

2011-2012

Master 2 Management de la Qualité

BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION DES PRODUITS SENSIBLES (MÉDICAMENTS)

Tuteur : Mme Sophie SOUMARE

Groupe 8:
ACOSTA Cristina
BEAUDET Arnaud
EL AZIZ Sarah
SAIGHI Hanane

Sommaire

Remerciements	3
Glossaire	4
Introduction	6
CHAPITRE 1 : Présentation du contexte du projet	7
1. Formalisation du projet	7
1.1. Contexte.....	7
1.2. Origine et Enjeux	8
1.3. Situation réglementaire.....	8
2. Définition du projet	10
2.1. Définition de la problématique.....	10
2.2. Identification des objectifs.....	11
2.3. Planification	12
CHAPITRE 2 : Résolution de la problématique	13
1. Processus de distribution et réglementation.....	13
1.1. Processus de distribution	13
1.2. Comparaison des référentiels réglementaires	13
2. Problématiques des produits sensibles.....	14
3. Les Bonnes Pratiques de Distribution en gros Françaises	16
3.1. Présentation générale.....	16
3.2. Les points clés.....	17
CHAPITRE 3 : Action retenue	20
1. Objectifs de la grille d'autodiagnostic	20
2. Réalisation de la grille.....	20
2.1. Processus de réalisation	20
2.2. Choix de la mise en forme.....	21
2.3. Analyses des risques	22
3. Présentation de la grille.....	23
3.1. Présentation de l'outil	23
3.2. Grille d'autodiagnostic.....	24
3.3. Présentation des résultats	25
Conclusion et Perspective	26
Références bibliographiques	27
Annexes	28
Abstract	38

Remerciements

Ce projet a été un travail de longue haleine et son aboutissement n'aurait pu avoir lieu sans le concours de nombreux intervenants.

C'est pourquoi nous tenons tout particulièrement à remercier Madame SOUMARE, notre tutrice pour le temps consacré et le soutien reçu tout au long de ce projet, Monsieur FARGES et Monsieur CALISTE, les responsables du master qualité ainsi que l'ensemble des intervenants de ce semestre.

Leurs conseils et leurs soutiens nous ont été d'un appui considérable à la démarche de ce projet.

Nous remercions également nos camarades du master pour leur qualité relationnels qui ont fait de ce partage d'expérience un magnifique échange interculturel.

Glossaire

➤ Abréviation

BPD: Bonnes Pratiques de Distribution
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
FDA: Food and Drug Administration
GDP: Good Distribution Practices
WHO: World Health Organisation
OMS: Organisation Mondiale de la Santé

➤ Définition

Bonnes Pratiques de Distribution n°2000/9bis du 15 mars 2010 [1]

Guide rédigé en adaptant aux spécificités françaises les dispositions des lignes directrices européennes 94/C 63/03, les bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain y compris ceux destinés à être expérimentés sur l'homme et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique.

Bonnes Pratiques de Fabrication n° 2011/8 bis du 13 Janvier 2011

Principes définis par arrêté du ministre de la santé et auxquels doivent se soumettre les établissements de fabrication et d'importation de produits pharmaceutiques. Ils garantissent que ces produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Dépositaire

A la qualité de dépositaire toute entreprise se livrant d'ordre, et pour le compte d'un ou de plusieurs exploitants de produits pharmaceutiques, au stockage de ces produits dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Entreposage

Prestation qui requiert de la part du logisticien, la gestion d'un dépôt, magasin ou entrepôt dans lequel les produits seront stockés. L'emplacement de l'entrepôt est important car cela aura un impact sur les conditions finales des produits. L'entrepôt doit être équipé d'un système informatique.

Étiquetage

Désigne l'ensemble des informations obligatoires ou non qui accompagnent un produit en vue de faciliter le choix du consommateur. Le principe de base pour l'étiquetage est d'éviter toute mention qui risque d'induire le consommateur en erreur.

Fabricant

Toute entreprise ou tout 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 des produits pharmaceutiques.

FDA (Food and Drug Administration)

Agence américaine du contrôle réglementaire des produits alimentaires et pharmaceutiques.

Laboratoire pharmaceutique

Laboratoire ayant comme activité principale la fabrication des médicaments.

Médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (art. L. 5111-1 du code de la santé publique).

Patient

Personne qui présente un ou plusieurs problèmes de santé pour lesquels elle a recours aux soins et donc à la possible utilisation des médicaments.

Produits sensibles

Les produits sensibles sont des produits dont la dégradation est favorisée par l'oxygène, l'humidité, la lumière ou la pression, des produits d'origine biologique (hormones, dérivés du sang) ainsi que certains produits présentant un risque potentiel (radioéléments, produits d'oncologie).

Répartiteur

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage des médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Stockage des produits

Décrit l'opération d'entreposage des produits dans des locaux ou contenants adaptés.

Transport

L'action d'acheminer ces produits d'un lieu à un autre en propre ou par un tiers, d'un établissement pharmaceutique à un autre établissement pharmaceutique ou à un destinataire autorisé.

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations

Comité d'experts qui réunit chaque année les nouveautés mondiales les plus importantes afin d'harmoniser les spécifications relatives aux produits pharmaceutiques.

WHO Good Distribution Practices QAS/04.068/Rev.2 [10]

Document basé sur le guide "Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical" de l'OMS. Elle fait référence aux étapes de distribution et d'approvisionnement des produits pharmaceutiques.

Introduction

Dans le cadre du master management de la qualité, l'Unité d'Enseignement QP10 offre l'opportunité à chaque étudiant d'intégrer le projet de son choix et de former avec d'autres étudiants un groupe de travail avec une thématique d'intérêt commune. Ce projet, à première vue pédagogique à travers sa méthodologie d'appropriation des outils du management de la qualité, est en fait une réelle projection professionnelle visant à évaluer la capacité de gestion de projets et de travail en groupe offrant ainsi une réelle initiation au monde professionnel.

Lors de la séance de présentation des thématiques QP10, notre choix s'est porté sur le thème suivant : « Bonnes pratiques de distribution des produits sensibles (Médicaments) ».

Cette thématique constitue la fibre sensible des laboratoires pharmaceutiques et des agences réglementaires telle que l'AFSSAPS, vu l'enjeu économique qui en découle (9,5 milliards d'euros/mondial pour les vaccins en 2007 [2]) et le risque éventuel sur la santé des patients. A cet effet, beaucoup d'efforts ont ainsi été réalisés à travers l'établissement des guides de bonnes pratiques de distribution : Bonnes Pratiques de Distribution « BPD » Françaises, Good Distribution Practices « GDP » Européenne, Food and Drug Administration « FDA » USA, Lignes directrices de la World Health Organisation WHO, les lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication « BPF » Gui 0001 Canadienne. Cependant, peu d'indicateurs sont disponibles pour évaluer leur efficacité car rares sont les agences réglementaires et les laboratoires pharmaceutiques communiquant sur ces évaluations.

Notre projet consiste à réaliser une grille d'autodiagnostic sur les bonnes pratiques de distribution des produits sensibles. Pour cela, nous nous sommes basés essentiellement sur les Bonnes Pratiques de Distribution Françaises n°2000/9 bis [1], tout en prenant en considération les différents référentiels cités précédemment pour une méthodologie et des résultats exhaustifs et pertinents. Nous avons tout d'abord observé le fonctionnement du processus de distribution afin de détecter les maillons critiques de la chaîne de distribution. Puis dans un second temps, nous avons établi une grille d'autodiagnostic, compatible avec les aspects réglementaires en vigueur, permettant une meilleure visualisation et une évaluation plus rapide des axes de progrès prioritaires.

Une fois établie, cette grille aura comme principale vocation, la maîtrise du processus de distribution des produits sensibles et évoluera selon le type de sensibilité des produits intégrant ainsi une boucle d'amélioration continue.

Pour mener à bien notre projet, nous serons encadrés par Mme Sophie SOUMARE, Professeur en Génie Biologie à l'université de Compiègne.

CHAPITRE 1 : Présentation du contexte du projet

1. Formalisation du projet

1.1. Contexte

Le marché mondial du médicament est un marché extrêmement compétitif représentant près de 870 milliards de dollars [3] (27,3 milliards d'euros en France en 2010 [4]). La fiabilité et la sécurité des produits sont les facteurs essentiels de cette prospérité économique et influencent directement la santé des patients.

Dans cette optique, de nombreux référentiels ont été développés afin d'encadrer la fabrication et la distribution des produits pharmaceutiques. Néanmoins, un regard plus appuyé s'est tourné vers les conditions de transport de ces produits. En effet, le taux de produits non conforme dû aux aléas de transport représente un déficit financier à la fois direct et indirect (rappel de produits, poursuite judiciaire), pouvant influencer l'avenir financier d'une entreprise.

Dans le souci d'être à la fois leader du marché mondial et de l'innovation, l'industrie pharmaceutique se voit donc aujourd'hui confrontée au défi majeur de la maîtrise du savoir faire tout au long du cycle de vie du médicament et plus particulièrement dans le cas des produits sensibles.

Au sein du laboratoire pharmaceutique, le médicament est produit puis conditionné (blister, boîte, carton et palette) avant d'être distribués. La chaîne de distribution des produits pharmaceutiques (Figure 1) passe par plusieurs maillons intermédiaires (dépositaires, répartiteurs, grossistes...) pour arriver finalement au niveau des officines, pharmacies hospitalières qui dispensent directement le produit au patient.

Ce processus de distribution comprend l'emballage, le transport et le stockage et doit respecter les exigences qualité des produits de santé et leur intégrité en s'appuyant sur les Bonnes Pratiques de Distribution.

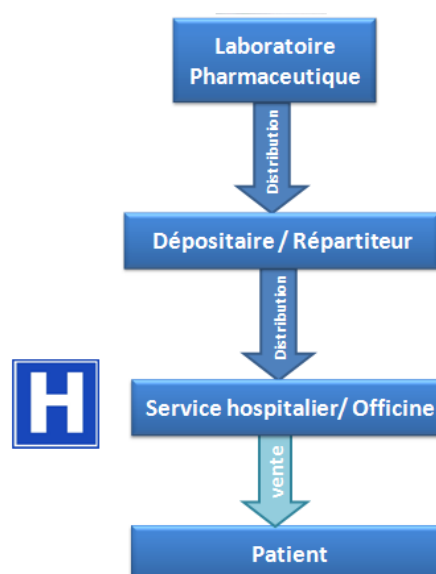


Figure 1 : Circuit du médicament de la fabrication à la consommation [5]

Les bonnes pratiques de distribution s'appliquent à tous les maillons de la chaîne de distribution. C'est à dire qu'elles concernent les fabricants, les exploitants chargés des opérations de distribution en gros, les importateurs, les dépositaires et les grossistes répartiteurs, et tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments. Ces médicaments seront distribués aux officines, aux hôpitaux avant d'atteindre le dernier maillon de la chaîne sur lequel reposent tous les enjeux rétrospectifs: le patient. [4]

1.2. Origine et Enjeux

Dans le cycle de vie d'un médicament, la distribution est un maillon important de la chaîne d'approvisionnement, plus particulièrement lorsqu'il s'agit de produits sensibles.

En effet, en France plus de 1,2 millions de patients utilisent des produits thermosensibles [6]. Ce projet QP10 est une démarche d'amélioration continue dans le cadre de la distribution des produits sensibles afin de garantir aux patients un produit de qualité, efficace et sûr pour les patients, conforme aux exigences des agences réglementaires, assurant ainsi la pérennité des laboratoires et indirectement l'économie du pays.

En effet, la problématique émanant de la distribution des produits pharmaceutiques concerne principalement [7] :

- Un risque de santé publique : le non respect des conditions de transport ou de stockage d'un médicament peuvent influencer sa qualité et son intégrité aboutissant au final à son inefficacité (aucun effet curatif chez le patient) ou plus grave encore à sa toxicité (apparition de produits de dégradation toxiques induisant des effets secondaires plus ou moins graves chez le patient voir une mortalité).
- Un risque financier : les conséquences des risques de santé publique peuvent engendrer des pertes financières conséquentes : Suite à au non respect des conditions de transport et de stockage, la marchandise devra être détruite afin d'éviter des risques sanitaires, engendrant ainsi un déficit économique considérable.

A ces aléas viennent s'ajouter les pertes lors du processus de transport tels que le vol, la casse accentuant ainsi le déficit financier.

Afin de maîtriser ses risques, les étapes de transport et de stockage des médicaments doivent donc être étroitement contrôlées. En effet, par leur maîtrise, la qualité des produits transportés sera maintenue et ne pourra être remise en cause.

1.3. Situation réglementaire

Du point de vue réglementaire, les guides des bonnes pratiques de distribution rappellent les principes fondamentaux essentiels qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des produits pharmaceutiques. Ils définissent un cadre d'organisation général de toutes les opérations réalisées par les établissements pharmaceutiques de distribution en gros.

De plus, ils fixent les dispositions relatives à la disponibilité des produits pharmaceutiques, la sécurité d’approvisionnement et la rapidité de livraison. Ces guides des bonnes pratiques diffèrent selon le type de législation régissant les pays, si bien qu’il en existe plusieurs :

Au niveau Européen : On retrouvera les lignes directrices 94/C 63/03 [8].

A niveau Français : Les Bonnes Pratiques de Distribution n°2000/9bis (du 15 mars 2010). Elles sont essentiellement issues des lignes directrices européennes.

Au niveau Américain : On retrouve les recommandations de distribution selon la FDA (Food and Drug Administration).

Au niveau Canadien : Il existe des lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF GUI-0001[9]) avec des règlements (Annexe 1) applicables selon le type d’activité : emballeurs/étiqueteurs, importateurs, distributeurs, grossistes.

Au niveau Mondial : Il existe les GDP (WHO) selon l’OMS : les WHO-GDP-QAS/04.068/Rev.2 [10].

Pour les pays qui ne possèdent pas leur propre guide sur ce sujet, ils utilisent alors les WHO qui régissent la distribution des produits pharmaceutiques.

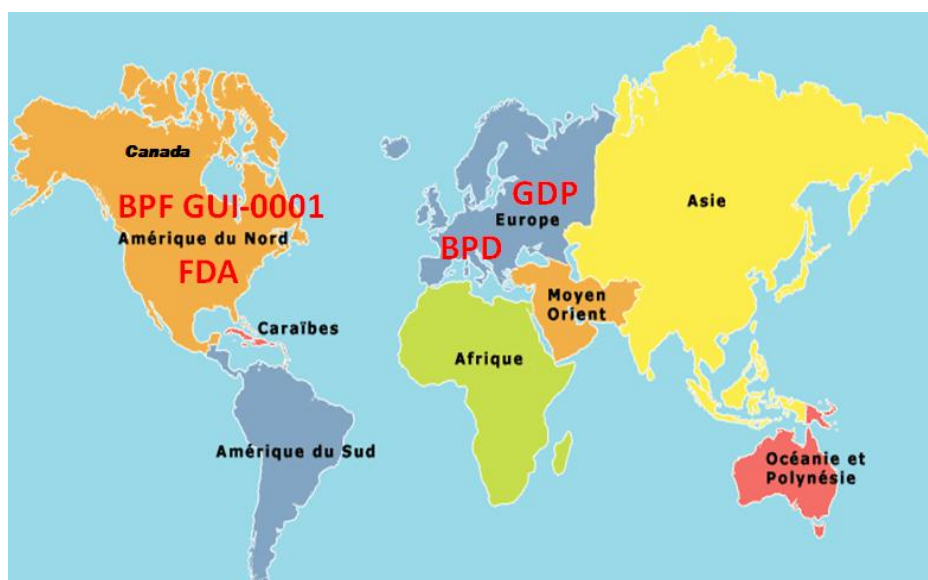


Figure 2 : Principaux guides de distribution des médicaments au niveau mondial [5]

De plus, nous avons pu constater qu’il existait des référentiels établis et utilisés par des organismes de transport. Nous avons ainsi pu prendre connaissance du référentiel CERTIPHARM qui définit des exigences appliquées au transport des produits de la santé [11]. Ce référentiel reprend les exigences de BPD Françaises en y incorporant certaines exigences supplémentaires ou plus explicitées.

Il existe aussi un autre référentiel émis par le CIP (Club Inter Pharmaceutique) destiné aux répartiteurs et aux fabricants [12]. Ce référentiel reprend aussi les exigences des BPD Françaises.

On peut aussi constater que ces organismes ont établi leurs propres référentiels afin de garantir une maîtrise du processus de distribution, la qualité du produit et la sécurité des patients.

Bien que tous les guides de bonnes pratiques de distribution aient été pris en considération pour l'établissement de ce projet et consolider sa méthodologie de réflexion, les Bonnes Pratiques de Distribution Françaises seront principalement citées et utilisées pour la suite, notamment pour l'établissement de la grille d'autodiagnostic.

2. Définition du projet

2.1. Définition de la problématique

QOQCP	GRUPE DE PARTICIPANTS : GRUPE 8	DATE 09/10/2011
DONNEE D'ENTREE :	Distribution des produits sensibles	
QUI ?	Directs <u>Émetteurs :</u> Fabricants <u>Récepteurs :</u> -Importateurs -Exploitants chargés des opérations de distribution en gros - Dépositaires -Grossistes -Etablissements pharmaceutiques ayant des activités de distribution en gros -Certains Hôpitaux -Distributeurs -AFSSAPS	Indirects (éventuels) <u>Émetteurs :</u> -Pharmaciens d'officines -Pharmaciens hospitaliers -Médecins <u>Récepteurs :</u> Les patients
QUOI ?	Les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de transport et du stockage des produits sensibles	
OU ?	-Transport des produits -Stockage des produits	
QUAND ?	Au moment des transferts, transport et du stockage	
COMMENT ?	- Nombre de réclamations - Les retours des produits - Rappels et retrait de produits - Pourcentages de non-conformités - Pourcentages d'incidents chez les patients.	
POURQUOI ?	- Attente des agences et respect des évolutions réglementaires. - Qualité produit/sécurité patient/traçabilité - Maitrise des coûts et de pertes de produits. - Réputation et pérennité des laboratoires - Economie du pays	
DONNEE DE SORTIE :	Quels sont les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de transport et du stockage des produits sensibles ?	

Figure 3 : Définition de la problématique du projet : QOQCP (Qui, Quoi, Où, Quand, Comment) [5]

Le QQQQCP (Qui, Quoi, Où, Quand, Comment) a permis d'élucider la problématique à résoudre lors d'un projet et d'établir une démarche préliminaire à sa résolution.

Grâce au QQQQCP, les différents acteurs concernés ont été identifiés et la thématique principale de la grille d'autodiagnostic définie : la distribution des produits Pharmaceutiques. Cette grille sera axée spécifiquement sur les principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de transport et de stockage des produits pharmaceutiques afin de garantir leur qualité et leur sécurité pour les patients.

Le QQQQCP a été d'un grand apport dans la rapidité d'identification de la problématique et le traitement des données. Cependant, il ne faudrait surtout pas perdre de vue la perspective que le QQQQCP est réalisé sur la thématique à résoudre et non sur sa méthodologie de résolution en tant que projet et dont la finalité est la réalisation d'une grille d'autodiagnostic sur les bonnes pratiques de transport et de stockage des produits sensibles.

2.2. Identification des objectifs

La réalisation d'une Planification Dynamique Stratégique a permis d'accéder à une vision claire sur la stratégie globale à suivre pour gérer le projet et atteindre les objectifs fixés. Cela donne un sens au projet et permet ainsi de comprendre l'importance de développer un outil d'autodiagnostic. La figure 4 permet ainsi de schématiser le projet et de le rendre compréhensible en un coup d'œil.



Figure 4: Identification des objectifs : PDS (Planification Dynamique Stratégique) [5]

Les objectifs de ce projet sont tout d'abord de comprendre les contextes et les enjeux de la distribution du médicament, puis dans un second temps, d'établir un outil d'autodiagnostic une fois tous les référentiels relatifs à ce sujet identifiés. Cet outil permettra aux entreprises concernées de contrôler leurs activités par rapport aux exigences des différents guides en vigueur.

Enfin, la définition des différentes missions a permis de réaliser une planification de l'organisation pour mener à bien le projet.

2.3. Planification

Ce projet a depuis le début suivi une structure bien définie. L'existence de jalons a permis d'organiser le travail en fonction des livrables à produire (Annexe 2).

Des réunions ont été organisées, dans un premier temps, pour faire le point sur les informations obtenues, sur la méthodologie de collecte des informations et la répartition des tâches en fonction des axes prioritaires.

Dans un deuxième temps, les réunions se sont focalisées sur les moyens mis en œuvre pour l'organisation et la rédaction du rapport.

Des points réguliers avec la tutrice du projet, Mme Soumaré, ont été organisés systématiquement avant chaque jalon.

Outre ces réunions, la communication s'effectuait soit oralement après la fin des cours, soit par e-mails, particulièrement pendant les week-ends, où le groupe était géographiquement dispersé.

Le travail par lui-même s'est effectué principalement de manière autonome, mettant en commun les résultats, et se donnant chacun des retours sur les parties déjà réalisées. L'ultime partie cruciale de ce projet a été la préparation des points de rapports oraux. Une attention spéciale a été portée sur les présentations Power Point, notamment au niveau de la clarté du message. A chaque jalon, le groupe se réunissait aussi bien en amont du passage oral afin de discuter des derniers détails en aval afin d'améliorer les livrables du projet.

La communication a donc été l'un des piliers de l'activité, permettant au final d'avoir un ensemble cohérent et complet.

CHAPITRE 2 : Résolution de la problématique

1. Processus de distribution et réglementation

1.1. Processus de distribution

Le processus de distribution de produits pharmaceutiques peut être représenté sous la forme d'un chainage d'événements, faisant intervenir plusieurs acteurs à différents niveaux ainsi que des systèmes documentaires réglementés se référant aux guides de Bonnes Pratiques de Distribution. Le schéma suivant illustre le processus de distribution des produits pharmaceutiques et donne une vision globale de ce processus.

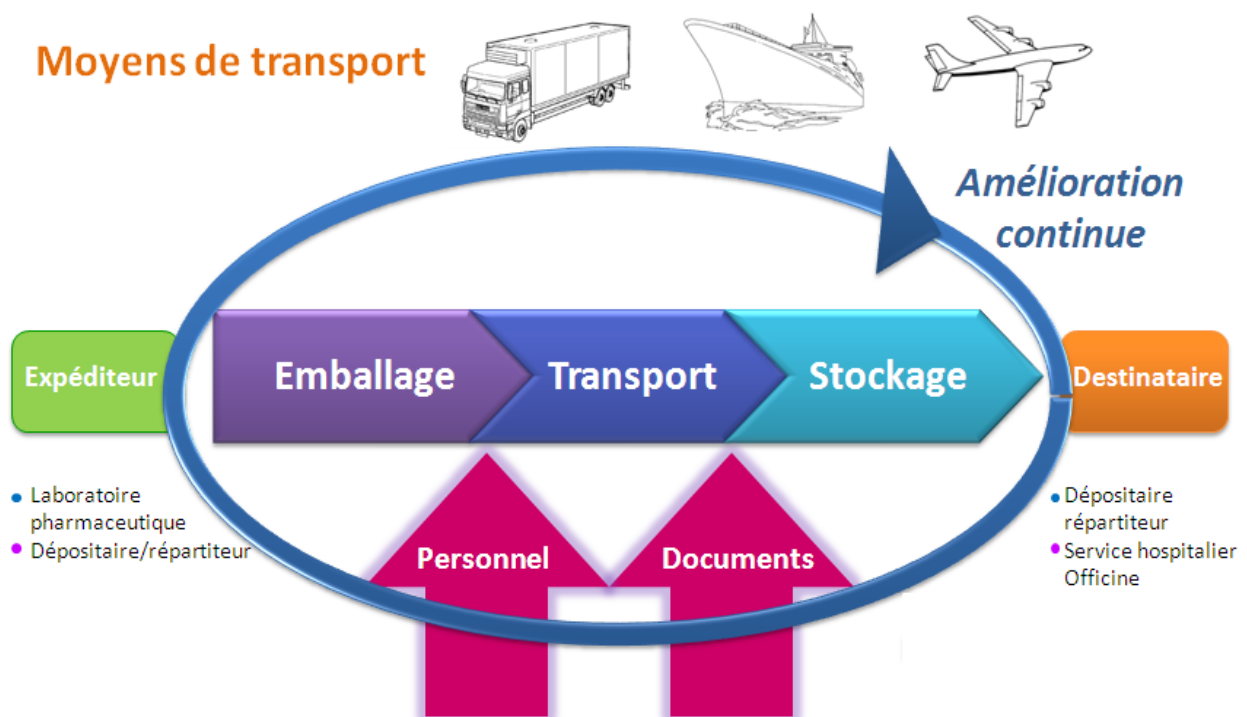


Figure 5: Schéma du processus de distribution et des moyens de transport [5]

1.2. Comparaison des référentiels réglementaires

Bien que le schéma du processus distribution soit unanime, les guides des bonnes pratiques diffèrent selon le type de législation régissant les pays: FDA (USA), lignes directrices européennes, WHO (OMS), BPF GUI-0001 (Canada), BDP Françaises. (Figure 2).

Les BPD Françaises s'inspirent des lignes directrices Européennes et sont bien distinctes des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Elles donnent des bonnes pratiques générales sur la distribution des médicaments sans spécificité relative au type de sensibilité du produit.

A l'inverse le processus de distribution au Canada qui est géré selon des règlements issus des lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication est applicable selon le type d'activité : Emballeurs/Etiqueteurs, importateurs, distributeurs, grossistes.

De plus les autorités Canadienne prévoient aussi des lignes directrices pour les produits thermosensibles (GUI-0069 [13]) ce qui n'est pas prévu par les lignes directrices européennes ET les BPD françaises.

Ces différents référentiels font tous références aux BPD, cependant, mêmes si certains abordent la distribution des produits thermosensibles (vu l'enjeu économique, par exemple les vaccins représente 9,5 milliards d'euros/mondial en 2007 [2]) aucun de ces référentiels n'aborde les bonnes pratiques de distribution d'autres types de sensibilité tels que la photosensibilité, la sensibilité à l'humidité, à l'oxygène, etc.

Après cette étude bibliographique, les bonnes pratiques de distribution françaises ont été retenues comme base pour l'établissement d'une démarche de bonnes pratiques de distribution des produits sensibles en les adaptant selon le cas au type de sensibilité du produit à distribuer.

Par exemple : dans le cas des produits thermosensibles (vaccins), les BPD Françaises pourrait être renforcées par les données figurants dans les chapitres des GUI-0069 Canadienne [13] et aboutir ainsi à un référentiel plus exhaustive et surtout plus spécifique au type de sensibilité du produit.

2. Problématiques des produits sensibles

Les médicaments transportés et conservés sous conditions particulières de conservation sont en forte croissance. En effet, l'évolution des technologies dans l'industrie pharmaceutique a eu pour conséquence l'apparition sur le marché de nouveaux médicaments souvent sensibles aux variations de températures, d'humidité, de lumière,...etc.

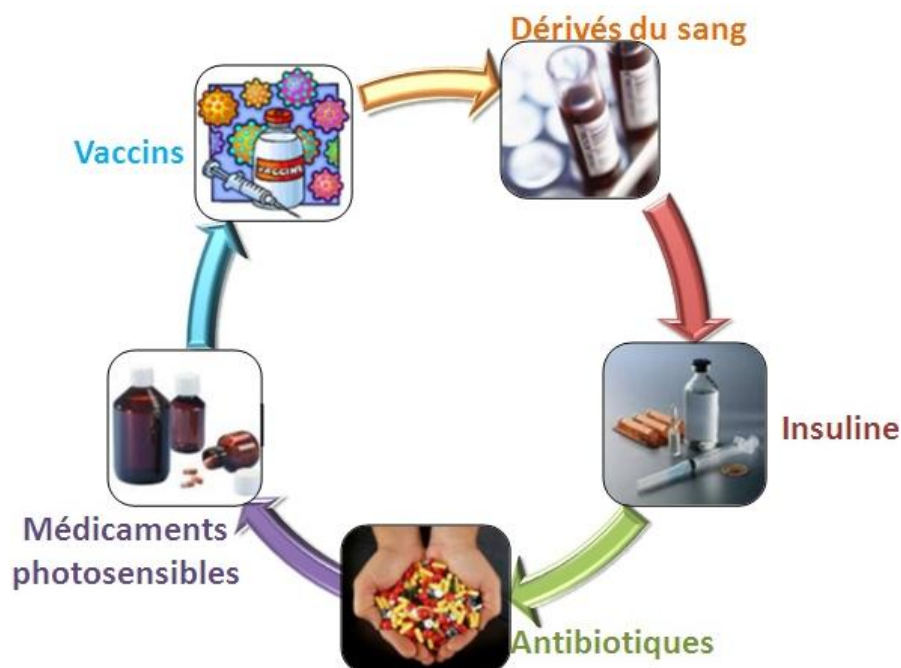


Figure 6: Les produits sensibles [5]

Les produits sensibles sont des produits dont la dégradation est favorisée par l'oxygène, l'humidité, la lumière ou la pression, des produits d'origine biologique (hormones, dérivés du sang) ainsi que certains produits présentant un risque potentiel (radioéléments, produits d'oncologie).

Le transport et le stockage des produits sensibles sont donc un des maillons importants de la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Les processus de dégradation des produits sensibles les plus fréquemment avancés sont l'hydrolyse et l'oxydation, la photo dégradation et la dénaturation. Ces phénomènes font intervenir l'eau, l'oxygène, la lumière ainsi que la température. Ils induisent principalement un risque de dégradation du principe actif, de l'excipient ou de la forme galénique entraînant une perte d'efficacité, voire une toxicité.

Les exemples d'altération des produits par la température sont multiples : insuline dénaturée ; vaccins réchauffés inefficaces ; durées de l'antipsychotique à libération prolongée écourtée...

Les effets délétères du froid, moins connus, sont d'avoir principalement liés au risque de congélation provoquant notamment l'altération de la forme galénique, une déstabilisation des mélanges, la dégradation irréversible des produits de nature protéique. Une exposition unique à une température négative est suffisante pour rendre inefficaces certains vaccins, les érythropoïétines, les insulines,...ou faire précipiter des solutions, éclater des ampoules...

En résumé les risques émanant du non respect des conditions de transport et de stockage des produits sensibles sont les suivants [7]:

- Une diminution de l'activité, entraînée par une baisse de la teneur en principe actif (Exemple de la vitamine K injectable, dégradée en 24 heures en dehors du +2 - +8°C).
- Une diminution de l'efficacité peut entraîner une augmentation des résistances
- L'apparition de dérivés toxiques (exemple avec la tétracycline (antibiotiques))
- Une modification des caractères organoleptiques et physico-chimiques.

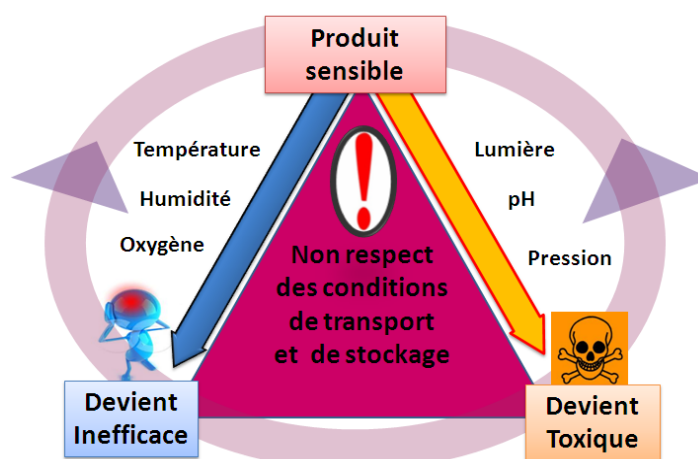


Figure 7: Conséquences d'un non respect des conditions de transport et de stockage des produits sensibles [5]

D'autres produits sont considérés comme sensibles tels que les radioéléments, les produits d'oncologie du fait du risque qu'ils représentent pour l'homme et l'environnement en cas d'incidents lors de leur transport.

Ainsi, compte tenu de tous ces risques encourus, il incombe aux personnes responsables de garantir la bonne conservation des médicaments tout au long du processus de distribution (réception stockage, transport...) jusqu'à leur vente aux patients.

3. Les Bonnes Pratiques de Distribution en gros Françaises

3.1. Présentation générale

En France, le secteur de la distribution des médicaments est régi par les 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. L'application de ces BPD permet de préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués, qui doit être maintenue tout au long de la chaîne pharmaceutique grâce à un système d'assurance qualité.

Ces bonnes pratiques abordent les chapitres suivants [1]:

- CHAPITRE I^{er}: GESTION DE LA QUALITÉ
- CHAPITRE II : PERSONNEL
 - Généralité
 - Champ d'action des pharmaciens
 - Formation
 - Hygiène du personnel
- CHAPITRE III : LOCAUX ET MATÉRIEL
 - Principe
 - Locaux
 - Stockage
 - Equipements et matériel
 - Systèmes informatisés
- CHAPITRE IV: APPROVISIONNEMENT, RECEPTION ET OPERATIONS DE STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS
 - Approvisionnement
 - Grossistes-répartiteurs
 - Fabricants, importateurs, exploitants, dépositaires, grossistes, répartiteurs, autres distributeurs en gros
 - Réception, stockage et manutention des produits
- CHAPITRE V: PREPARATION ET LIVRAISON DES COMMANDES
 - Principe
 - Prise de commande
 - Préparation des commandes et emballages
 - Livraison
- CHAPITRE VI : RETOURS DE PRODUITS NON DÉFECTUEUX, RÉCLAMATIONS, RAPPELS OU RETRAITS, PRODUITS CONTREFAITS, DESTRUCTION
 - Retours de produits non défectueux
 - Réclamations sur la qualité des produits
 - Rappels ou retraits
 - Produits contrefaits
 - Destruction

- CHAPITRE VII : DOCUMENTATION
 - Documents rendus obligatoires par la réglementation pharmaceutique
 - Documents liés au fonctionnement interne de l'établissement
 - Nature des documents
 - Rédaction, approbation/diffusion et gestion
 - Archivage

- CHAPITRE VIII : AUTO-INSPECTION
 - Principe
 - Modalités
 - Enregistrement
 - Suivi

3.2. Les points clés

Dans l'optique de garantir la qualité, l'innocuité et la conformité des produits pharmaceutiques destinés aux patients et de préserver l'intérêt économique du marché du médicament, les responsables ainsi que tout le personnel contribuant se doivent d'appliquer les bonnes pratiques de distribution et bien les adapter aux sensibilités des produits, notamment en renforçant, par des mesures plus spécifiques, les axes critiques du processus de distribution, à savoir :

- ❖ **La formation du personnel.**
- ❖ **Le stockage, le transport, l'étiquetage et la réception**
- ❖ **Les moyens logistiques de transport et de stockage**
- ❖ **L'enregistrement et la traçabilité.**
- ❖ **L'amélioration continue.**

Il est important de savoir que ce sont ces axes là qui vont être renforcés et adaptés en fonction du type de sensibilité du produit. Leur mise en évidence spécifique lors de l'établissement de la grille d'autodiagnostic est d'une grande importance.

3.2.1. Formation du personnel

Le personnel constitue l'un des maillons dynamiques de la chaîne de distribution des médicaments. Les membres du personnel quelque soit leur poste, doivent être correctement formés, selon le type de sensibilité des produits à transporter, et périodiquement évalués tant sur le plan théorique que sur le plan pratique. Ils doivent aussi participer à toutes les actions préventives et correctives, et assumer la responsabilité de leurs actes et décisions.

Par exemple, dans le cas des produits thermosensibles (vaccins) le personnel doit veiller à ne pas les exposer à un écart de température autre que l'intervalle (2-8°C) ce qui pourrait mettre en péril la qualité du produit.

3.2.2. Emballage, étiquetage, entreposage, transport, réception

❖ **Emballage**

Les produits pharmaceutiques sont généralement présentés sous des conditionnements primaires et secondaires qui seront mis en cartons (encartonnage), puis transportés dans des conteneurs lors du processus de distribution (Figure 5).

L'intégrité et la qualité du conditionnement primaire revête de ce fait une grande importance dans le cas des produits sensibles, car plus qu'un simple emballage, il assurera un rôle de protection (rôle fonctionnel), dont le choix sera très important pour le maintien des bonnes conditions de conservation des produits transportés [7]:

- Un emballage opaque dans le cas des produits photosensibles (sensible à la lumière).
- Des blisters aluminium/aluminium dans le cas des produits sensibles à l'humidité.
- Un matériel isotherme ou isolant (conductivité thermique $< 0,065 \text{ W/m.}^\circ\text{C}$) dans le cas des produits thermosensibles.

Le conditionnement secondaire du médicament permet la manipulation, le transport, l'identification du médicament ainsi que l'information de l'utilisateur, notamment sur les conditions de conservation. Ce type de contenant peut être choisi en fonction de la sensibilité du produit.

Les cartons et conteneurs servent au transport des produits pharmaceutiques. Leur composition peut être adaptée dans certains cas, selon la sensibilité du produit tels que les conteneurs thermorésistants ou réfrigérants pour le transport des produits thermosensibles. (conductivité thermique $< 0,065 \text{ W/m.}^\circ\text{C}$)

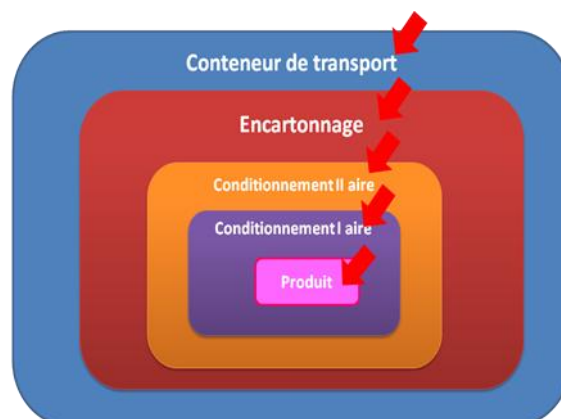


Figure 8 : Différents Emballages du produit pharmaceutique [5]

❖ **Etiquetage**

Il est recommandé d'étiqueter les emballages par des textes et/ou pictogrammes explicites afin de fournir les informations de façon claire à tous les intervenants pour que soient respectées les conditions de conservation des produits sensibles. Ces mentions varient selon le type de sensibilité du produit transporté.

Exemple : Cas du TRANSPORT REFRIGERE tel que les vaccins :

Les cartons devront porter une étiquette : « A transporter/ conserver entre +2 et +8°C
– A remettre dès réception entre + 2 à +8°C »

❖ **Transport, Réception, Stockage**

Les conteneurs de transport, les aires de réception et de stockage doivent être adaptées aux types de sensibilités des produits et leurs conditions de conservation. Ils doivent être équipés d'alarmes et de dispositifs de surveillance de la température et de l'humidité, étalonnés à intervalles prédéterminés.

Quels enregistreurs utiliser ?

Les enregistreurs de température doivent être approuvés et répondre ainsi aux exigences suivantes :

- conformité à la norme NF E 18 150, ou à son équivalent CEN ;
- Ces enregistreurs ont satisfait aux essais obligatoires prévus par la norme Afnor. Lors de leur commercialisation les constructeurs doivent délivrer à l'acheteur une fiche technique d'aptitude à l'emploi.

Chaque enregistreur doit être identifié individuellement avant sa mise en service et son numéro associé sans ambiguïté au chargement auquel il se rapporte. Ce numéro figure notamment sur le document d'accompagnement de la marchandise ou dans le dossier du véhicule à son lieu de rattachement.

Figure 9: Choix des enregistreurs [14]

3.2.3. Enregistrement et Traçabilité

Des procédures écrites doivent être établies tout au long du processus de distribution en prenant en compte la nature de la sensibilité du produit.

Par ailleurs un dossier de transport réglementé doit être établi et constitue la preuve de la maîtrise du transport [17].

Ce dossier de transport devra expliciter :

- ✓ Modes de liaisons du point de départ au point d'arriver
- ✓ Contrôles des paramètres d'états
 - Dans le colis
 - Environnement du colis
- ✓ Trajets prévisionnels empruntés et solutions de back up.
- ✓ Eventuelle rupture de charge et leur localisation.
- ✓ Horaires prévisionnels et délais attendus
- ✓ Cahier des charges des transporteurs

3.2.4. Amélioration continue : HACCP

L'intérêt de la mise en place d'un tel système est de plusieurs ordres [17]:

- Sur le plan humain : le système HACCP implique l'ensemble du personnel de l'entreprise. Il permet de donner à l'ensemble des intervenants un objectif commun : **l'amélioration permanente de la qualité**. Les audits internes permettent de responsabiliser les personnels et constituent un enrichissement des tâches.
- Sur le plan économique : les autocontrôles en cours de distribution, en détectant les défauts au plus tôt, permettent de corriger rapidement les déviations et diminuent ainsi le pourcentage de non conformité. Ils conduisent à un raccourcissement des cycles et à une augmentation de la productivité donc à une meilleure maîtrise de la chaîne de distribution.

La mise en place d'un système HACCP ne doit pas être considérée comme une contrainte par les entités concernées par la distribution, mais comme une opportunité d'analyse de ses méthodes de travail. La nécessité de vérifications régulières du bon fonctionnement du système mis en place, permet une remise en cause permanente, facteur indispensable du progrès.

CHAPITRE 3 : Action retenue

1. Objectifs de la grille d'autodiagnostic

L'objectif de ce projet est de réaliser une grille d'autodiagnostic permettant à un utilisateur de vérifier s'il respecte ou non les Bonnes Pratiques de Distribution Françaises.

Cette grille s'adresse à la fois aux laboratoires pharmaceutiques, aux dépositaires – répartiteurs ainsi qu'aux entreprises de transport. Elle permet de s'auto-évaluer (audit interne) ou d'évaluer un sous-traitant (audit externe), c'est-à-dire de faire un état de lieux de l'activité selon les BPD françaises. Ainsi, la grille est un outil qui va permettre d'améliorer le contrôle et la traçabilité du transport ainsi que les moyens de stockage de l'entreprise.

A la fin de l'autodiagnostic, l'utilisateur pourra visualiser tous les processus en un coup d'œil et voir si oui ou non les BPD sont respectées pour pouvoir mettre en place un plan d'actions prioritaires.

Le bénéfice pour les entreprises est :

- Comprendre l'intérêt des bonnes pratiques pour respecter les BPD Françaises,
- Visualiser là où elles doivent être améliorées afin de répondre aux exigences des BPD,
- La rapidité de l'autoévaluation, et la rapidité d'action,
- Le coût restreint d'un tel outil.

2. Réalisation de la grille

2.1. Processus de réalisation

Afin de réaliser la grille d'autodiagnostic le processus suivant a été suivi :

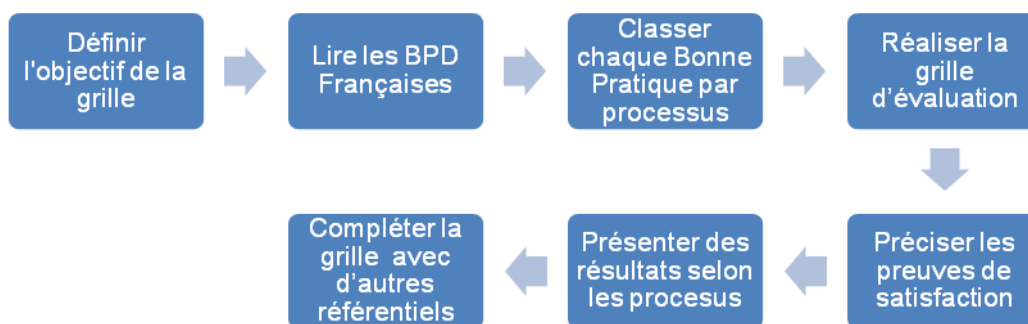


Figure 10: Processus de réalisation de la grille d'autodiagnostic [5]

Après avoir défini l'objectif de la grille, une lecture des BPD Française (n°2000/9bis) a permis de classer chaque bonne pratique selon le processus de distribution.

Les critères d'évaluation on ensuite était choisi afin de créer une grille interactive permettant à l'utilisateur de s'évaluer.

Par la suite la grille pourra être complétée par d'autres référentiels afin de l'adapter aux types de produits concernant l'entreprise et à leur sensibilité (produits sensibles à la température, à la lumière, à l'humidité...).

2.2. Choix de la mise en forme

2.2.1. Choix de la mise en forme des bonnes pratiques

Après réflexion sur les différentes possibilités de présentation des bonnes pratiques (avantages/inconvénients), nous avons choisi de travailler selon le processus de distribution (figure 5).

Types de classement	Avantage	Inconvénient
Selon les chapitres des BPD	Suivre les BPD	Redondance de certaines bonnes pratiques.
Selon l'ordre chronologique du processus	Eviter de répéter certaines bonnes pratiques	Ne pas suivre l'ordre des BPD Françaises
Selon la classification 5M	Bien définir les points forts et faibles de l'entreprise	Ne pas suivre l'ordre des BPD Françaises

Figure 11: Tableau des avantages et inconvénients des différentes présentations des bonnes pratiques [5]

Les bonnes pratiques ont donc été classées selon le processus de distribution (figure 5) en intégrant tous les chapitres issue des BPD françaises.

Voici les différentes catégories (Annexe 3):

- Personnel
- Locaux
- Matériel et équipement
- Produits transportés
- Gestion documentaire
- Contrôle informatique
- Audit interne
- Approvisionnement et Réception
- Stockage
- Transport et Manutention
- Préparation des commandes et livraisons
- Traitements des non conformités
- Traitements des réclamations

2.2.2. Choix des critères d'évaluation

Cette grille est la première version d'un outil d'autodiagnostic sur les BPD. Son utilisation devra donc être aussi simple que possible pour ne pas la rendre obsolète. Cette grille présente l'avantage d'être intégrée dans une politique d'amélioration continu. Ceci va ainsi permettre, avec le temps et l'expérience, d'ajouter d'autres options d'évaluation et d'ajuster le contenu à la thématique de sensibilité abordée pour obtenir des résultats plus pertinents.

De ce fait nous avons choisi d'utiliser 4 critères possibles afin de remplir la grille et chaque item va être ensuite associé à une véracité.

Légende :	Item	% de véracité
La bonne pratique n'est jamais réalisée	Faux	0%
La bonne pratique est parfois réalisée	Plutôt faux	35%
La bonne pratique est toujours réalisée	Vrai	70%
Il existe une preuve que la bonne pratique est toujours réalisée	Vrai Prouvé	100%
N'est pas concerné	NA	NA

Figure 12 : Tableau de l'échelle d'évaluation [5]

D'autre part, chaque bonne pratique classée par processus est pondérée afin d'obtenir par la suite un score pour le processus. Chaque bonne pratique a la même pondération au sein d'un même processus sachant que chaque processus a une pondération totale de 1. Ainsi le résultat obtenu pour chaque processus résulte de la réponse à chaque bonne pratique.

2.2.3. Choix de la présentation des résultats

La présentation des résultats est gérée par processus. Cette répartition par processus va permettre à l'utilisateur de savoir exactement quel processus doit être amélioré afin de respecter les BPD.

Les résultats sont présentés sous forme de liste des processus qui apparaîtra sous forme d'un graphique radar. Chaque processus va obtenir un taux de réalisation. Ainsi l'utilisateur pourra visualiser les processus sur lesquels des améliorations devront être apportées afin de respecter les BPD françaises.

2.3. Analyses des risques

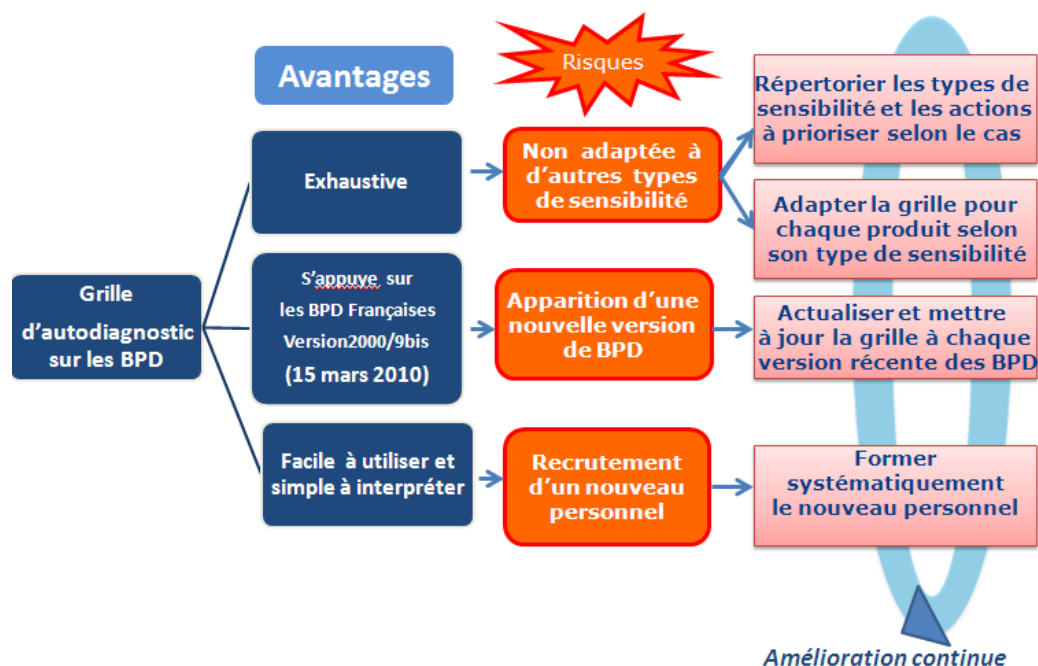


Figure 13 : Diagramme des risques de la grille [5]

Afin de définir les conditions d'utilisation de cette grille d'autodiagnostic, nous avons cherché à définir les avantages d'un tel outil. Puis à chaque avantage, un risque a été associé afin de proposer des solutions alternatives.

Ainsi les utilisateurs de cette grille pourront mettre en place un système d'amélioration continue afin de la mettre à jour et faciliter son utilisation au sein de l'entreprise.

3. Présentation de la grille

Cet outil d'autodiagnostic est composé de 3 onglets. Chacune de ces parties a un objectif spécifique et apporte un complément d'information important pour l'utilisation de l'outil.

3.1. Présentation de l'outil

Ce premier onglet va permettre de présenter les objectifs de la grille à l'utilisateur. Un petit paragraphe rappelant l'intérêt de respecter les Bonnes pratiques de distribution

Cet onglet va aussi permettre de présenter la grille, c'est-à-dire de donner une légende aux réponses possibles à chaque bonne pratique : c'est l'échelle d'évaluation. Chaque option de réponse est expliquée par une légende et un pourcentage de véricité (taux de respect des BDP). Autrement dit, la valeur qualitative et quantitative de chaque réponse possible d'évaluation est définie dans cette section.

Sur cette première page, l'utilisateur va aussi pouvoir entrer les informations concernant les personnes ayant réalisé l'autodiagnostic ainsi que les conditions dans lesquels ce dernier a été réalisé (Traçabilité).

A LIRE !...				
Pour Qui ? :	L'ensemble de la filière de transport des produits sensibles			
Pour Quoi ? :	Améliorer le contrôle et la traçabilité des étapes de transport et de stockage des produits sensibles			
Comment ? :	1. Utilisez cet outil d'autodiagnostic simple et rapide en documentant les zones blanches 2. Visualisez votre situation avec l'onglet "Resultats selon processus" et identifiez les améliorations nécessaires 3. Imprimez, communiquez et capitalisez les résultats dans votre système qualité			
Objectif	Piloter via cette grille d'autodiagnostic l'ensemble des étapes de transport et de stockage des produits sensibles			
Evalueurs	Echelle d'évaluation exploitée			
1 : Prénom NOM, Fonction	Légende :	Utilisés dans les calculs		
2 : Prénom NOM, Fonction		Item	% de véricité	
3 : Prénom NOM, Fonction		La bonne pratique n'est jamais réalisée	Faux	0%
4 : Prénom NOM, Fonction		La bonne pratique est parfois réalisée	Plutôt faux	35%
5 : ...		La bonne pratique est toujours réalisée	Vrai	70%
6 : ...		Il existe une preuve que la bonne pratique est toujours réalisée	Vrai Prouvé	100%
	N'est pas concerné	NA	NA	
A REMPLIR !... Cela permet une traçabilité des conditions dans lesquels ce test a été réalisé				
Saisie :	1. L'autodiagnostic a été réalisé le : ... 2. Le temps consacré à la saisie de l'autodiagnostic est de (mn ou heures) : ...			
Exploitation :	3. Les priorités d'action sont : ... 4. ce qui a été réalisé depuis le dernier test: ...			

Figure 14: Page de présentation de la grille d'autodiagnostic [5]

3.2. Grille d'autodiagnostic

Le deuxième onglet contient à la fois la grille d'évaluation et les calculs associés aux réponses.

La grille d'autodiagnostic: Elle est constituée de l'ensemble des bonnes pratiques de distribution que nous avons extraites des différents documents étudiés. Chaque bonne pratique a été regroupée selon le processus global de la distribution. Lors de la réalisation de l'autodiagnostic, l'utilisateur doit effectuer une évaluation cohérente, exacte et précise. Afin d'augmenter cette possibilité, une colonne « modes de preuve attendue » a été ajoutée où l'évaluateur peut visualiser ce qui est clairement attendu. De plus, il existe une colonne « justification » où l'évaluateur doit justifier le choix de sa réponse en écrivant le nom du document qui valide sa réponse. De cette manière, à la fin de l'évaluation, il est possible d'avoir une trace des justifications qui ont donné lieu à tel ou tel choix.

NO. DE CHAPITRE	BONNES PRATIQUES	EVALUATION	MODE DE PREUVES ATTENDUS	JUSTIFICATIONS
PERSONNEL				
2.4/7,7	Il existe des fiches de fonction écrites décrivant les postes, les niveaux de compétences du personnel et les tâches spécifiques	Vrai Prouvé	documents	
1.2	Les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque	Faux Plutôt faux Vrai		
2.2	L'organigramme de l'entreprise est établi	Vrai Prouvé NA	documents	

Figure 15 : Exemple de la construction de la grille [5]

La grille des calculs : Grâce à cette partie, à chaque réponse choisie par l'utilisateur une valeur numérique est associée. Par des calculs automatiques avec des formules préétablies et on obtient une note relative à chaque processus évalué. Chaque processus obtient un pourcentage de réalisation sachant que 100% signifie que le processus est réalisé tel que les critères de réalisation des BDP l'indiquent et que tous les documents nécessaires sont bien enregistrés.

Cotation (0 à 1)					Résultat	Pondération BP (0 à 1)	Note relative au processus
0%	35%	70%	100%	NA			
Faux	Plutôt faux	Vrai	Vrai Prouvé	NA			
			1		1	1,00	0,26
						0,06	0,06

Figure 16: Présentation de la grille de cotation [5]

3.3. Présentation des résultats

Une fois l'évaluation numérique finalisée, la présentation des résultats peut être effectuée sous forme d'un pourcentage du taux de respect des BDP. Ce taux est présenté de deux manières : sous forme de liste des processus et sous forme d'un graphique radar. Ce dernier a pour objectif de montrer les résultats de l'autodiagnostic en un coup d'œil. Ainsi, il sera plus facile de visualiser les axes d'amélioration à prioriser afin de répondre aux exigences des bonnes pratiques de distribution.

TAUX DE RESPECT DES BONNES PRATIQUES POUR CHAQUE CHAPITRE

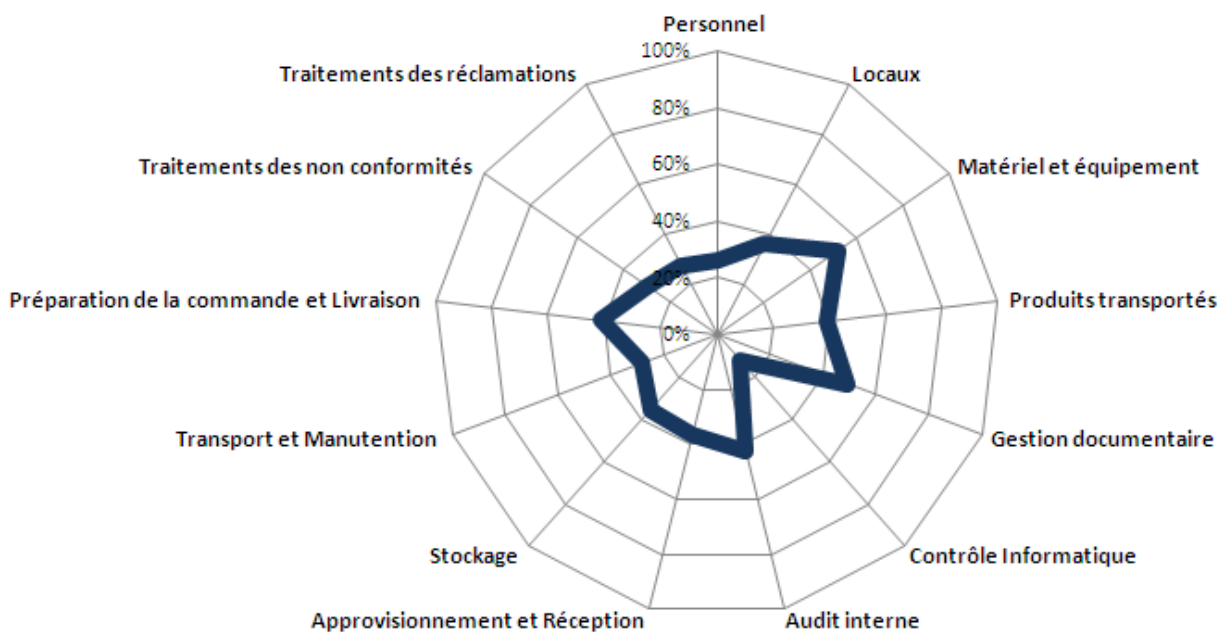


Figure 17: Exemple de radar obtenu à la suite du test [5]

Conclusion et Perspective

Ce projet portant sur les Bonnes Pratiques de Distribution des produits sensibles avait trois principaux objectifs.

Le premier était de comprendre le contexte et les enjeux posés par le sujet. En effet, il a fallu définir le contexte pharmaceutique dans lequel intervenait la distribution des médicaments pour ainsi appréhender les risques liés à la distribution. Il a ainsi été possible de comprendre l'importance de suivre des bonnes pratiques afin garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments auprès des patients.

Dans un deuxième temps, il a fallu étudier les différents référentiels existant, régissant ce secteur. Quelques référentiels ont pu être étudiés et comparés lors de cette étude mais un projet sur plus long terme serait nécessaire afin de faire une recherche plus exhaustive. Néanmoins, certains référentiels reprennent les mêmes bonnes pratiques. De plus, il existe d'autres guides propres à certaines entreprises qui ont pu nous apporter des informations complémentaires pour réaliser notre projet.

Grâce à cela, le résultat final a été de réaliser une grille d'autodiagnostic utilisable par des entreprises du secteur afin qu'elles puissent auto évaluer leur activité de distribution selon les Bonnes Pratiques de Distribution. Cette grille porte principalement sur les BPD Française n°2000/9bis avec quelques informations complémentaires issue d'autre référentiels.

Cette grille pourra par la suite être reprise afin d'y incorporer des données de distribution spécifiques au type de sensibilité du produit à transporter.

En revanche, la grille n'a pu être testé par des professionnels du secteur qui par leur expérience aurait pu nous aider à améliorer son utilisation. En effet, il faut garder à l'esprit que le but de cette grille est de pouvoir aider les entreprise à se situer par rapport au bonnes pratiques de distribution afin qu'elle puisse garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits pour le patient

Lors de ce projet le travail en cohésion et l'organisation selon une planification ont permis de produire des livrables de qualité et dans les délais.

Références bibliographiques

- 1 **Bonnes Pratiques de Distribution en gros**, Afssaps. 2010, <http://www.afssaps.fr> consulté en octobre 2011.
- 2 **Vaccins : les producteurs des pays du sud**, JJ.BERTRAND. 2007. Médicale Tropicale page 347-350, <http://www.revuemedecinotropicale.com> consulté en décembre 2011.
- 3 **Marché Mondial du secteur pharmaceutique**, Leem. 2011, www.leem.org consulté en décembre 2011.
- 4 **Chiffre d'Affaire du marché pharmaceutique en 2010**, Leem. 2011, <http://www.leem.org> consulté en décembre 2011.
- 5 **Bonnes pratiques de Distribution des produits sensibles (Médicaments)** ACOSTA Julia Cristina, BEAUDET Arnaud, EL AZIZ Sarah, SAIGHI Hanane, Projet d'Intégration, MASTER Management de la Qualité (MQ), UTC, 2011-2012, <http://www.utc.fr/master-qualite> , puis "Travaux" "Qualité-Management", réf n° 199.
- 6 **La France reçoit le prix Leading Innovation 2010 pour ses innovations en diabète**, Medactiv. 2010, <http://medactivfrance.blogspot.com> consulté en novembre 2011.
- 7 **Guide pratique chaîne du froid du médicament**, Association Française du Froid (AFF), 2008, <http://www.aff.asso.fr> consulté en octobre 2011.
- 8 **Ligne Directrice Européenne 94/C 63/03**, OAMed, <http://www.swissmedic.ch> consulté en octobre 2011.
- 9 **Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) - édition 2009, version 2 (GUI- 0001)**, Santé Canada. 2011, <http://hc-sc.gc.ca> consulté en octobre 2011.
- 10 **WHO-GDP-QAS/04.068/Rev.2**, World Health Organisation (OMS), 2011, <http://www.who.int> consulté en octobre 2011.
- 11 **Transport de produits de santé**, Certipharm, 2011, <http://certipharm.com> consulté en Octobre 2011.
- 12 **Qualité et transport de médicaments**, CIP (Club Inter Pharmaceutique), 2011, consulté en octobre 2011.
- 13 **Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport GUI-0069**, Louise Jodoin, Tonino Antonetti et *al.* 2011. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, Canada, <http://www.hc-sc.gc.ca> consulté en octobre 2011.
- 14 **Transports d'aliments**. <http://www.fromag.com/transport/denrees.html/> consulté en décembre 2011

Annexes

Annexe 1 : Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) -édition 2009, version 2 (GUI-0001 Règlements des BPF qui s'appliquent aux activités demandant une licence.

Section	Règlement	Importateur * (ARM et nonARM)	Distributeur	Grossiste
1. Locaux	C.02.004	√	√	√
2. Équipement	C.02.005			
3. Personnel	C.02.006	√	√	√
4. Hygiène	C.02.007			
	C.02.008			
5. Analyse des matières premières	C.02.009			
	C.02.010			
6. Contrôle de fabrication	C.02.011	√	√	
	C.02.012	√	√	√
7. Service du contrôle de la qualité	C.02.013	√	√	√
	C.02.014	√	√	√
	C.02.015	√	√	√
8. Analyse du matériel	C.02.016			
	C.02.017			
9. Analyse du produit fini	C.02.018	√	√	
	C.02.019	√	√	
10. Dossiers	C.02.020	√	√	
	C.02.021	√	√	√
	C.02.022	√	√	√
	C.02.023	√	√	√
	C.02.024	√	√	√
11. Échantillons	C.02.025	√	√	
	C.02.026	√	√	
12. Stabilité	C.02.027	√	√	
	C.02.028	√	√	
13. Produits stériles	C.02.029			

Annexe 3 : Les bonnes pratiques de la grille d'autodiagnostic

N° DE CHAPITRE	BONNES PRATIQUES
PERSONNEL	
2.4/7,7	Il existe des fiches de fonction écrites décrivant les postes, les niveaux de compétences du personnel et les tâches spécifiques
1.2	Les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque
2.2	L'organigramme de l'entreprise est établi
2.8	Le personnel est qualifié
2.8	le personnel est en nombre suffisant
2.3	Les postes du pharmacien responsable et du pharmacien délégué sont identifiés
2.11/2.19	Il existe des procédures relatives à la santé et à l'hygiène du personnel
7,7	Il existe des procédures écrites pour les délégations de responsabilité pharmaceutique
2.4/7,7	Il existe des documents décrivant le plan de formation et sa périodicité
certipharm	Il existe une sensibilisation du personnel sur les produits de santé et sur leurs risques de santé publique
1.4/2.9 / 2.14	le personnel reçoit une formation initiale adaptée à son activité
1.4/ 2.9 / 2.15	le personnel reçoit une formation continue adaptée à son activité
2.10	Le personnel connaît et applique les bonnes pratiques de distribution en gros
2.15	L'efficacité de la formation du personnel est périodiquement contrôlée
2.18	il existe un enregistrement de la participation du personnel aux séances de formation
2.16	Le pharmacien responsable approuve tous les programmes de formation
LOCAUX	
2.19	un affichage permet d'identifier les zones où il est interdit de manger, de boire ou de fumer
3.3	Les locaux sont conçus et agencés de façon à assurer la sécurité des produits et permettre un entretien garantissant leur bonne conservation
3.4	L'établissement dispose de zones affectées au stockage et aux zones de préparation des commandes
3.5/	Les locaux de distribution sont équipés pour assurer la protection des produits contre les risques de vols
3.6	Des mesures sont prises afin d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées

3.7	L'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation sont appropriés afin de ne pas affecter les produits pharmaceutiques entreposés
3.8	Les locaux sont conçus et entretenus afin d'éviter les dépôts de poussières et la présence de parasites
3.9	Il existe des procédures écrites et détaillées de nettoyage des locaux
3.10	Les travaux d'entretien et de réparation sont effectués de façon à ne pas modifier la qualité des produits
3.11	Les zones de repos, de restauration, les vestiaires et sanitaires sont séparés des zones de réception, stockage et d'expédition
3.24	Les zones de réception, de stockage et d'expédition permettent la protection des produits contre les intempéries
3.25	Les zones de réception et d'expédition sont distinctes de la zone de stockage
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour l'accès aux locaux et leur protection
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour l'entretien et le nettoyage des locaux
MATERIEL ET EQUIPEMENT	
3.31	Le matériel et les équipements de stockage, de manutention, d'emballage et de livraison sont conçus, installés et entretenus de manière à présenter toute sécurité pour les personnes et les produits
3.32	L'entretien des équipements est établi dans de procédures écrites et détaillées
3.33	Le matériel de lavage et de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de détérioration ou de contamination pour les produits
3.34	Les appareils de mesure et les dispositifs de contrôle sont étalonnés et vérifiés à intervalles définis
3.34	Il existe des méthodes d'étalonnage et de vérification des appareils de mesure et des dispositifs de contrôle
3.35	Les contrôles des appareils et dispositifs sont enregistrés
3.35	Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés minimum 3 ans
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour l'entretien et le nettoyage du matériel
7,7	Il existe des procédures écrites établis pour l'étalonnage des appareils
PRODUITS TRANSPORTES	
1.2	Les produits distribués sont autorisés conformément à la réglementation en vigueur
1.2	les produits distribués possèdent une durée de validité suffisante pour être utilisables
1.2 / 2.11	il existe un système de suivi des produits depuis leur approvisionnement et jusqu'à leur livraison
2.11	La gestion et le suivi de certains médicaments soumis à des réglementations particulières (comme les stupéfiants et les médicaments dérivés du sang) sont établis selon des procédures

7.1	il existe des registres et documentations liés à la surveillance des produits soumis à une réglementation particulière
7.1	Les bons d'achat et de cession des stupéfiants (carnet de souches) sont conservés
7,7	Il existe des procédures écrites établis pour le suivi des produits soumis à une réglementation particulière
GESTION DOCUMENTAIRE	
7.2	Les documents et les procédures sont validés par le pharmacien responsable ou par un délégué
7,9	il existe une procédure de validation, de signature et de référencement des documents
2.11 / 7.9	La documentation est tenue à jour
7,8	le titre, la nature et l'objet de chaque document sont clairement indiqués
2.11 / 7.9	il existe une procédure décrivant le classement de la documentation
2.11 / 7.9	il existe une procédure décrivant l'archivage de la documentation
7.1	il existe des enregistrements des opérations relatives aux transactions
7,7	Il existe des procédures écrites et établies pour les validations
7.3	Les documents et les procédures sont mis à la disposition des autorités compétentes pendant toute leur durée légale de détention
7.9	Les documents sont diffusés et facilement accessibles aux personnels
7.9	il existe des procédures écrites détaillant la création, la modification, l'annulation et la diffusion des documents
7.9	Seuls les documents en vigueur sont utilisés
7.9	Les documents périmés sont retirés du circuit
7.11	Tous les documents sont conservés et archivés au minimum 3 ans
CONTRÔLE INFORMATIQUE	
3.36	Les systèmes informatisés sont validés
3.37	Il existe une description écrite, détaillée et mise à jour du système informatisé
3.38	Les données sont enregistrées et modifiées uniquement par des personnes autorisées
3.39	Il existe une procédure écrite déterminant les conditions d'autorisation d'accès aux systèmes informatisés
3.40	Toute modification d'un système ou programme informatisé est validée et enregistrée
3.41	Les données stockées sont protégées contre toute perte ou altération par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système

3.42	Les données sauvegardées sont stockées dans des emplacements séparés et sûrs
3.43	Des mesures de remplacement des systèmes informatiques adéquates existent en cas de défaillance ou d'arrêt
AUDIT INTERNE	
1.2 / 2.11	Des auto-inspections sont effectuées afin de contrôler la mise en œuvre et le respect de BPD
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour la réalisation des auto-inspections
8.3	Les auto-inspections sont effectuées à intervalles réguliers
8.3	Il existe un programme préétabli d'auto-inspections pour assurer un système qualité dans l'établissement
8.4	Il existe des procédures écrites afin de réaliser les auto-inspections
8.4	Des personnes compétentes sont désignées afin de réaliser les auto-inspections
8.5	un compte rendu est réalisé après chaque auto-inspection
8.6	Le compte rendu est remis au pharmacien responsable de l'entreprise et au pharmacien délégué de l'établissement
8.6	le personnel est informé du compte rendu après chaque auto-inspection
8.7	Les mesures correctives signalés après un auto-inspections sont mises en œuvre
8.8	L'application et l'efficacité des mesures correctives mises en œuvre sont vérifiées
APPROVISIONNEMENT ET RECEPTION	
2.11	Les modalités d'approvisionnement sont établies par écrit de manière claire et connues
4.2	Les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques ne réceptionnent pas, ne stockent pas et ne distribuent pas que des produits pour lesquels le fabricant certifie comme répondant aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou du dossier de spécification du médicament destiné à être expérimenté sur l'homme
4.4 / 4.5	Il existe une procédure écrite établie pour mettre en œuvre la libération de produits pharmaceutiques chez le dépositaire et leur enregistrement
4.6	Le système permettant de s'assurer de la mise en œuvre de la libération des lots et leur distribution est validé
4.7	Les fournisseurs situés en France ou sur le territoire d'un Etat membre de la Communauté européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen bénéficient de l'autorisation délivrée par l'autorité administrative compétente
4.8	Les grossistes-répartiteurs ont des moyens nécessaires pour remplir les obligations de service public définies à l'article R 5115-13 du code de la santé publique
4.10	Les opérations pharmaceutiques de réception, de stockage et de manutention sont suivies des instructions et des procédures écrites

4.11	Les opérations pharmaceutiques de réception, de stockage et de manutention permettent de vérifier la conformité à la commande des produits réceptionnés, les dates de péremption et l'absence de détérioration apparente
4.14	il existe un système qui permette de retrouver l'origine des produits pharmaceutiques dans le cas de transactions entre fabricants, importateurs et distributeurs en gros
4.15	En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée comporte les indications figurant à l'article R 5115-12 du code de la santé publique et toute information nécessaire au suivi de ces médicaments
4.17	Les produits dont la fermeture ou l'emballage a été endommagé sont isolés des stocks de produits en circulation
4.18	Dans tous les cas, les défauts constatés sont précisés et signalés aux fournisseurs dans les délais leur permettant une action rapide conforme aux exigences qualité
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour l'approvisionnement et la réception des produits
STOCKAGE	
1.2 / 3.13	La gestion des stocks est effectuée en tenant en compte la date de péremption, La rotation du stock selon le principe "premier entrée- premier sortie"
1.2	La rotation du stock est fréquemment contrôlée
1.2	Le stockage des produits permet d'éviter les contaminations et de préserver les produits pendant la période de validité
1.2	Les lieux de stockage sont sûrs et protégés
1.2	Les conditions de conservation sont respectées à tout moment y compris lors du transport
1.2	il existe des procédures internes connues, respectées et actualisées sur les opérations de stockage
2.11	Les modalités de stockage sont établies par écrit de manière claire et sont connues
3.12	le stockage des produits est ordonné selon la catégorie des produits
3.13	Les produits peuvent être localisés dans les zones de stockage selon une procédure déterminée
3.14	Chez les dépositaires, les produits non encore libérés sont maintenus en quarantaine informatiquement ou physiquement jusqu'à leur distribution
3.15	L'aménagement assure une circulation logique et aisée
3.16	Les produits ne sont pas stockés à même le sol
3.18	Les conditions spécifiques de température, luminosité et humidité sont respectées pour certains produits
3.19	La température de stockage est contrôlée enregistrée périodiquement
3.19	Les enregistrements de températures sont examinés régulièrement

3.20	Les salles de stockage sont équipées d'enregistreurs de température
3.21	La régulation de température maintient toutes les parties de la zone de stockage dans les limites requises de températures
3.22	Les enregistrements de températures sont conservés pendant minimum 3 ans ou en cohérence avec la durée de vie du produit
3.23	Les chambres froides sont réservées uniquement au stockage des produits pharmaceutique
3.26 / 3.27	Les médicaments classés comme stupéfiants sont conservés et stockés dans des locaux séparés avec leurs documents réglementaires prévus pour leur distribution
3.26	Les médicaments classés comme stupéfiants sont conservés et stockés dans des locaux protégés contre toute intrusion: présence d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée
3.28	Pour le stockage ou le tri des produits non utilisés et collectés auprès du public sont fait dans une zone distincte
3.29	Les produits pharmaceutiques impropres à la vente sont isolés dans une zone identifiée afin de garantir qu'ils ne puissent pas être confondus avec les produits commercialisables
3.30	Les produits dont la date de péremption est dépassée ou trop proche sont retirés du stock et isolés
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour les opérations de stockage et la sécurité des produits
TRANSPORT ET MANUTENTION	
1.2	La manutention des produits permet d'éviter les contaminations et de préserver les produits pendant la période de validité
1.2	il existe des procédures internes connues, respectées et actualisées sur les opérations de manutention
1.2	L'expédition des produits permet d'éviter les contaminations et de préserver les produits pendant la période de validité
1.2	il existe des procédures internes connues, respectées et actualisées sur les opérations de transport
5.13	Lors du transport l'identification de l'expéditeur et du destinataire sont conservés
5.13	Lors du transport l'intégrité du conditionnement des produits est préservée
5.13	Lors du transport: des précautions sont prises contre l'écoulement, la casse ou le vol par exemple par cerclage des caisses
PREPARATION DE LA COMMANDE ET LIVRAISON	
2.11	Les modalités de préparation des commandes et d'expédition sont établies par écrit de manière claire et sont connues
1.2	Les produits sont délivrés au destinataire dans les délais prévus
4.9	Les stocks sont gérés afin de permettre un approvisionnement normal et régulier de l'ensemble des destinataires
5.3	Il existe des procédures écrites détaillant les opérations de préparations de commande, d'emballage et de livraison

5,4	il existe des protocoles validés et des moyens techniques adaptés qui permettent d'identifier le client
5,4	il existe des protocoles validés et des moyens techniques adaptés qui permettent de s'assurer que la commande est reçue et enregistrée dans son intégralité
5.5	il existe une procédure qui garantie que le destinataire est régulièrement autorisé à être livré en produits pharmaceutiques
5.6	Pour les commandes: L'intégrité du conditionnement est vérifiée
5.6	Pour les commandes: les dates de péremption sont surveillées
5.7	Les informations enregistrées relatives aux transactions de sortie sont claires et accessibles
5,13	Les délais de livraison prévus par la réglementation sont-ils respectés notamment en cas d'urgence ?
5,14	Pour le transport des produits pharmaceutiques dont le stockage exige des conditions particulières de conservation, des équipements spéciaux appropriés sont utilisés
7,7	Il existe des procédures écrites établis pour la préparation des commandes et emballages ainsi que la livraison
TRAITEMENTS DES NON CONFORMITES	
1.2	il existe une procédure de retrait des produits efficace établie dans le cadre du plan d'urgence
6,12	Le système de rappel des produits est organisé et placé sous la responsabilité de l'exploitant
6.12	Tout produit défectueux ou suspecté de l'être est retiré rapidement et efficacement du marché grâce au système de rappel
6.14	Le système d'enregistrement des livraisons permet de rechercher et de contacter tous les destinataires potentiels d'un produit
6.13 / 6.14	Les distributeurs informent tous leurs clients
6.15	Il existe une personne responsable désignée pour la coordination des rappels
6,17	il existe des procédures établies pour effectuer un rappel des produits
6,18	Toutes les opérations de rappel sont enregistrées au moment de son exécution
6,19	Les produits qui font l'objet d'un rappel sont retirés immédiatement des stocks des produits pharmaceutiques destinés à être livrés
6.20	Les produits retournés par les clients suite à un rappel sont stockés séparément dans une zone sûre et identifiée
6.21	Les produits contrefaits sont conservés séparément des autres produits
6,22	La réception de produits contrefaits est enregistrée au moment de son exécution
6.23	Les produits contrefaits sont identifiés par une mention claire
6.24	Les autorités compétentes sont informées sans délai du repérage d'un produit contrefait

6,25	Les produits inutilisables sont détruits dans le respect de la réglementation pharmaceutique et de celle relative à la protection de l'environnement
1.2	il existe une procédure de rappel des produits efficace établie dans le cadre du plan d'urgence
6,26	La désignation des produits détruits ainsi que les opérations de destruction sont enregistrés
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour la mise en œuvre de la libération des produits placés en quarantaine
TRAITEMENTS DES RECLAMATIONS	
2.11 / 6.1	Ces produits remis en circulation après décision sont surveillés
6.2	Ces produits sont examinés par une personne habilitée avant la remise en circulation
1.4	il existe un système d'enregistrement et de traitement des retours et des réclamations
3.30	Les produits dont la date de péremption est dépassée ou trop proche ne sont pas vendus, ni livrés
6.4	Il existe des procédures écrites établies pour effectuer le traitement des retours
6.5	Les produits retournés sont enregistrés ainsi que leur devenir
6.6	Les produits destinés à être expérimentés sur l'homme et retournés alors qu'ils ne sont pas défectueux sont enregistrés et stockés dans une zone réservée à cet effet
6.7	Les produits destinés à être expérimentés sur l'homme devant être détruits sont expédiés qu'avec l'autorisation du promoteur
6.8	Les réclamations sont enregistrées et transmises à l'exploitant ou promoteur de l'essai
6.9	il existe un responsable désigné pour traiter toutes les réclamations des produits et décider des mesures à prendre
6.10	il existe des procédures décrivant les enregistrements des réclamations
6.10	Il existe des procédures décrivant la transmission des informations suite à des réclamations
6.10	Il existe des procédures décrivant les actions à prendre pour remédier aux réclamations
6.11	Les décisions et mesures prises suite à une réclamation sont enregistrées et soumises au pharmacien responsable ou délégué
6.2	il existe une procédure concernant la vérification des produits non défectueux afin de les remettre en circulation
7,7	Il existe des procédures écrites établies pour le traitement des retours, des réclamations et des rappels ou retraits de produits pharmaceutiques

Résumé

Le transport des médicaments est un des enjeux majeurs du secteur pharmaceutique. Ce secteur représente un marché global de 870 milliards de dollars. La France est le 4ème marché européen pour un chiffre d'affaire global de près de 51,4 milliards d'euros en 2010, en progression de 2,4% par rapport à 2009. L'évolution des technologies pharmaceutiques et l'apparition sur le marché de produits présentant divers types de sensibilités ont poussé les laboratoires pharmaceutiques et les autorités sanitaires à être de plus en plus prudents, vu les enjeux de sécurité sanitaire et économiques qui en découlent. Dans cette optique, de nombreux référentiels ont été développés afin de maîtriser le transport des produits pharmaceutiques : Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) Française n°2000/9bis, Lignes Directrices Européenne 94/C 63/03, WHO, FDA, Lignes Directrices Canadienne GUI0001. Cependant rares sont celles qui abordent spécifiquement le transport des produits sensibles.

Ce projet a donc pour but de porter un regard sur l'état actuel des guides en circulation afin d'en tirer un outil d'autodiagnostic pertinent et à même de répondre aux exigences croissantes du secteur. Pour ce faire, les BPD Françaises ont été la base de l'établissement de cette grille d'autodiagnostic, complétées par les référentiels préalablement cités, puis adaptées selon le type de sensibilité en renforçant les étapes clés de la distribution (réception, stockage, transport). L'image ainsi obtenue permet une vision claire des acteurs et des niveaux d'exigence sur ce marché très compétitif et exigeant en termes de qualité, conformité et sécurité pour les patients.

Mots clés : Distribution, Transport, Stockage, Réception, Produits sensibles, Médicaments, Guide de bonnes pratiques, Autodiagnostic.

Abstract

The transportation of medicaments is one of the most important issues of the pharmaceutical sector. This sector represents 870 billion dollars of the global market. France is the 4th European market with 51.4 billion euro of global margin turnover in 2010, with a 2.4% growth in comparison to 2009.

The evolution of pharmaceutical technologies and the apparition of different sensitive products on the market had forced the pharmaceutical laboratories and health authorities to become more prudent every time being in game sanitary, security and economical issues. Within this perspective, many referential had been developed in order to control the transportation of pharmaceutical products: French Good Distribution Practices (GDP) n°2000/9bis, European Guidelines 94/C 63/03, WHO, FDA, Canadian Guidelines GUI001. Nevertheless few of them addresses specifically to the transportation of sensitive products.

This project has then the objective of look to the current guidelines in circulation in order to develop a pertinent self-assesment tool that will agree with the growing industry demands. To do so, the French GDP were the base statement of this self-assesment grid, completed at the same time by all referential previously quoted, and then adapted according to the type of sensibility of the product, reinforcing the key steps in the distribution (reception, stocking, transportation). The results acquired allows the user to get a clear vision of the actors and exigency levels involved on this very competitive and exigent market in terms of quality, conformity and security for the patients.

Key words: Distribution, Transportation, Stocking, Reception, Sensitive products, Medicaments, Good Practices Guidelines, Auto diagnosis.