être réalisable, acceptable par les autorités et doit surtout correspondre à une maîtrise des conditions de transport, sans défaillance mais sans davantage de systèmes surdimensionnés. Un juste niveau d'assurance de qualité doit être mis en place pour que soit administré au patient un médicament répondant aux exigences actuelles de sécurité, qualité et efficacité.

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
AQ	Assurance Qualité
ARS	Agence Régionale de Santé
ASTM	American Society for Testing and Materials
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAP	Centrale d'Achat Pharmaceutique
CHMP	Committee for human medicinal products
CSP	Code de la Santé Publique
ISTA	International Safe Transit Association
SRA	Structure de Regroupement à l'Achat
TKM	tonne-kilomètre (transport d'une tonne sur un kilomètre)
UE	Union Européenne

Bibliographie

- 1. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). ICH harmonised tripartite guideline – Quality Risk Management Q9. Step 4, 09/11/2005.
- 2. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code de la Santé Publique - Article R5124-2. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915076&dateTexte=&categorieLien=cid> > (consulté en août 2015).
- 3. Association Française de Normalisation (AFNOR). Norme NF S 99-700 : emballages isothermes et emballages réfrigérants pour produits de santé – Méthode de qualification des performances thermiques. La Plaine Saint Denis : AFNOR, 2007, 27 pages.
- 4. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Introduction, page 7/32.
- 5. Association Française du Froid (AFF), Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP). Guide pratique : chaîne du froid du médicament. 2008, 208 pages. Chapitre 3 : moyens de transport et de stockage, Fiche 3.1 Les dispositifs d'apport de froid, page 42/208.
- 6. DAMIEN Marie-Madeleine. Dictionnaire du transport et de la logistique. 3^{ème} édition. Paris : Dunod, 2010, 600 pages.
- 7. Direction générale des douanes et droits indirects. Incoterms, pour une meilleure performance. [en ligne]. Disponible sur : <

<http://www.douane.gouv.fr/articles/a10836-incoterms-pour-une-meilleure-performance> > (consulté en juin 2015).

- 8. Chambre Internationale du Commerce. The new Incoterms® 2010 rules. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.iccwbo.org/products-and-services/trade-facilitation/incoterms-2010/> > (consulté en juillet 2015).
- 9. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code de la Santé Publique - Article L5111-1. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867> > (consulté en octobre 2015).
- 10. The United States Pharmacopeial Convention. USP38-NF33, General Chapters, Good Storage and Distribution Practices for Drug Product <1079> [document électronique]. Loos, août 2015.
- 11. Eurodécision. Optimisation du plan de transport. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.eurodecision.fr/offres/optimisation-logistique-et-supply-chain/optimisation-du-plan-de-transport> > (consulté en décembre 2015).
- 12. Wikipédia. Rupture de charge. [en ligne]. Disponible sur : < https://fr.wikipedia.org/wiki/Rupture_de_charge > (consulté en décembre 2015).
- 13. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code de la Santé Publique - Article D5125-24-16. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000020776304&cidTexte=LEGITEXT000006072665> > (Consulté en janvier 2016).
- 14. Commission Economique des Nations Unies pour l'Europe, Comité des transports intérieurs. Accord relatif aux transports internationaux de denrées périssables et aux engins spéciaux à utiliser pour ces transports (Accord ATP). New-York et Genève, 2015, 93 pages.

- 15. Commission Européenne. Lignes Directrices concernant les Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Publication au Journal Officiel des Communautés Européennes C 63/4 du 01/03/1994. 4 pages.

- 16. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique. Arrêté du 30/06/2000 publié au Bulletin Officiel n°2000/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2000, 31 pages.

- 17. Commission Européenne. Lignes Directrices du 07 mars 2013 concernant les Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Publication au Journal Officiel des Communautés Européennes C 68/1 du 08/03/2013. 14 pages.

- 18. Commission Européenne. Lignes Directrices du 05 novembre 2013 concernant les Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Publication au Journal Officiel des Communautés Européennes C 343/1 du 23/11/2013. 14 pages.

- 19. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages.

- 20. European Commission, Directorate General for Health and food safety. Eudralex, Volume 4, EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 15 Qualification and Validation. Bruxelles : 2015. 16 pages. Chapitre 6 Verification of transportation, page 10/16.

- 21. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code de la Santé Publique - Article L5121-5. [en ligne]. Disponible sur : <
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT00000>

6072665&idArticle=LEGIARTI000006689881&dateTexte=&categorieLien=cid
> (consulté en janvier 2016).

- 22. Parlement Européen, Conseil de l'Union Européenne. Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Publication au Journal Officiel des Communautés Européennes L311/67 du 28/11/2001. 62 pages. Article 77, point 1.
- 23. European Medicines Agency. EudraGMDP. [en ligne]. Disponible sur : < <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do> >. (Consulté en janvier 2016).
- 24. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 9 : Transport, 9.1 Principes, page 26/32.
- 25. Commission Européenne. Lignes Directrices du 05/11/2013 concernant les Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Publication au Journal Officiel de l'Union Européenne C 343/1 du 23/11/2013. 14 pages. Chapitre 9 : Transport, 9.1 Principes, page 10/14.
- 26. Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), Gaëlle TURAN-PELLETIER et Hayet ZEGGAR. La distribution en gros du médicament en ville, rapport d'inspection 2014-004 R3 [en ligne]. Disponible sur : < http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf > (consulté en janvier 2016). Chapitre 1.2.2 : La fiabilité de la répartition garantie par des obligations de service public qui s'imposent aux grossistes-répartiteurs, page 16/96.
- 27. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code de la Santé Publique - Article R-5124-59. [en ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=843FCA307A25>

9E42D39C20AE37674CF6.tpdjo09v_1?idArticle=LEGIARTI000026446691&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130206 > (consulté en février 2016).

- 28. Certipharm. Certification Système Qualité des produits de santé. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.certipharm.com/fr/a-propos/> > (consulté en janvier 2016).
- 29. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie réglementaire, Première partie, Livre IV, titre II, Chapitre II, section 1 [en ligne]. Disponible sur : < http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=B25777EF31D31A60E6C6006B4FA4D686.tpdila12v_3?idSectionTA=LEGISCTA000031662326&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126 > (consulté en janvier 2016).
- 30. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie réglementaire, Première partie, Livre IV, titre I [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000023085479&idSectionTA=LEGISCTA000023085482&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126> > (consulté en janvier 2016).
- 31. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie réglementaire, Première partie, Livre IV, titre III [en ligne]. Disponible sur : < http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=B2E18785921FBC0EEC85AFA4F384A2B6.tpdila12v_3?idSectionTA=LEGISCTA000023085447&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126 > (consulté en janvier 2016).
- 32. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code du Commerce, Partie Législative, Livre premier, Titre III, Chapitres II et III. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA0000061>

61255&cidTexte=LEGITEXT000005634379&dateTexte=20160126 > (consulté en janvier 2016).

- 33. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie Législative, Deuxième partie, Livre I [en ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000029332221&idSectionTA=LEGISCTA000029335836&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126> > (consulté en janvier 2016).
- 34. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie Législative, Troisième partie, Livre II [en ligne]. Disponible sur : < https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0183E29D8BDEE9F8EEA380E29ED1FDED.tpdila09v_1?idSectionTA=LEGISCTA000023083828&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126 > (consulté en janvier 2016).
- 35. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie Législative, Quatrième partie, Livre IV [en ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000023082829&idSectionTA=LEGISCTA000023082831&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126> > (consulté en janvier 2016).
- 36. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie Législative, Cinquième partie, Livre IV [en ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000023080202&idSectionTA=LEGISCTA000023080205&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126> > (consulté en janvier 2016).
- 37. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports, Partie Législative, Sixième partie, Livre IV [en ligne]. Disponible sur : < <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=0183E29D8BDEE9F8>

EEA380E29ED1FDED.tpdila09v_1?idSectionTA=LEGISCTA000023077887&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20160126 > (consulté en janvier 2016).

- 38. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports – Article L1432-13. [en ligne]. Disponible sur : <
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000023085391&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20101202> >
(consulté en janvier 2016).
- 39. Secrétariat Général du Gouvernement, Direction de l'Information Légale et Administrative. Code des transports – Article L3224-1. [en ligne]. Disponible sur : <
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000023083773&cidTexte=LEGITEXT000023086525&dateTexte=20101202> >
(consulté en janvier 2016).
- 40. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 9.2 Transport, page 26/32.
- 41. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 7 : activités externalisées, page 24/32.
- 42. European Commission. EU transport in Figure, Statistical pocketbook 2014. Luxembourg : Publications Office of the European Commission, 2014, 148 pages.

- 43. LEMOIGNE Rémy. Supply chain management – achat, production, logistique, transport, vente. 1^{ère} édition. Paris : Dunod, 2013, 293 pages. (collection fonctions de l'entreprise, série performance industrielle).
- 44. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 5 Opérations, 5.3 Qualification des destinataires, page 18/32.
- 45. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 9 Transport, 9.3 Conteneurs, emballage et étiquetage, page 27/32.
- 46. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 3 Locaux et Equipements, 3.3 Equipements, page 13/32.
- 47. Techniques de l'ingénieur. Evaluer les caractéristiques métrologiques des enceintes thermostatiques et climatiques. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.techniques-ingenieur.fr/fiche-pratique/mesures-analyses-th1/des-bonnes-pratiques-en-laboratoire-a-l-accreditation-dt108/evaluer-les-caracteristiques-metrologiques-des-enceintes-thermostatiques-et-climatiques-1430/> > (consulté en février 2016).
- 48. The International Safe Transit Association (ISTA). ISTA Procedures. [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.ista.org/pages/procedures/ista-procedures.php> > (consulté en février 2016).
- 49. The American Society for Testing and Materials (ASTM International). Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and

Systems. [en ligne]. Disponible sur : <
<http://www.astm.org/Standards/D4169.htm> > (consulté en février 2016).

- 50. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain. Décision du 20/02/2014 publiée au Bulletin Officiel n°2014/9 bis, Paris, Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, 2014, 32 pages. Chapitre 9 Transport, 9.4 Produits nécessitant des conditions spéciales de transport, page 27/32.
- 51. DUQUESNE A. (2011). Gestion des risques en industrie pharmaceutique – Initiation à la gestion de crise. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 114 pages.
- 52. RABAUD L. (2008). Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. Thèse de doctorat : Pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 135 pages.
- 53. European Medicine Agency (EMA), Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on declaration of storage conditions A : in the product information of medicinal products B : for active substances – Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products – Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products. Londres : EMA, 2007, 4 pages.
- 54. The United States Pharmacopeial Convention. USP38-NF33, General Chapters, Packaging and Storage Requirements <659> [document électronique]. Loos, août 2015.
- 55. Commission Européenne. Lignes Directrices du 19 mars 2015 concernant les Bonnes Pratiques de Distribution des substances actives des médicaments à usage humain. Publication au Journal Officiel de l'Union Européenne C 95/1 du 21/03/2015. 9 pages.

- 55. Les Entreprises du Médicament (LEEM), LAMOUREUX Philippe. Alertes qualité, injonctions et sanctions financières, Circulaire n°15-0396. Paris, 2015, 5 pages.

Annexes

Calcul du MKT [10]

$$T_k = \frac{\Delta H/R}{-\ln \left(\frac{e^{-\Delta H/RT_1} + e^{-\Delta H/RT_2} + \dots + e^{-\Delta H/RT_n}}{n} \right)}$$

Avec :

$T_k = \text{MKT}$

$\Delta H = \text{Heat of activation (83.144 kJ.mole}^{-1}\text{)}$

$R = \text{universal gas constant (8.3144x 10}^{-3} \text{ kJ.mole}^{-1}\text{.degree}^{-1}\text{)}$

$T_1 = \text{value for the temperature recorded during the first time period (K)}$

$T_2 = \text{value for the temperature recorded during the second time period (K)}$

$T_n = \text{value for the temperature recorded during the nth time period (K)}$

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : COCHEZ
Prénom : Marine

Titre de la thèse : Maitrise de la température lors du transport des médicaments à usage humain : exigences réglementaires et enjeux industriels

Mots-clés : Transport ; Température ; Distribution ; Médicament ; Analyse de Risque

Résumé :

Le transport des médicaments est susceptible de les exposer à des variations de température, qui peuvent présenter des risques pour leur qualité. Les évolutions des réglementations pharmaceutiques imposent aux distributeurs en gros d'intégrer à leur système d'assurance qualité la maîtrise des risques associés au transport. Les conditions de température auxquelles sont exposés les médicaments doivent être connues et maîtrisées. Différents moyens permettent cette maîtrise : utilisation d'emballages qualifiés, transport réalisé sous température dirigée, monitoring de la température. La réalisation d'une analyse de criticité peut permettre d'affiner ces contrôles en ciblant les transports estimés les plus critiques. Cette méthode a été mise en application par le laboratoire pharmaceutique Bayer HealthCare Pharmaceuticals, dont la démarche est présentée ici.

Membres du jury :

Président :

Madame le Professeur Anne GAYOT
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Lille 2

Membre(s) extérieur(s) :

Monsieur Thomas PRUVOT
Pharmacien Spécialiste Qualité - Bayer HealthCare Pharmaceuticals – Loos

Monsieur Paul EQUIPART
Pharmacien Responsable – Laboratoires Pharmaceutiques Rodael – Bierne