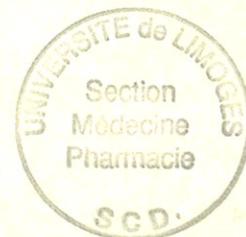
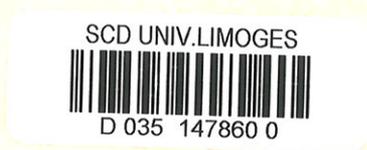


UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004



THESE N° 347/1

**GESTION DES MEDICAMENTS CLASSES STUPEFIANTS
ET DES MEDICAMENTS DESTINES A ETRE EXPERIMENTES SUR
L'HOMME DANS UN SITE DE DISTRIBUTION**

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

présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2004

PAR

Béatrice, ROUX
Née le 3 juin 1977 à Chartres

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M^{me} le Professeur **CHULIA** Dominique - Président
M^{me} **CLEDAT** Dominique, Maître de Conférences..... - Juge
M. **DOR** Christophe, Responsable du site de distribution FAMAR - Juge
-

Je tiens à remercier tout particulièrement Madame Dominique CHULIA, professeur de Pharmacie Galénique pour ses conseils et son soutien tout au long de mes études et lors de la réalisation de ma thèse.

Je remercie également Madame Dominique CLEDAT pour sa disponibilité et sa participation à ma thèse en tant que membre du jury.

Je remercie Monsieur Christophe DOR, Responsable du site de distribution FAMAR FRANCE, et Madame Aurélie GAUTRAIS, Pharmacien Assurance Qualité Logistique pour leur accueil et leur coopération lors de la rédaction de ma thèse.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOMOGIE-VIROLOGIE-PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERALE DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Jean-Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng (CLM)	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER

BELLETT Virginie
DUCHIRON Cécile

PLAN

PLAN

INTRODUCTION

PARTIE 1 : PRÉSENTATION DE L'ENTREPRISE

1. LE GROUPE GREC MARINOPOULOS
2. DESCRIPTION GÉNÉRALE DE FAMAR
3. DESCRIPTION DU SITE DE PRODUCTION DE FAMAR FRANCE
4. DESCRIPTION DU SITE LOGISTIQUE DE FAMAR FRANCE

PARTIE 2 : STUPÉFIANTS

1. GÉNÉRALITÉS SUR LES STUPÉFIANTS
2. DOCUMENTS NÉCESSAIRES POUR LES AUTORISATIONS STUPÉFIANTS
3. RÉCEPTION DES STUPÉFIANTS SUR UN SITE DE DISTRIBUTION
4. STOCKAGE DES STUPÉFIANTS
5. CONTRÔLE, MISE À DISPOSITION, LIBÉRATION, ARCHIVAGE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENTS ET PRODUITS FINIS
6. PRÉPARATION DES COMMANDES
7. GESTION DU TRANSPORT, DES IMPORTATIONS ET DES EXPORTATIONS
8. GESTION DES RETOURS
9. GESTION DES RAPPELS DE LOTS
10. GESTION DES DESTRUCTIONS
11. GESTION ADMINISTRATIVE DES STUPÉFIANTS

PARTIE 3 : MÉDICAMENTS DESTINÉS À ÊTRE EXPÉRIMENTÉS SUR L'HOMME

1. GÉNÉRALITÉS
2. DOCUMENTS NÉCESSAIRES POUR LES AUTORISATIONS
3. RÉCEPTION DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES SUR UN SITE DE DISTRIBUTION
4. STOCKAGE DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES
5. GESTION EN CAS DE VOL OU DE DÉTOURNEMENT
6. CONTRÔLE, MISE À DISPOSITION, LIBÉRATION, ARCHIVAGE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENTS ET PRODUITS FINIS
7. PRÉPARATION DE COMMANDE
8. TRAÇABILITÉ DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES
9. RETOUR, RAPPEL ET DESTRUCTION DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES
10. ENVOI DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES
11. FORMATION DU PERSONNEL
12. GESTION DES PÉREMPTIONS DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES

13. OUTILS INFORMATIQUES POUR L'AIDE À LA GESTION DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES

14. CONDITIONNEMENT RÉÉTIQUETAGE

PARTIE 4 : ASSURANCE QUALITÉ

1. RÔLE DE L'ASSURANCE QUALITÉ

2. PRINCIPES DE L'ASSURANCE QUALITÉ

3. ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA DISTRIBUTION EN GROS

4. ORGANISATION DU SYSTÈME QUALITÉ

5. PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS :

6. CONTRÔLE DE LA TEMPÉRATURE ET DE L'HYGROMÉTRIE DANS LE ZONE DE STOCKAGE

7. FORMATION DU PERSONNEL

ANNEXES

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ABREVIATIONS

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN

INTRODUCTION

Les objectifs de cette thèse sont de montrer de quelle manière la gestion de médicaments classés stupéfiants et de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme peut s'effectuer sur un site de distribution. La Business Unit DISTRIBUTION PHARMACEUTIQUE de FAMAR France est ici utilisée à titre d'exemple et n'est pas exhaustive.

Après une présentation de l'entreprise et de ses activités dans la première partie de cette thèse, une deuxième partie permet de voir comment la mise en place d'un processus de gestion des produits classés stupéfiants peut se faire sur un centre de distribution. Pour cela, différents aspects pratiques doivent être étudiés :

- la recherche des aspects du cadre réglementaire spécifiques à ce type de médicaments,
- l'élaboration de processus de gestion spécifiques à ce type de produits (réception, stockage, contrôle, distribution, expédition),
- la mise en place lorsque c'est possible des documents d'accompagnements,
- l'étude de la disposition possible des locaux *stupéfiants* et des différentes zones devant y être intégrées (retour, préparation de commande...).

La troisième partie abordée dans cette thèse concerne la logistique des Essais Cliniques, et plus particulièrement les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme. La démarche est la même que celle concernant les médicaments classés stupéfiants. Une analyse du marché par le biais de *benchmark* et de contact avec des prestataires de services dans ces domaines permet de se positionner. Cette analyse permet également de voir quel type de proposition commerciale Famar peut proposer à ses clients potentiels (au vu des prestations que la société Famar est à même de réaliser).

La quatrième partie concerne le système qualité nécessaire à un site de distribution. Il est là pour permettre le bon fonctionnement de la distribution et de la gestion des différents produits distribués (stupéfiants, médicaments expérimentaux, et autres). Le pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité a pour rôle d'assurer la mise en œuvre d'un plan d'action visant à développer le système qualité du site. Ce développement passe par :

- la rédaction de procédures utiles au bon fonctionnement du site ;
- la participation aux audits internes et externes ;
- la participation aux activités quotidiennes du site (relevé des températures, contrôles et mises à disposition ou libérations des lots) ;
- la formation du personnel.

Cette thèse va donc mentionner ces différents points. Mais tout d'abord, elle va permettre d'avoir une première approche de ce qu'est la société Famar dans son ensemble puis plus particulièrement Famar France et son centre de distribution basé à Boigny sur Bionne.

Concernant le centre de distribution, les différentes activités présentes sur le site ainsi que le site lui-même seront décrits.

Partie 1 : Présentation de **l'entreprise**

1. Le groupe grec Marinopoulos

Famar est une société du groupe Marinopoulos Brother.

Les activités du groupe sont au départ :

- de la pharmacie officinale,
- des activités industrielles pharmaceutiques et parapharmaceutiques,
- des activités de grande distribution avec Carrefour Marinopoulos (joint venture 50/50 avec Carrefour),
- des magasins Mark et Spencer (partenariat avec Mark et Spencer),
- des magasins Séphora en Grèce (joint venture 50/50 avec Séphora),
- de l'activité textile avec la marque espagnole Dia.

2. Description générale de Famar

2.1. Généralités

La société Famar a débuté ses activités en Grèce en 1949 : c'est la branche pharmaceutique du groupe Marinopoulos. La signification de FAMAR est FA pour FARMacie (le « ph » n'existant pas en grec) et MAR pour MARinopoulos. Le logo de FAMAR (figure 1 p 9) représente le M de Marinopoulos :



Figure 1 : logo de FAMAR

Famar est une société prestataire de service dans différents domaines :

- une activité de développement pharmaceutique,
- une activité de production pharmaceutique (pour la plupart des formes galéniques),
- une activité santé et beauté,
- une activité logistique (gestion de matériel, stockage et distribution de produits finis).

Grâce à la croissance du secteur, l'expansion de Famar s'est faite sur différents marchés européens. En procédant à plusieurs rachats de sites (en Italie, France et Pays Bas), la société grecque s'est assurée un développement rapide.

La capacité de production est de plus de 650 millions d'unités.

La surface totale des bâtiments de Famar s'élève à 200000 m².

1900 personnes travaillent pour Famar.

2.2. Présentation géographique de Famar en Europe

Famar a neuf sites de production qui se situent en France, en Italie, en Hollande et en Grèce, 3 unités de développement (qui sont intégrées aux sites de production) en France en Italie et en Grèce et 4 centres de distribution (figure 2 p 10) en France et en Grèce.

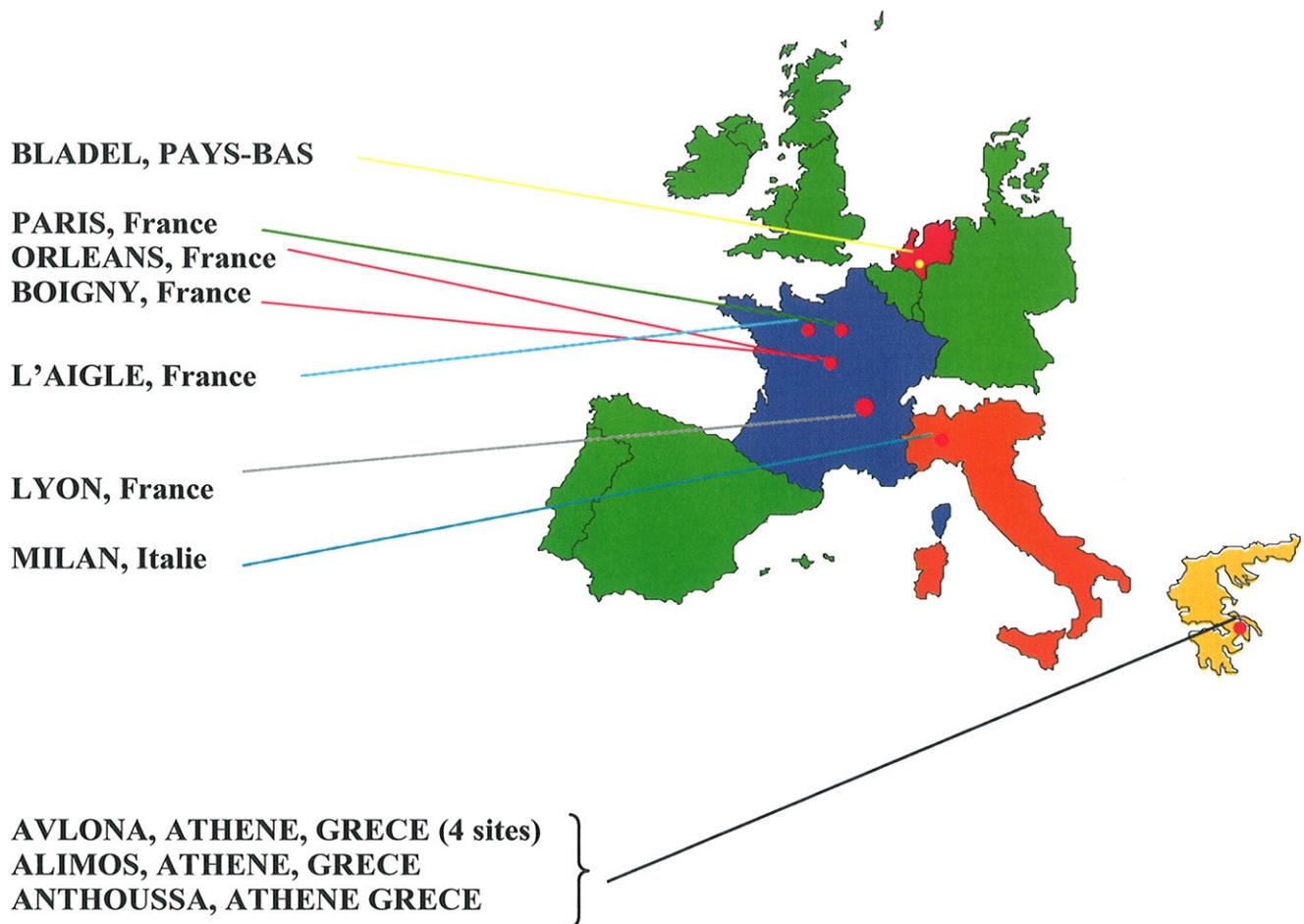


Figure 2 : représentation des sites de Famar en Europe

2.3. Vision et concept de Famar

L'objectif de Famar est de devenir le prestataire de service leader européen dans le domaine de la santé. Pour mener à bien cet objectif, une politique a été définie :

- investir dans les pays les plus représentatifs au niveau médical afin de pouvoir créer un réel réseau européen,
- transformer tous les sites du groupe en « centres spécialisés d'excellence »,
- augmenter les volumes traités pour pouvoir réduire les prix et offrir des avantages comparatifs plus conséquents,
- mettre en place en Europe des plates-formes logistiques afin de maîtriser le flux de distribution pour l'ensemble des produits.

Afin de réaliser ces objectifs, la politique de rachat de sites de FAMAR va se poursuivre.

Famar investit continuellement dans la qualité, la technique, l'expertise et les équipements.

La structure organisationnelle et l'offre de service sont flexibles et adaptées aux besoins des clients.

2.4. Marché de la prestation logistique pharmaceutique en France

Le marché de la prestation logistique est actuellement en plein essor. La tendance est à l'externalisation pour les industries pharmaceutiques et c'est une solution que de nombreux groupes envisagent pour leur avenir. Les dépositaires externes multilaboratoires ont donc de bonnes perspectives de développement et Famar possède un potentiel d'accroissement intéressant.

Aujourd'hui, la logistique attire de nombreux distributeurs pharmaceutiques (figure 3 p 12). Ils peuvent être classés en plusieurs catégories :

- les grossistes répartiteurs (OCP, Alliance Santé, Cerp),
- les dépositaires (CSP, Dépolabo, Famar),
- les prestataires de service logistique plus généralistes (Excel, Géodis, TNT).

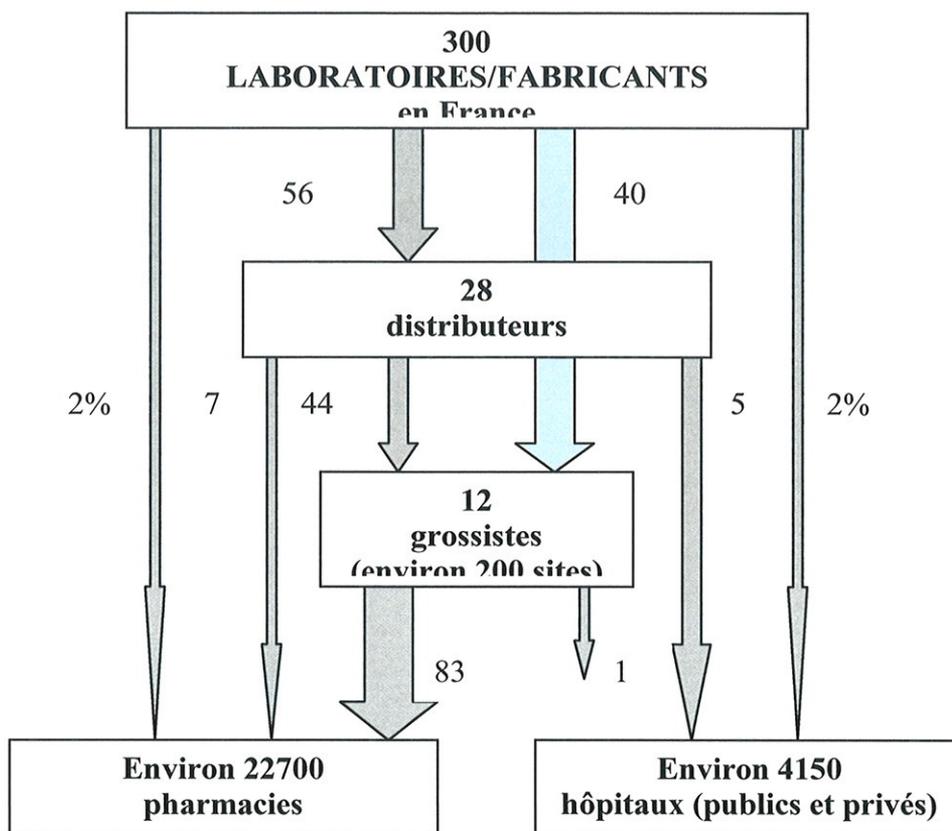


Figure 3 : représentation de la distribution en France

La situation de Famar parmi ces prestataires est atypique. En effet, le groupe est capable d'offrir un large panel de services, allant du développement à la production puis à la distribution. De plus, Famar peut également faire du reconditionnement, du réétiquetage et gérer tous les aspects administratifs. Le positionnement de Famar est unique, se distinguant à la fois des simples façonniers, mais aussi des prestataires logistiques issus du monde du transport et de l'entreposage qui proposent des services à différents secteurs d'activité. Les groupes pharmaceutiques peuvent donc trouver chez Famar une réponse adaptée à leurs attentes en terme de qualité de service et de spécificité pharmaceutique.

2.5. Principales activités de Famar

2.5.1. Production

Famar est prestataire de service pour :

- la fabrication de formes solides,
- la fabrication de formes liquides/semi-solides,
- la fabrication stérile,
- certaines fabrications spécialisées (lactam, vétérinaire).

Famar est prestataire de service pour les conditionnements primaires, secondaires et l'étiquetage.

Famar est en outre prestataire de service pour des activités d'analyses :

- études de stabilité,
- libération des produits,
- libération sur le plan Européen.

Famar possède différents sites dédiés à la production :

- les sites d'Alimos et Peristeri en Grèce qui fabriquent des produits pharmaceutiques notamment des injectables (55 millions d'unités),
- le site d'Anthoussa en Grèce qui fabrique des formes solides (80 millions d'unités),
- le site d'Avlona en Grèce qui fabrique des pénicillines et cephalosporines (24 millions d'unités),
- le site de Bladel en Hollande qui fabrique des formes liquides (23 millions d'unités),
- le site de Baranzate en Italie qui fabrique des formes solides (70 millions d'unités),
- le site d'Orléans en France qui fabrique des formes solides, et des formes liquides (65 millions d'unités),
- le site de l'Aigle en France qui fabrique des formes solides (90 millions d'unités).

Le volume de la production de Famar est de plus de 320 millions d'unités pour l'année 2003, et dépassera 420 millions de pièces pour l'année 2004.

Les principaux clients sont : les laboratoires Abbot, Aventis pharma, Beaufour Ipsen, Boehringer Ingelheim, Novartis,...

2.5.2. Développement pharmaceutique

Les services proposés par Famar sont :

- des process de développement,
- du développement analytique,
- des études de stabilité,
- la fabrication spécifique de lots pour essais cliniques.

Le développement pharmaceutique s'axe principalement sur :

- les produits OTC (Over The Counter),
- les compléments alimentaires,
- les produits pharmaceutiques.

Toutes les formes galéniques suivantes peuvent être développées :

- les solides (comprimés, gélules, poudres, granulés pour reconstitution),
- les semi-solides (crèmes, gels, suppositoires, pommades),
- les formes liquides (sirops, suspensions, lotions),
- les formes stériles (petits volumes pour les injectables, solutions/suspensions ophtalmiques).

Famar possède différentes compétences dans le domaine pharmaceutique selon les sites de fabrication :

- L'Aigle : expertise dans la formulation de formes solides,
- Orléans : spécialisation dans les OTC, les compléments alimentaires, les comprimés effervescents, les poudres, les solutions et les suspensions,
- Lyon : spécialisation dans les solides, les semi-solides, les liquides et les céphalosporines solides,
- Baranzate : expertise dans le dosage des formes solides, les OTC et les compléments alimentaires.

Les principaux clients pour le développement pharmaceutique chez Famar sont Novartis, Glaxo-Smithkline, Roche, Wyeth, Schering Plough, ... ainsi que d'autres moyennes et petites entreprises.

2.5.3. Santé et beauté

Les services offerts par Famar sont des services de recherche et développement, de fabrication d'emballage, et de logistique.

C'est le site d'Avlona en Grèce qui fabrique les produits d'hygiène pour Famar. Les produits fabriqués sont principalement des produits de soins pour enfants et bébé, des produits solaires, des shampooings, des lotions pour le corps...

Les principaux clients concernant cette gamme de produits fabriquée par Famar sont Auchan, Casino, Roche, Séphora, Vendome...

2.5.4. Logistique

Famar possède 4 sites dédiés à la logistique (3 sites en Grèce, et 1 site en France).

Deux de ces sites se situent à Avlona (à 49 km d'Athènes). L'un stocke des OTC (7000 m²), l'autre des produits pharmaceutiques (17000 m²). Le troisième site grec se situe à Mandra et gère des biens de consommation (6000 m²). Le dernier site est celui de Boigny sur Bionne en France. Ses caractéristiques seront vues de manières détaillées dans la partie 4. p 17 : Description du site logistique de Famar France p 17.

Les activités logistiques gérées par ces entrepôts sont le transport, la gestion des stocks, la préparation de commandes, le reconditionnement, le remballage, la logistique de retour, la facturation.

Les principaux clients pour ce qui est de la partie pharmaceutique sont Novartis, Roche, Wyeth, Pfizer..., et pour la partie des biens de consommation, des entreprises telles que Procter & Gamble, Pfizer, Glaxo-smithkline.

3. Description du site de production de Famar France

Le site de production de FAMAR FRANCE se situe sur la rive gauche de la Loire, au sud d'Orléans,

FAMAR FRANCE à Orléans, 1 avenue du Champ de Mars (Loiret 45), bénéficie à ce jour d'un statut de dépositaire, de fabricant et d'importateur pour son site.

3.1. Historique du site de production

En 1940, SANDOZ effectue sa première implantation à Orléans. Le laboratoire fabrique des comprimés et des dragées. En 1952, le premier bâtiment est construit à Orléans (Champs de Mars) pour être ensuite étendu en 1962. En 1970, deux bâtiments de production sont construits, puis en 1989-1990 un magasin automatique de grande hauteur ainsi qu'un bâtiment logistique. En 1995, 80% des locaux du site sont remodelés, puis SANDOZ/CIBA-GEIGY fusionne avec Novartis. En 1998-1999, le site se spécialise dans la fabrication d'effervescents, de sachets, de sirops et de patchs. En 2001, le site est cédé à Famar : création de FAMAR FRANCE. Le site se spécialise alors plus particulièrement dans la production d'effervescents. En 2002, les locaux du Centre de Distribution FAMAR FRANCE sont achetés au groupe Séphora.

3.2. Description et activités du site

Le site possède une surface de bâtiment de 14234 m² s'étendant sur 37320 m². Concernant le stockage, FAMAR FRANCE Orléans dispose d'une technologie de pointe. Le magasin où sont stockées les marchandises est totalement automatisé grâce au logiciel « pilote » qui définit pour chaque palette un emplacement unique selon sa taille, son poids, sa résistance au froid et à la chaleur. Ce magasin comprend 10000 emplacements et permet de stocker des palettes jusqu'à 25 mètres de hauteur.

Après avoir appartenu pendant plusieurs années au groupe NOVARTIS, le site industriel d'Orléans a été vendu le 26 avril 2001 à la société grecque FAMAR, sous la condition contractuelle que FAMAR FRANCE continue de produire et de distribuer des médicaments pour le compte de NOVARTIS : le contrat de production étant établi pour une durée de 5 ans, et celui de distribution pour une durée de 4 ans.

Puis, l'activité de FAMAR FRANCE s'est développée, et le site actuel ne permettant aucune extension, FAMAR a racheté la plate-forme logistique de SEPHORA, filiale du groupe LVMH. L'entreprise a alors scindé ses activités de production et de distribution. L'utilisation de cette nouvelle plate-forme logistique pour des produits de distribution NOVARTIS est effective depuis octobre 2003.

Le site d'Orléans emploie 325 personnes dont 35 cadres. La majorité du personnel est constitué de personnes travaillant sur le site depuis la création de SANDOZ. Le Chiffre d'affaires s'est élevé à 34,5 millions d'euros en 2003.

Famar France Orléans fabrique, conditionne et distribue les produits qu'elle fabrique pour le compte de ses clients. Famar Orléans occupe deux secteurs :

- le secteur pharmaceutique : médicaments thérapeutiques à haute valeur ajoutée (immunologie, neurologie, oncologie, maladies cardio-vasculaires...),
- le secteur de la médication familiale : médicaments délivrés sans ordonnance (par exemple patch antitabac).

Le client principal reste à l'heure actuelle NOVARTIS (NOVARTIS Pharma et NOVARTIS Consumer Health). Les autres clients ne représentent que 10% du Chiffre d'affaires.

Le site d'Orléans fabrique et conditionne des formes effervescentes, des sachets, des liquides et des patchs. 60 formules sont fabriquées et 205 présentations sont gérées par FAMAR Orléans.

Après leur fabrication, FAMAR FRANCE Orléans livre la majeure partie de ces produits finis en Suisse à la plate-forme de distribution NOVARTIS qui se charge ensuite de la distribution de ces produits à travers le monde.

4. Description du site logistique de Famar France

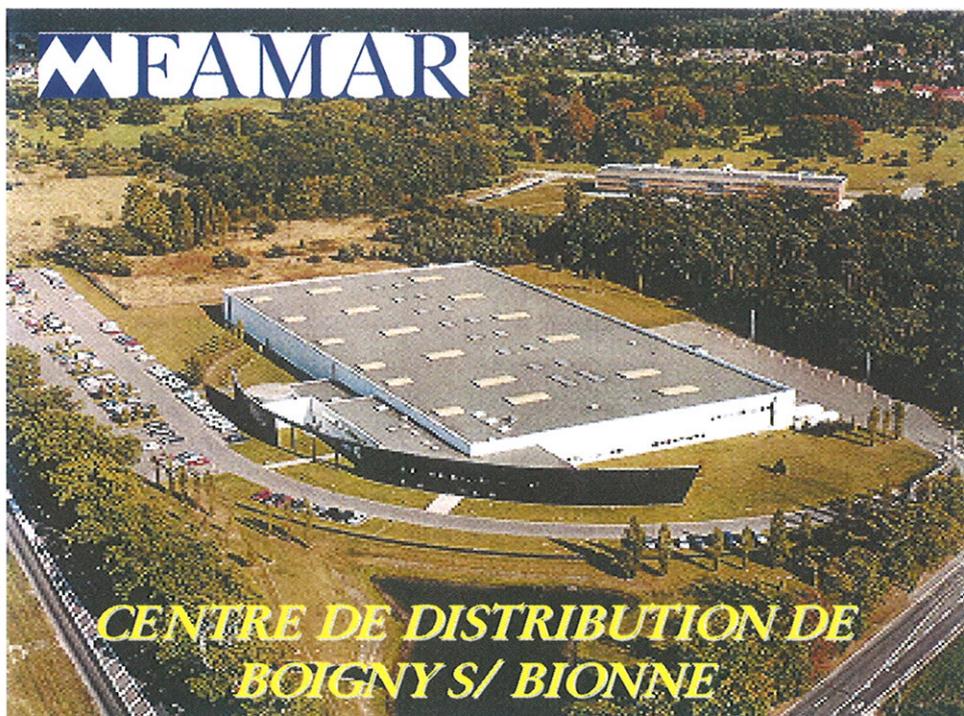


Figure 4 : vue aérienne du centre de distribution de Boigny sur Bionne

4.1. Naissance du site

L'ouverture du centre de distribution (figure 4 p 17) fait partie de la stratégie de développement de FAMAR à l'échelle européenne, avec la volonté d'étendre son réseau et de spécialiser ses sites. Grâce à ce site, FAMAR espère étendre son activité de distribution et gagner de nouveaux clients.

Le site de Boigny sur Bionne, ancien centre logistique et siège social de SEPHORA, a été retenu pour sa situation géographique intéressante, au cœur d'un bassin logistique et pharmaceutique et à proximité du site de production d'Orléans. De plus la qualité des installations existantes et les capacités d'extension offertes par le terrain avoisinant ont joué un rôle déterminant dans la décision de rachat.

Le bâtiment est constitué d'une zone indépendante de bureaux à usage locatif et d'un espace logistique. La superficie totale est de 12000 m². La capacité totale de stockage est de 11000 palettes.

La mise en place du centre de distribution s'est faite en octobre 2003 et l'activité de distribution de NOVARTIS a été transférée progressivement d'Orléans à Boigny (activité littérature médicale, marché hospitalier, échantillons et enfin export). Ce transfert progressif a

permis de gérer la mise en place de la nouvelle organisation, mais aussi de respecter les contraintes imposées par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et par la DRIRE (Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement).

L'implantation de ces activités n'occupe pas la totalité de la surface disponible dans l'entrepôt, ce qui permet aujourd'hui le développement de l'activité par l'intégration de nouveaux clients en répondant précisément à leurs besoins et en adaptant l'aménagement des locaux selon la typologie de leur activité distribution. Cette montée en puissance progressive du site offre de plus la possibilité d'étaler les investissements en fonction des priorités et de respecter les régimes de classement du site par la DRIRE. Des travaux sont actuellement en cours afin d'aménager et d'exploiter la totalité de l'entrepôt. La construction d'un mur coupe-feu vient de s'achever.

4.2. Description du site

Le site de Famar à Boigny sur Bionne a la charge des activités de stockage, de distribution et de reconditionnement. Elle bénéficie à ce jour des statuts de dépositaire, et de fabricant qui sont décrits dans l'article R.5106 du Code de la Santé Publique (1).

« Est 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 de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L.511-1 (4°) et L.512. 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 prévues à l'article L.511-2 applicables pour cette activité. »

« Est Dépositaire toute entreprise se livrant d'ordre et pour le compte : (12)

- *d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L.4211-1 ou de produits mentionnés à l'article L.5136-1;*
- *ou de plusieurs fabricants ou importateurs d'objet de pansement ou articles présentés comme conformes à la Pharmacopée et mentionnés au 2° de l'article L.4211-1 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4° de l'article L.5121-1. »*

Adresse de l'établissement :

FAMAR FRANCE
Parc Technologique d'Orléans Charbonnière
1, Route de Boigny
BP 80008 - 45963 Orléans Cedex 9

Le pharmacien Responsable est Marie-Hélène Vilijn

Le pharmacien Responsable Intérimaire est Martine Burguière

Un numéro de téléphone 24h/24h et de télécopie permettent de joindre le Pharmacien Responsable en cas de nécessité.

4.3. Description des locaux :

4.3.1. Implantation :

Le centre de distribution est situé dans la ZAC de Charbonnière N°2 à Boigny sur Bionne (Loiret), à proximité du site de FAMAR FRANCE Orléans (environ 10 km). (cf annexe 1 : plan de masse p 94)

Il est implanté sur un terrain de 8,38 hectares figurant au cadastre Section A n° 1518, 1523 et 387.

La surface totale des locaux est de 12000 m².

La capacité de stockage est de 11000 palettes à température ambiante et de 200 palettes à température dirigée (2 à 8°C).

4.3.2. Description :

L'établissement se compose d'un seul bâtiment comprenant :

- une zone de bureaux à usage locatif indépendante ;
- une zone logistique proprement dite avec :
 - ✓ un niveau 0 (cf annexe 2 : plan des flux rez de chaussée p 95, annexe 3 : plan du zoning rez de chaussée p 96 et annexe 4 : plan de la chambre froide p 97) :
 - les quais de réception / expédition sas (A30),
 - une zone de stockage,
 - une chambre froide avec rideau de manière à limiter les échanges thermiques (A28),
 - les locaux techniques - informatique (A15), électricité (A31), chaufferie, (A35), charge des chariots électriques (A37), sprincklers (A34),
 - vestiaires (A3/A4), sanitaires (A9/A11/A12/A27), salle de pause (A20), indépendants des zones de stockage.
 - ✓ un niveau 1 : mezzanine (cf annexe 5 : plan des flux étage p 98 et annexe 6 : plan du zoning étage p 99) :
 - une salle d'accès contrôlé pour le stockage des retours (B1),
 - une zone de reconditionnement petit volume et une zone de reconditionnement grand volume (B2-B3) avec séparation à l'aide de parois mobiles des zones de stockage des palettes en attente de reconditionnement et après reconditionnement,
 - une échantillothèque (B4),
 - des bureaux administratifs.

4.3.3. Organisation du stockage et du picking :

Les caractéristiques techniques des éléments de stockage sont :

- une surface totale de 9800 m² au sol,
- un nombre de palettes de 11000 à terme,
- des palettiers métalliques de 2 à 5 niveaux selon la taille des alvéoles,
- des double racks pour les aires de picking avec une capacité adaptée à un réapprovisionnement des emplacements, limité en moyenne à 1 fois par semaine par référence,
- des allées de circulation de 1,8 m, plus des allées de 4,2 m de large prévues pour permettre l'installation de différents types d'automatisation en fonction des volumes et de la typologie des besoins,
- des convoyeurs semi-automatiques avec rouleaux libres et rouleaux motorisés pour l'acheminement des colis,
- une chambre froide d'une capacité de 174 palettes pour les produits à conserver entre 2°C et 8°C,
- une matérialisation au sol des aires de réception ainsi que le regroupement et la consolidation des commandes,
- des salles fermées à accès limité sont réservées pour l'échantillothèque et les médicaments classés (B4/B5/B6),
- une zone produits "à détruire" : emplacement réservé dans un palettier pour le regroupement des produits en quarantaine informatique.

4.3.4. Conditions de stockage

4.3.4.1. Température de stockage

Les locaux de stockage sont climatisés afin de maintenir une température ambiante entre 15°C et 25°C, et 2°C et 8°C pour la chambre froide. La chambre froide fait l'objet d'une surveillance 24h/24 avec alarme et contrat de dépannage.

4.3.4.2. Hygiène des locaux

Un cahier des charges est établi en collaboration avec l'Assurance Qualité répondant aux exigences pharmaceutiques et fait l'objet de procédures détaillées.

4.3.4.3. Contrôle d'accès

Le contrôle d'accès se fait par badge pour le personnel Famar et les intervenants des sociétés prestataires de services (hygiène des locaux, maintenance).

Les visiteurs sont systématiquement accompagnés.

Les chauffeurs-livreurs n'ont qu'un accès limité aux quais de chargement-déchargement, au sas et au bureau de réception.

4.3.4.4. Contrôle d'intrusion

En dehors des périodes d'activité, un système de télésurveillance est installé et relié au poste de garde de Famar France Orléans, 1 avenue du champs de Mars (Loiret 45), tenu par une société spécialisée en sécurité gardiennage.

Des rondes régulières sur site sont réalisées par des intervenants de cette société pendant ces périodes.

De plus, en cas de tentative d'intrusion, un rondier est missionné sur le site, l'astreinte de direction est informée et prend les décisions nécessaires en fonction de l'incident.

Les portes de secours intérieures et extérieures sont munies de contacteurs avec alarme.

Des radars sont présents dans les sas de chargement/déchargement, les zones de circulation et les skydômes.

Les portes donnant sur l'extérieur et à l'intérieur du sas de chargement/déchargement sont équipées de sabots.

4.3.4.5. Protection incendie

Les protections habituelles et obligatoires :

- les détecteurs de fumée,
- les exutoires de fumée,
- les sprinklers,
- les extincteurs,

sont positionnées selon les directives de sécurité en vigueur.

4.4. Personnel

Ci dessous, l'organigramme (figure 5 p 22) représente le personnel travaillant sur le site de Famar à Boigny sur Bionne :

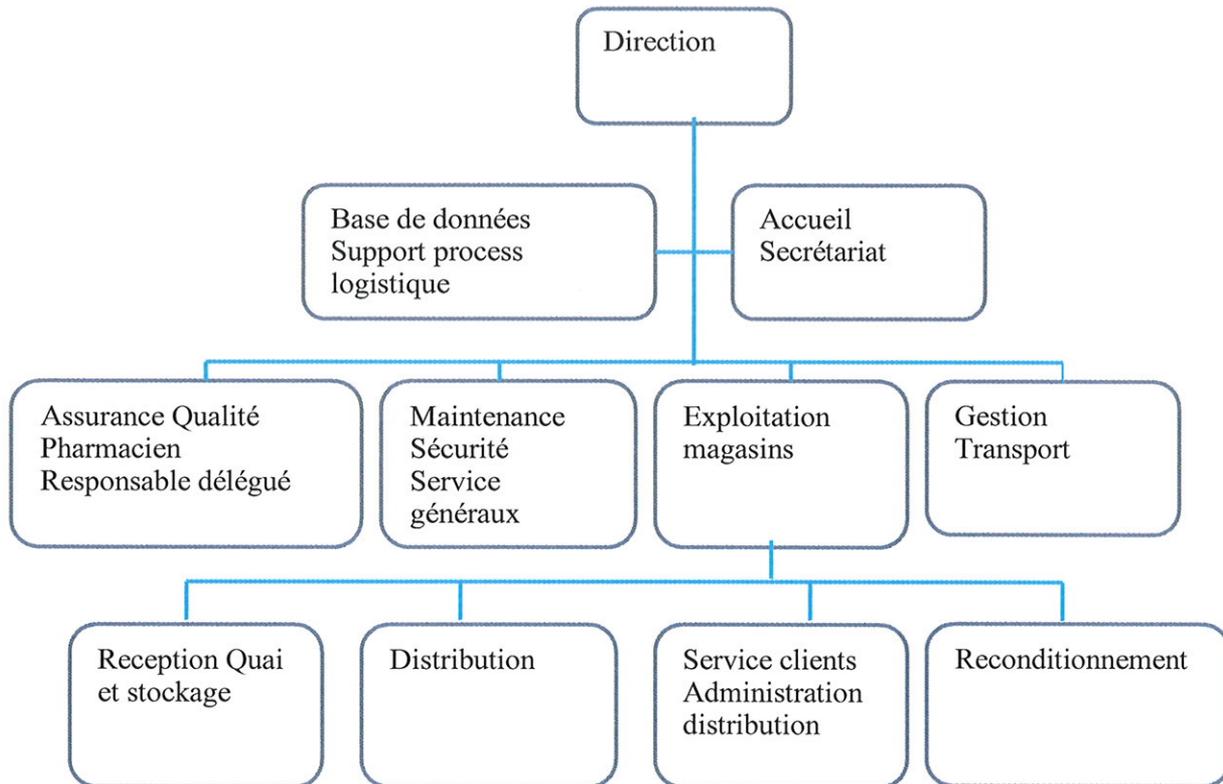


Figure 5 : organigramme du site de distribution de Famar

L'effectif est de 30 permanents, et le nombre d'intérimaires est variable selon l'activité du site.

L'activité pharmaceutique est suivie par 2 pharmaciens à temps plein sur le site :

- le Pharmacien Responsable de l'Assurance Qualité,
- le Pharmacien Responsable du site.

Les personnes détachées sur le site sont qualifiées et possèdent une expérience de plusieurs années dans le domaine de la distribution.

Les personnes nouvellement recrutées sont formées aux Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Un programme annuel de formation continue est prévu, adapté à l'évolution des activités du site.

Chaque membre du personnel est informé des procédures en cours. Celles-ci sont mises à disposition à différents Points Qualité du site, au plus proche des activités.

Le personnel de manutention dispose d'une tenue de travail (blouse, veste, chaussures de sécurité et de gants de protection si nécessaire).

Une salle de pause et des sanitaires, situés indépendamment des locaux de stockage et de distribution, sont mis à disposition.

4.5. Différentes unités du site de Boigny sur Bionne

L'unité base de donnée/support process logistique : elle gère la plate-forme ERP BPCS (Entreprise Ressource Planning, Business planning & Control System), l'intégration informatique de nouveaux clients et la mise en place de process adaptés. Elle détermine les paramètres des échanges EDI (Echange de Données Informatisées) et contrôle les interfaces NOVARTIS/FAMAR et participe également au contrôle des interfaces EDI FAMAR/Chronopost avec le service informatique basé à Orléans.

Le service Assurance Qualité (AQ) a différentes tâches : d'une part en interne, il gère les événements qualités, la formation du personnel aux BPD. Il contrôle et libère les lots de produits pharmaceutiques. L'AQ gère une partie des réclamations clients (relations avec la Direction des Affaires Pharmaceutiques NOVARTIS) et est amenée à réaliser des audits, en interne comme en externe.

Le service maintenance, sécurité, services généraux : ce service est notamment chargé de la maintenance des divers équipements du site (chariots, convoyeurs,...) de l'accès au site (relations avec l'entreprise de gardiennage), de la gestion des entreprises sous-traitantes intervenant sur le site : travaux, entretien,...

L'exploitation du magasin : elle se compose de quatre sous unités.

- Réception – Quai – Stockage

Cette unité assure les opérations de réception, de déchargement (figure 6 p 24 : quais de déchargement) et de mise en stock des différents produits réceptionnés dans le respect des bonnes pratiques de distribution. Elle assure également les chargements et les expéditions de l'ensemble des flux de transfert et de distribution au départ du site. Cette unité doit de plus, garantir la conformité du stockage en termes de quantité et de qualité.



Figure 6 : vue intérieure des quais

- Distribution

Cette unité assure la préparation des commandes pour les différents marchés et assure également le traitement des retours et la destruction des produits finis. L'activité distribution se divise en deux branches : la distribution de produits pharmaceutiques et la distribution de la documentation médicale.

- Administration

Cette unité assure l'ensemble des opérations administratives relatives aux activités de réception, préparation, et expédition des commandes.

- Reconditionnement

Il s'agit d'une activité distincte de la distribution à proprement parler. Il s'agit d'une opération de fabrication. Cette unité est amenée à changer/insérer des notices dans les conditionnements, à changer les vignettes.

Le service gestion du transport : ce service, organise l'acheminement des produits vers les destinataires dans le respect des bonnes pratiques de distribution et des procédures de sécurité. Il optimise les prestations de transport en terme de qualité, de réactivité et de coût. Il gère également l'enregistrement, le suivi et le traitement des réclamations transport et/ou livraison. Certains produits sont particulièrement sensibles et nécessitent de prendre des précautions particulières pour le transport. C'est le cas des produits devant être conservés entre 2 et 8°C. Ils sont acheminés par des transporteurs spécialistes de la chaîne du froid selon un cahier des charges précis (traçabilité des produits, mise à disposition des courbes de températures, conditions de stockage du produit en attente de distribution,...). Le cas de transport de matière dangereuse peut également être cité. De nombreux transporteurs ne sont pas habilités à prendre en charge ce type de produit, il peut alors être nécessaire de mettre en place un transport dédié type expressiste.

4.6. Description des moyens de transport et de livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques

Le transport des médicaments au départ du site est organisé en fonction des différents types de marchés desservis : hôpitaux, échantillons et export.

4.6.1. Les transporteurs

Quatre catégories de transporteurs sont retenues :

- les transporteurs mono-colis pour les expéditions à destination des hôpitaux et cliniques ainsi que pour les échantillons médicaux,
- les transporteurs "chaîne du froid" pour le transport et la livraison des médicaments nécessitant des conditions de conservation entre 2 et 8°C,
- les messagers rapides pour les commandes supérieures à 10 colis à destination des hôpitaux,
- les groupeurs pour le transport de lots de palettes principalement à destination des transitaires qui desservent ensuite les pays d'Afrique et d'Outre-mer.

4.6.2. L'identification des expéditions

Pour des colis unitaires, une étiquette est apposée sur chaque colis, mentionnant l'adresse du destinataire et un numéro de série unique utilisé pour la traçabilité individualisée. Ce numéro de série, pour les colis expédiés en France hors chaîne du froid est également traduit en code barres pour l'enregistrement du passage du colis aux différentes étapes du transport lorsque le transporteur est équipé de système d'identification par lecture optique.

Pour les destinataires sur palettes, celles-ci sont étiquetées avec l'adresse du destinataire et le numéro de commande.

4.6.3. Le suivi des expéditions

Celui-ci peut se faire :

- soit par consultation du système de gestion informatisée du transporteur qui met à disposition l'ensemble des informations du tracking colis individuel via internet,
- soit par une demande auprès des services administratifs du transporteur, du récépissé de livraison élargé par le destinataire.

4.7. Clients, Marchés et Chiffres de la « Business Unit » Distribution

4.7.1. Clients

En raison de l'historique de l'entreprise, Novartis reste le principal client, et le contrat de distribution a été signé pour 4 ans. C'est pourquoi Famar tout en développant son activité, cherche à gagner de nouveaux clients.

La société met tout en œuvre pour offrir à ses clients des prestations de qualité à des prix compétitifs.

Depuis le mois de juin, FAMAR traite en reconditionnement des produits AVENTIS. Le laboratoire DES GRANIONS sous-traite de la production au site d'Orléans et des distributions ponctuelles au site de Boigny sur Bionne. Le laboratoire EUROPHTA qui a racheté des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) NOVARTIS a confié la distribution de ces produits à la société FAMAR, à destination des grossistes, des hôpitaux, et des médecins. Il a également confié toute la partie relation client de l'activité : réception/enregistrement des commandes, gestion des réponses aux appels d'offres marchés publics, suivi, recouvrement. C'est une prestation « full service ».

Le site se développe et acquiert de nouveaux clients, même si ceux-ci ne représentent qu'une faible part du Chiffre d'affaires.

FAMAR FRANCE est sollicité par de nombreux laboratoires français et étrangers, qui souhaitent sous-traiter une partie ou toute leur distribution. FAMAR répond à de nombreux appels d'offre.

Les futurs clients et leurs besoins spécifiques auront une forte influence sur les investissements pour le site et pour l'organisation interne. Le site de Boigny a été pensé pour répondre notamment aux paramètres de :

- flexibilité : traitement de différents types de distribution (hôpitaux, échantillons, grossistes-répartiteurs, export),
- expansion de la capacité (picking et stockage).

4.7.2. Marchés et Chiffres

Les chiffres présentés sont ceux de 2003 et concernent l'activité de distribution (figure 7 p 27 : répartition de la distribution de FAMAR FRANCE) telle qu'elle existait sur le site d'Orléans, avant le transfert à Boigny sur Bionne. Le seul client pour cette activité était Novartis.

FAMAR FRANCE distribue des spécialités pharmaceutiques vers les établissements hospitaliers, les grossistes répartiteurs, ainsi qu'à l'export. Les échantillons sont distribués aux médecins et aux visiteurs médicaux, et la littérature est distribuée aux visiteurs médicaux.

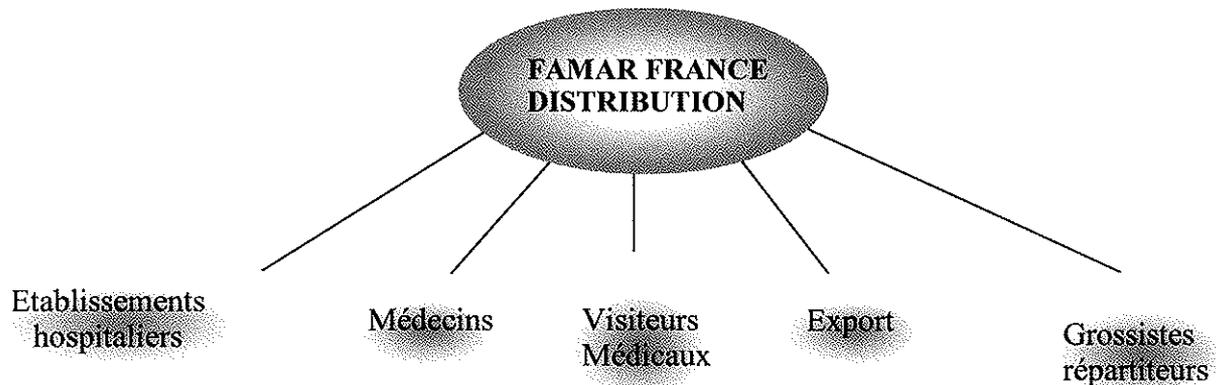


Figure 7 : répartition de la distribution

Le marché hospitalier : il s'agit de produits à destination des hôpitaux et cliniques. Le nombre de destinataires est d'environ 3200. Les volumes de 2003 se sont élevés à 84000 colis en température ambiante et à 18000 colis en température dirigée. Le poids moyen d'une expédition est d'environ 3,5 kg, et le taux de groupage est de 1,4 colis par commande.

Les échantillons : il s'agit d'échantillons médicaux à destination des médecins et des visiteurs médicaux. Les volumes 2003 s'élèvent à 20000 colis. Le poids moyen d'un colis est de 1,5 kg, et en général une commande correspond à un colis.

Le marché export : il s'agit de palettes expédiées vers les transitaires désignés par les clients. Les destinations finales sont les DOM-TOM et l'Afrique. Les volumes 2003 s'élèvent à 4600 commandes, ce qui représente 9083 palettes à température ambiante et 464 palettes à température dirigée.

La littérature médicale : il s'agit de colis de documentation et de supports publicitaires expédiés principalement aux visiteurs médicaux, ou à des salons lors de congrès médicaux. Pour 40000 colis, 15000 commandes sont traitées. Le taux de groupage est de 2,7. Le poids moyen d'une expédition est de 14 kg

Depuis le mois de juin, FAMAR distribue également des produits destinés aux grossistes répartiteurs, et ce en raison de l'intégration d'un nouveau client : EUROPHTA. Ces envois se font sous forme de colis, mais également de palette.

4.8. Liste des équipements

4.8.1. Equipements réservés aux opérations de distribution

L'équipement se compose :

- d'un rayonnage dynamique pour zone de picking (figure 8 p 28),
- d'1 armoire de congélation Wirlpool,
- d'1 armoire de congélation Searle,
- de 2 dérouleurs Padpack,
- d'1 scotcheuse Siat,
- d'1 balance Testut T400-3,
- d'1 pèse-palette Testut,
- d'1 filmeuse Thimon,
- de 2 chariots élévateurs tri-directionnels (stockage/destockage),
- de 4 chariots de manutention (chargement, déchargement, transfert),
- de 5 transpalettes,
- d'1 convoyeur (figure 9 p 28),
- de rolls de tri/stockage des colis en attente d'expédition,
- d'1 balance Postale Stas.



Figure 8 : photo des racks



Figure 9 : photo du convoyeur

4.8.2. Equipements réservés aux opérations de reconditionnement

L'équipement réservé aux opérations de conditionnement se compose :

- d'1 vignetteuse Serial,
- d'1 thermoformeuse Super-Compact SFERE.

4.8.3. Equipements informatiques

L'équipement informatique se compose :

- d'une salle informatique avec :
 - 1 faux plancher,
 - 1 armoire électrique sur ordinateur,
 - 1 baie télécom,
 - 1 routeur,
 - 1 serveur,
 - 1 système de sauvegarde.
- de terminaux,
- d'imprimantes,
- du logiciel BPCS version 6.1 (ERP) avec module distribution (logiciel opérationnel sur le site d'Orléans),

4.9. Autorisation(s) délivrée(s) et déclaration(s)

La société FAMAR FRANCE pour son site de distribution à Boigny Sur Bionne bénéficie aujourd'hui des autorisations délivrées à l'entreprise par l'autorité compétente au titre de l'activité de dépositaire au sens de l'article R. 5106 4° du CSP et au titre de l'activité de fabricant au sens de l'article R.5106 1° du CSP.

D'autres activités peuvent être exercées dans l'établissement mais sont soumises à autorisation :

- autorisation relative aux stupéfiants et psychotropes,
- autorisation relative à l'activité de distribution de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme.

FAMAR FRANCE doit donc demandé ces autorisations afin de pouvoir accueillir sur son site de distribution des produits classés comme stupéfiants, ainsi que des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme.

Partie 2 : Stupéfiants

1. Généralités sur les stupéfiants

1.1. Substances stupéfiantes et psychotropes

Les substances psychotropes et stupéfiantes sont des substances vénéneuses agissant sur le système nerveux central. De ce fait, des détournements d'usage à des fins toxicomaniaques sont possibles (2).

Les analgésiques centraux, dits stupéfiants, tels la morphine, le fentanyl ou la péthidine font partie de la classe des antalgiques de niveau 1 selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, c'est à dire les antalgiques les plus puissants. Ils ont pour indication les douleurs intenses (après intervention chirurgicale par exemple) et chroniques (cancers...). Cependant, ils présentent des effets indésirables comme une dépression respiratoire mais aussi une dépendance physique et psychique avec accoutumance et syndrome de sevrage. Il y a alors pharmacodépendance (2).

Dans le cadre de l'évaluation de la pharmacodépendance et de la lutte contre le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes, une convention a été votée par les Nations-Unies à Vienne le 20 décembre 1988. C'est la convention de Vienne. Celle-ci est appliquée en France depuis 1999 par application du décret n°99-249 du 31 mars 1999 (2).

1.2. Classement

La convention de 1961 (3) sur les stupéfiants classe ces substances en 4 tableaux (cf annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiantes p 100 à 105) :

- le tableau I concerne les abus et les effets nocifs comparables à la morphine, la cocaïne ou le cannabis ;
- le tableau II concerne les risques comparables à la codéine et au dextropropoxyphène ;
- le tableau III rassemble les préparations des substances classées dans les tableaux I et II qui sont sans risques d'abus ni d'effets nocifs ainsi que des substances non aisément "récupérables" ou extractibles ;
- le tableau IV fait état des substances du tableau I ayant un potentiel d'abus fort et des effets nocifs importants, sans valeur thérapeutique notable.

2. Documents nécessaires pour les autorisations stupéfiants

Selon l'article R.5171 du Code de la Santé Publique, l'autorisation *stupéfiants* délivrée aux grossistes et dépositaires est désormais délivrée par l'unité stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps et non plus par l'inspection régionale de la Pharmacie (4).

La demande d'autorisation doit être faite sur papier à entête, datée et signée du requérant et adressée à l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Unité Stupéfiants et Psychotropes, 143-147 bd Anatole France, 93285 Saint-Denis Cedex (4). Sur cette demande doit figurer, le nom et la qualité du requérant, la dénomination des stupéfiants utilisés (tableau I p 32), le nom du donneur d'ordre, la nature des opérations effectuées, l'adresse où seront détenus et mis en œuvre les stupéfiants.

Les pièces à joindre à cette demande d'autorisation sont les suivantes : (4)

- une délégation de pouvoir du pharmacien responsable (section B) dans le cas où le requérant est pharmacien assistant,
- une copie :
 - du certificat d'inscription à l'ordre des pharmaciens,
 - les diplômes des pharmaciens,
 - de l'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique délivrée par l'Afssaps,
 - de l'AMM et des rectificatifs des spécialités concernées,

Tableau I : spécificités des spécialités distribuées

n° de NL	Dénomination de la spécialité telle qu'elle est libellée dans l'AMM	N° d'identification administrative (=code CIP) ou présentation destinée à l'export et pays de destination	Présentation (nombre d'unités de prise ou volume)
exemple NL..... ou VNL..... ou VO.....	Dénomination, forme pharmaceutique	CIP : 3XX XXX-X OU 5XX XXX-X	X gélules sous plaquette thermoformée ou X ml en flacon

- un extrait K bis du registre du commerce et des sociétés datant de moins de trois mois,
- un descriptif des mesures de sécurité relatives à la détention de stupéfiants.

3. Réception des stupéfiants sur un site de distribution

3.1. Accueil du transporteur

Lors de l'arrivée du camion, le chauffeur contacte l'agent logistique via l'interphone. Son quai de déchargement lui est précisé et la barrière est ouverte. Le chauffeur doit alors se présenter au bureau de réception avec les documents rattachés à sa livraison.

3.2. Déchargement dans l'aire de réception

Avant d'effectuer le déchargement, l'agent logistique vérifie les différents points détaillés ci-dessous en 3.2.1., 3.2.2., et en 3.2.3.

3.2.1. Validité de la livraison :

Lors de la livraison, les points suivants sont vérifiés (5) :

- la validité de la commande,
- les factures ou autres documents pour s'assurer que ce qui est inscrit correspond aux marchandises reçues, les quantités manquantes sont notées s'il y en a, l'état des marchandises est contrôlé et celles qui sont endommagées sont refusées,
- l'accord entre les quantités livrées et les quantités commandées.

3.2.2. Conformité des documents attachés à la livraison :

Concernant les documents attachés à la livraison, il est nécessaire de vérifier (5) :

- l'adresse de livraison,
- la présence de la totalité des documents requis par l'origine des marchandises transportées : documents de transport, documents du fournisseur, documents douaniers (tableau II p 33).

Tableau II : documents requis lors du transport

		Documents de transport	Documents du fournisseur	Documents douaniers
Europe (CE)		Lettre de voiture / CMR	- BL (ou packing list) - (Facture) - Certificat d'analyse	-
Hors Europe	Pays tiers (Chine, USA, Inde)	- CMR (si transport routier) - Ou Airway Bill (si transport aérien) - Ou Connaissance maritime (si transport maritime) - Autorisation d'importation - Autorisation d'exportation	- BL (ou packing list) - (Facture)	T1 (visé par la douane)
	AELE (Suisse, Norvège...)	- CMR (si transport routier) - Ou Airway Bill (si transport aérien) - Ou Connaissance maritime (si transport maritime) - Autorisation d'importation - Autorisation d'exportation	- BL (ou packing list) - (Facture)	T1 (visé par la douane)

De plus, l'acquisition de ces substances stupéfiantes ne peut se faire que sur remise de deux volets foliotés extrait d'un carnet de commande à souche. L'un de ces volets porte le nom et l'adresse de l'acquéreur, sa signature et la date de la commande. Il mentionne en toutes lettres la dénomination des produits commandés et leur quantité. Il est conservé par le cédant. Le second volet ne porte mention que des nom et adresse de l'acquéreur et de la nature des produits. Il est envoyé à l'acquéreur par le cédant qui le complète (5) :

- en indiquant le numéro de référence et le numéro d'ordre,
- en indiquant, le cas échéant, les quantités livrées et la date de livraison,
- en y apposant son timbre et sa signature.

Les pièces sont conservées trois ans par les intéressés par pouvoir être présentées à toute réquisition des autorités compétentes (5).

Chaque année, un récapitulatif des cessions et acquisitions sur le territoire national est effectué et transmis à l'Afssaps (voir tableau III p 35). Une photocopie de ce récapitulatif est effectuée et rangée dans le classeur de suivi des stupéfiants.

Tableau III : récapitulatif des acquisitions et cessions sur le territoire national (6)

Année		Localité		
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation		
Nom de la substance		Teneur en base anhydre %		
Acquisitions			Cessions	
Fournisseur	Quantités acquises en France et DOM (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)	Quantités cédées en France et DOM (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)
Total				
Année		Localité		
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation		
Nom de la spécialité présentation dosage		CIP		
Acquisitions			Cessions	
Fournisseur	Quantités acquises en France et DOM (en boîtes)	Quantités cédées en France (en boîtes)		
Total				

Tout mouvement d'entrée ou de sortie de stock à l'intérieur du territoire douanier doit être déclaré (seuls les mouvements physiques sont à déclarer, les cessions/acquisitions financières ne doivent pas apparaître dans cette déclaration) (7).

3.2.3. Aspect général du chargement

Différents aspects sont regardés :

- la mise en place du pont,
- la présence du chauffeur sur le quai à l'arrière du camion,
- si le tracteur reste attelé à la remorque, les clés du camion sont remises à l'agent logistique en charge du déchargement,
- l'état général du plancher du camion,
- l'aspect général du chargement :
 - propreté des palettes et des contenants,
 - intégrité des contenants.

L'agent logistique procède à un seul déchargement à la fois. Aucun chevauchement n'est autorisé, et cela dans le but d'éviter toute erreur. Les palettes déchargées du camion sont déposées sur l'aire de réception.

3.3. Contrôle qualitatif et quantitatif

Suite au déchargement, un contrôle qualitatif et un contrôle quantitatif sont effectués.

- Contrôle quantitatif : l'agent logistique vérifie la conformité entre les quantités annoncées par les documents (transport, fournisseur et douaniers), les quantités attendues et les quantités effectivement livrées.
- Contrôle qualitatif : l'agent logistique vérifie la propreté des palettes et des contenants, l'intégrité des contenants. Il s'assure également que tout colis est identifié par une étiquette fournisseur.

Les informations suivantes sont vérifiées en parallèle avec le Bon de Livraison (ou packing List) :

- le nom du fournisseur,
- la dénomination du produit,
- l'identification des produits soumis à des conditions particulières de stockage (cas des médicaments classés stupéfiants),
- la référence du produit,
- la date de péremption,
- le ou les numéros de lots fournisseurs annoncés sur les documents,
- la quantité par palette et/ou par contenant,
- la présence d'un seul produit et d'un seul lot par palette.

3.4. Acceptation de la livraison/litige

La réception de la marchandise commandée est une opération importante : (8)

- vis à vis du transporteur qui est responsable des avaries et des manquants de son fait à condition qu'ils soient constatés à l'arrivée de la marchandise.
- vis à vis du fournisseur qui est responsable de la qualité et de la quantité des produits livrés par rapport à la commande. La réception de la marchandise va le plus souvent réaliser le transfert de propriété et autoriser le paiement selon la convention d'achat passée. Dans le cas de manquants ou d'avaries à la suite d'un transport, il est nécessaire selon le Code du Commerce :
 - d'émettre des réserves écrites, précises et motivées à l'arrivée sur la Lettre de voiture au lieu de livraison et en présence du chauffeur (les formules du type "sauf vérification ultérieure" ou "sous réserve de déballage" n'ont pas de valeur juridique),
 - de confirmer ces réserves par lettre recommandée avec accusé de réception dans les 3 jours qui suivent la livraison (dimanche et férié non compris).

Ces opérations sont effectuées à chaque livraison par un transporteur.

Si aucune anomalie n'est constatée lors des contrôles qualitatifs et quantitatifs, la livraison peut être acceptée et le document de transport peut être émargé par l'agent logistique.

Les produits passent alors sous la responsabilité de FAMAR France.

Lors de dommages, l'objectif est de faire ressortir la nature et l'importance de celui-ci (et si nécessaire, appuyer les réserves par la prise de photos). Une fiche d'événement sera établie et transmise à l'assurance qualité. Le produit sera alors bloqué informatiquement et identifié comme tel avant stockage. Le produit sera ensuite en attente de décision définitive concernant son devenir.

3.5. Réception informatique

Différentes informations vont être saisies dont :

- la quantité reçue,
- l'emplacement de réception (quai),
- le numéro de lot interne,
- le dépôt de destination des marchandises,
- le numéro de lot du fournisseur,
- le nombre de palettes réceptionnées.

Les produits sont automatiquement placés en statut Q (quarantaine) par le système informatique. Si plusieurs lots fournisseur d'un même produit sont réceptionnés sous le même numéro de commande, cette opération est répétée pour chacun d'entre eux.

La réception informatique détaillée est effectuée en deux temps.

Une première étape permet de :

- sélectionner l'entrepôt de destination de la marchandise,
- décomposer la réception par palette et par contenant,
- valider le plan d'échantillonnage préétabli ou de le modifier si besoin,
- éditer les étiquettes palettes (une étiquette par palette),
- éditer le support de mise en stock (ce dernier recense les palettes à mettre en stock pour le produit/lot réceptionné, avec la quantité totale par palette et la quantité à prélever).

A ce stade la réception informatique n'est pas terminée. Elle ne pourra l'être qu'après les étapes d'étiquetage des palettes, de prélèvement et de mise en stock.

Une deuxième étape consiste à renseigner les numéros d'emplacement dans le système informatique, à partir du support de mise en place des stocks complété avec les emplacements de stockage.

Les marchandises sont ensuite déballées et acheminées aux lieux d'entreposage appropriés, donc dans le local réservé aux médicaments classés stupéfiants. Il faut donc dans certains cas, faire fonctionner des chariots élévateurs à fourche, des diables et d'autres appareils servant à charger, décharger, transporter et entreposer des marchandises.

Les systèmes internes de conservation de dossiers comprennent les documents joints à la livraison, ainsi qu'une autorisation d'exportation si nécessaire et une copie de l'autorisation d'importation de stupéfiants. Ceux-ci sont ensuite transmis à l'administration distribution, qui photocopie la facture et la packing list pour la donner au Responsable Distribution ou à son délégué.

4. Stockage des stupéfiants

4.1. Réglementation

Les médicaments classés stupéfiants doivent être conservés dans des locaux séparés et protégés contre toute intrusion. Ils doivent disposer d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée. Ces locaux ne peuvent contenir autre chose que des médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants, sauf les documents réglementaires prévus pour leur distribution (5).

Les zones de stockage *stupéfiants*, ainsi que les dispositions concernant leur sécurité doivent être prévues avant d'effectuer la demande d'autorisation.

Concernant les locaux de stockage, il faut déterminer tout d'abord la localisation possible dans l'entrepôt existant tout en tenant compte des contraintes.

Dans ces mêmes locaux, il faut mettre en place différentes zones :

- une zone de quarantaine,
- une zone de retour et rappel,
- une zone de préparation.

La zone de stockage doit être suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits pharmaceutiques avec une rotation FEFO (*First Expired First Out*) en tenant compte de la date de péremption (5).

Le stockage à même le sol doit être évité (5).

4.2. Gestion des stocks

Les quantités déclarées en stock doivent inclure les quantités de matières premières et de médicaments périmés (6).

L'article R.5171 du Code de la Santé Publique indique que toute entrée ou sortie de médicaments classés stupéfiants doit être inscrite par les personnes habilitées sur le registre *stupéfiant*.

L'inscription des entrées et sorties se fait mensuellement par relevé global comportant la date à laquelle il est établi. L'inscription des entrées comporte la désignation et la quantité de stupéfiants reçue. L'inscription des sorties comporte pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités délivrées. Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre, ceci permet un suivi régulier du stock de stupéfiants. Ces inscriptions sont faites sans blanc, ni rature, ni surcharge.

L'inscription des entrées se fait dès la réception. Le justificatif de l'entrée est le volet numéro 2 du carnet de commandes du pharmacien acheteur que le fournisseur lui retourne après l'avoir dûment rempli et qui sera rattaché à la souche correspondante.

Le registre mentionné ci-dessus est conservé dix ans à compter de sa dernière mention, pour être présenté à toute réquisition des autorités de contrôle.

Un récapitulatif annuel des stocks (tableau IV p 40) est effectué chaque année et transmis à l'Afssaps. Une photocopie de ce récapitulatif est effectuée et rangée dans le classeur de suivi des stupéfiants.

Tableau IV : récapitulatif annuel des stocks (9)

Année		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
Nom de la substance		Teneur en base anhydre %	
Quantités en stock au 31 décembre (en grammes)		Correspondance en base anhydre (en grammes)	
Année		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
Nom de la spécialité présentation dosage		CIP	
Quantités en stock au 31 décembre (en boîtes)			

Les stocks déclarés par un établissement doivent être physiquement présents dans cet établissement. Toutefois, un déclarant peut, à titre d'information, déclarer des stocks qui ne sont pas physiquement entreposés sur son site, à la condition expresse de détailler (afin d'éviter les doublons de déclaration) les quantités ainsi que les coordonnées des sites de stockage physique (7).

4.3. Gestion en cas de vol, de perte ou de détournement

Toute information interne ou externe émanant d'un collaborateur, d'un client ou d'un transporteur, concernant le vol, la perte ou le détournement de produits pharmaceutiques classés stupéfiants doit être traitée.

Il est nécessaire de conduire une investigation afin de valider l'information et de procéder aux activités utiles. La personne impliquée (transporteur, dépositaire, ...) effectue une déclaration auprès des autorités de police et fournit une copie du récépissé de déclaration.

Il faut également identifier les responsabilités pharmaceutiques (5).

Le pharmacien Responsable doit être immédiatement informé par écrit et les précisions suivantes lui sont communiquées :

- produit concerné : nom, dosage, forme, présentation,
- quantité,
- numéro de lot,
- date, circonstance et lieu de l'événement,
- copie du récépissé de déclaration,
- tout autre commentaire opportun.

Selon l'article R.5175 du Code de la Santé Publique, tout vol ou détournement de stupéfiants doit être désormais signalé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en plus de l'inspection générale de la Pharmacie et des autorités de police (4).

A chaque déclaration, un tableau de vol, perte ou détournement doit être complété (tableau V p 42).

Après un vol, une perte ou un détournement, le pharmacien inscrira au registre des stupéfiants un inventaire de ce qui lui reste.

Tableau V : tableau de vol, perte ou détournement de stupéfiant

Déclaration de perte, de vol ou de détournement au Pharmacien Responsable de Famar
France

Type d'incident :

Perte

Vol

Détournement

Produit concerné :

Numéro de lot :

DCI :

Dosage :

Forme :

Présentation :

Quantité :

Informations spécifiques :

Date :

Lieu :

Circonstance :

Pièces à joindre :

Si perte : déclaration de perte par la personne concernée aux autorités de Police

Si vol : déclaration de vol par la victime aux autorités de Police

Si détournement : déclaration de détournement par la personne concernée aux autorités de Police.

Date :

Nom et signature du déclarant :

5. Contrôle, mise à disposition, libération, archivage des articles de conditionnements et produits finis

Les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le Pharmacien Responsable du donneur d'ordre n'ait certifié que chaque lot de production a bien été conditionné et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments (10).

5.1. Contrôle et mise à disposition d'un produit réceptionné

Chaque jour, un listing des réceptions du jour ouvré précédent est édité. Chaque échantillon reçu du service réception est enregistré dans QMS (Quality Management System, (système informatique)) et étiqueté.

Un dossier est constitué. Différents points des bulletins d'analyses et de libération du produit concerné sont vérifiés :

- la cohérence code produit/numéro de lot
- les dates de fabrication et péremption par rapport à l'échantillon,
- la date de libération et signature.

L'échantillon est contrôlé sur différents aspects à l'aide d'un référentiel fourni et validé par le client :

- relevé de la date de péremption,
- vérification des codes et éléments de conditionnement,
- vérification du numéro d'AMM,
- vérification de la durée de stabilité,
- vérification des conditions de conservation,
- vérification du statut réglementaire,
- contrôle de la vignette.

Lorsque tous les tests sont validés et conformes, le lot est mis à disposition dans le système informatique : passage de statut Q (Quarantaine) en statut A (Accepté).

Le dossier de mise à disposition est édité puis classé. Le bulletin d'analyse est archivé informatiquement.

5.2. Non conformité lors du contrôle de lot

En cas de non conformité lors des contrôles effectués, le client est informé de cette non conformité et statue sur les actions à mettre en œuvre. Le lot reste alors en statut Q jusqu'à la décision du client, puis le statut A ou R est attribué.

Statut R : le produit ou composant est refusé. Ce statut permet de bloquer un composant ou produit ne devant pas être utilisé ou distribué.

5.3. Echantillothèque et archivage

Chaque échantillon de produit fini est conservé en échantillothèque à température ambiante, dans une zone réservée à cet effet dans le local stupéfiant. L'échantillothèque est fermée à clé.

La durée de conservation de ces échantillons est de 6 ans. Au-delà de cette période, les lots sont mis en destruction.

Les dossiers de mise à disposition et libération sont archivés dans le service Assurance Qualité Distribution pour une durée de 10 ans.

6. Préparation des commandes

La préparation de commande s'effectue dans le local stupéfiant où une zone est allouée à cet effet.

Pour pouvoir effectuer cette préparation, l'INV (inventaire), la *packing list* (bordereau de livraison) et la *picking list* (document interne pour la préparation de commande) sont édités. Les étiquettes où figurent les noms des transporteurs, des clients, et des destinataires sont également édités.

Les cartons sont choisis selon les tailles mentionnées sur les *packing* et *picking lists*. Ils sont montés et les étiquettes sont collées.

Pour chaque stupéfiant commandé, le Responsable Distribution des produits finis ou son délégué :

- prélève les quantités commandées pour les remettre aux préparateurs,
- inscrit les sorties sur le registre *stupéfiant*,
- réalise un contrôle quantitatif des stocks restants,
- range la photocopie de la *packing list* dans le classeur de suivi des stupéfiants.

Les préparateurs mettent les quantités allouées des produits désignés dans les cartons correspondant. Ils vérifient que le numéro de lot et la désignation du produit noté sur le conditionnement correspond bien à ce qui figure sur la *picking list*.

Quand la commande est terminée, les stocks restants théoriques sont comparés avec les stocks finaux réels.

Si aucune erreur n'est détectée, les colis sont fermés et prêts à être expédiés. Si une erreur est détectée, une recherche est effectuée pour trouver l'origine de l'erreur. Si celle-ci est retrouvée et corrigée, les colis sont fermés et prêts à être expédiés. Si l'erreur n'est pas retrouvée, la gestion en cas de perte, vol ou détournement est appliquée. Cette gestion est décrite dans le paragraphe 4.3.

7. Gestion du transport, des importations et des exportations

7.1. Autorisations d'import export

Concernant le commerce extérieur, toute importation ou exportation de ces substances doit faire l'objet d'un permis délivré par l'Afssaps (4).

Afin d'obtenir ce permis, des demandes d'Autorisation d'importation et d'exportation de stupéfiants doivent être effectuées auprès de l'Afssaps (11), (12).

Les demandes d'autorisation d'importation et d'exportation figurent ci-après (tableau VI et VII p 46 - 47).

Tableau VI : demande d'autorisation d'importation de stupéfiants (11)

DEMANDE D'AUTORISATION D' IMPORTATION DE STUPEFIANTS

CONVENTION INTERNATIONALE DE 1961 SUR LES SUBSTANCES STUPÉFIANTS
(article R.5173 du code de la Santé Publique)
Arrêté du 22 février 1990 modifié publié au journal officiel du 07 juin 1990
fixant la liste des substances stupéfiantes

Formulaire à adresser à l' Afssaps
Unité Stupéfiants et Stupéfiants - 143-147, Bd Anatole France
93285 SAINT-DENIS - Tél. : 01.55.87.35.93 / télécopie 01.55.87.35.92

Informations sur l'importateur

Nom :

Adresse :

Informations sur le produit à importer

Dénomination et présentation:

Quantité :

Pour les spécialités pharmaceutiques, numéro CIP :

Teneur en base anhydre de la totalité de l'importation (en grammes):

Informations sur le fournisseur

Nom :

Adresse :

Bureau de douane d'entrée

Nom :

Adresse :

Commissionnaire en douane

Nom :

N° d'autorisation commissionnaire en douane
habilité à déclarer les stupéfiants (autorisation
délivrée par l'Afssaps) :

Adresse :

Mode de transport

A, le

Signature de l'importateur

Tableau VII : demande d'autorisation d'exportation de stupéfiants (12)

DEMANDE D'AUTORISATION D'EXPORTATION DE STUPEFIANTS

CONVENTION INTERNATIONALE DE 1961 SUR LES SUBSTANCES STUPÉFIANTS
(article R.5173 du code de la Santé Publique)
Arrêté du 22 février 1990 modifié publié au journal officiel du 07 juin 1990
fixant la liste des substances stupéfiantes

Formulaire à adresser à l' Afssaps
Unité Stupéfiants et Stupéfiants - 143-147, Bd Anatole France
93285 SAINT-DENIS - Tél. : 01.55.87.35.93 / télécopie 01.55.87.35.92

Informations sur l'exportateur

Nom :
Adresse :

Informations sur le produit à exporter

Dénomination et présentation:
Quantité :
Pour les spécialités pharmaceutiques, numéro CIP :
Teneur en base anhydre de la totalité de l'exportation (en grammes):

Informations sur le destinataire

Nom :
Adresse :

Bureau de douane de sortie

Nom :
Adresse :

Commissionnaire en douane

Nom : N° d'autorisation commissionnaire en douane
habilité à déclarer les stupéfiants (autorisation
délivrée par l'Afssaps) :
Adresse :

Mode de transport

Certificat officiel d'importation

N° et date de délivrance :
Date d'expiration :

A, le

Signature de l' exportateur

Les établissements qui fabriquent, transforment, se livrent au commerce intérieur ou international (importateur-exportateur) de stupéfiants ou de psychotropes (arrêtés du 22 février 1990 modifié) et de leurs préparations sont tenus d'adresser à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Unité Stupéfiants et Psychotropes, un état annuel récapitulatif (tableau VIII p 48) **au plus tard le 15 février suivant l'année civile écoulée** (7).

Les grossistes-répartiteurs, grossistes à l'export et dépositaires (médecine humaine ou médecine vétérinaire) doivent remplir les tableaux III, IV, VIII, IX p 35, 40, 48, 54. Les dépositaires doivent préciser avec le tableau IV le nom de leur donneur d'ordre afin d'éviter d'éventuels doublons de déclaration (7).

Tableau VIII : récapitulatif annuel des importations et exportations (13)

Année		Localité		
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation		
Nom de la substance		Teneur en base anhydre %		
Pays	Quantités importées (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)	Quantités exportées (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)
Total par substance, tous pays confondus				
Année		Localité		
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation		
Nom de la spécialité présentation dosage		CIP		
Pays	Quantités importées (en boîtes)	Quantités exportées (en boîtes)		
Total par présentation, tous pays confondus				

Ci-dessous, différents points concernant le récapitulatif annuel des importations et des exportations sont détaillés :

Réglementation : toute opération d'entrée ou de sortie du territoire douanier concernant des substances ou préparations classées comme stupéfiantes doit faire l'objet d'une autorisation préalable en application des articles R.5173 et R.5186-1 du Code de la Santé publique (13).

Les départements d'outre-mer font partie du territoire douanier français. Les cessions de stupéfiants ou de psychotropes vers les DOM sont donc considérées comme des ventes en France et non pas comme des exportations (13).

Déclarant : afin d'éviter tout doublon de déclaration, seules les sociétés effectuant réellement l'importation et/ou l'exportation remplissent ce récapitulatif, c'est à dire la société au nom de laquelle a été délivrée l'autorisation d'importation ou d'exportation de stupéfiants (AIS, AES) (13).

Les sociétés qui font des demandes de permis en mentionnant leur nom avec l'adresse d'un site de stockage (par exemple société X chez société Y adresse d'Y) sont tenues d'effectuer la déclaration prévue dans le récapitulatif annuel des importations et des exportations en utilisant précisément le libellé des AES/AIS délivrées (13).

Détail de la déclaration : un récapitulatif annuel des importations et des exportations doit être rempli par médicament ou substance donnée en ventilant par pays les importations et exportations (par ordre alphabétique) (13).

Les opérations entre la France et les TOM et collectivités territoriales et apparentés (Nouvelle Calédonie, Polynésie française, Wallis et Futuna, Mayotte et Saint Pierre et Miquelon) doivent faire l'objet d'une déclaration. Il est nécessaire de détailler les opérations pour chaque entité (13).

Produits en vrac : les importations et exportations de produits en vrac sont à déclarer. Il faut préciser les teneurs des mélanges, les unités, les dosages des unités vrac...(13).

7.2. Transport des substances classées stupéfiantes

Selon l'article R.5174 du Code de la Santé Publique (Décr. n° 99-249 du 29 déc. 1988), les récipients ou emballages renfermant des stupéfiants et servant à leur importation "ou à leur exportation", à leur transport ou à leur détention sont revêtus d'une étiquette, de format adapté à leur volume, apposée de manière à ne pouvoir être involontairement détachée. Cette étiquette porte, en caractères noirs indélébiles et lisibles, les indications suivantes :

- 1° pour une substance : la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, chaque fois qu'elle existe ou, dans le cas contraire, celle de la pharmacopée européenne ou française ou, à défaut, la dénomination scientifique ;
- 2° pour une préparation : sa dénomination commerciale, s'il y a lieu, accompagnée du nom de la ou des substances stupéfiantes qu'elle renferme exprimée comme ci-dessus ;
- 3° les poids brut et net ;
- 4° le nom et l'adresse du fabricant ou du distributeur ou de l'importateur ;
- 5° une tête de mort à tibias croisés sur un fond carré de couleur orangé jaune et de dimensions suffisantes ; ce carré est placé à l'angle supérieur gauche de l'étiquette ;
- 6° un numéro de référence pour chaque récipient ou emballage.

Toutefois en cas de transport, les emballages extérieurs des colis ne doivent comporter aucune autre indication que le nom et l'adresse de l'expéditeur et du destinataire. Les colis sont cachetés ou scellés à la marque de l'expéditeur (1).

De plus en ce qui concerne le transport import export de médicaments classés comme stupéfiants, les commissionnaires en douane doivent être habilités par l'Afssaps. Il en existe deux dans le Loiret à Saran :

- BAX GLOBAL
- NECOTRANS

En ce qui concerne le transport sur le territoire national, il n'y a pas de contraintes particulières. La responsabilité en cas de vol ou de perte revient au cédant.

Concernant le transport, il est également important de mettre en place un appel d'offre, en définissant les flux, le système informatique de gestion, les délais de transport, le mode d'expédition...

Le chargement des marchandises dans les camions ou les autres moyens de transport doit être surveillé.

8. Gestion des retours

Les retours sont stockés et traités dans le local stupéfiant où une zone est dédiée aux retours.

Les produits physiquement retournés sont triés, identifiés, puis réintégrés en stock, détruits ou mis à l'écart conformément aux directives et/ou procédures mises en place par le client. Celui-ci définit les différentes responsabilités (distributeur, client, transporteur).

La reprise en stock des produits en vue de leur distribution est limitée à des cas particuliers et décidée selon des critères prédéfinis conformément aux directives et/ou procédures mises en place par le client.

Les retours sont sortis de la chaîne pharmaceutique et arrivent sans l'intermédiaire des bons de commandes. Ces stupéfiants retournés ne peuvent être réintégrés à la comptabilité des *stupéfiants*. Pour éviter toute confusion, le plus simple est d'en détenir une comptabilité séparée.

Les étapes clés du traitement des retours sont :

- la réception du colis

Le colis est enregistré sur le cahier de réception. Les colis sur lesquels sont annotées les dates de réception sont placés dans la zone retour fermée à clé et située dans le local stupéfiant.

- l'enregistrement sur le cahier de retours

Le nom et l'adresse du client sont notés, ainsi que la date de réception du colis, le nombre de colis réceptionnés, le nom et la quantité de produit retourné, la date de traitement du retour, le nom du transporteur ayant effectué le retour.

- le traitement physique du retour

Après l'ouverture du carton, en fonction des exigences du client, un contrôle qualitatif et quantitatif des références suivantes est effectué :

- numéro de lot,
- date de péremption,
- intégrité du conditionnement.

9. Gestion des rappels de lots

9.1. Définition

Un rappel est une décision prise par une entreprise pharmaceutique ou par les Autorités de santé (Afssaps, ...) de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être. Ce qui entraîne la décision de rappel est un défaut ou la présomption d'un défaut de fabrication (production et/ou contrôle) ou autres (thérapeutiques, ...) affectant ou pouvant affecter la conformité d'un ou plusieurs lot(s) de médicaments (5).

9.2. Responsabilités

Le Pharmacien Responsable de FAMAR FRANCE a la responsabilité de gérer l'ensemble des opérations relatives au rappel de lot. Il doit organiser un exercice simulant un rappel de lot au moins une fois par an.

FAMAR FRANCE assure une astreinte 24h/24, 7j/7, toute l'année permettant de réaliser le blocage informatique des lots dès que possible et de rassembler les documents techniques (dossiers de lot par exemple), et permettant d'assurer l'enquête de traçabilité de la fabrication et/ou de la distribution lot.

Le donneur d'ordre de FAMAR FRANCE conserve la responsabilité de la gestion du rappel de lot et de l'information aux autorités de santé.

9.3. Blocage des lots – lancement de la traçabilité

Dans le cas où la nature des informations mises à disposition le justifierait ou sur demande du donneur d'ordre, FAMAR FRANCE (le pharmacien responsable ou le Responsable du groupe Assurance Qualité ou l'Astreinte pharmaceutique) doit être capable de réaliser immédiatement :

- le blocage et la mise en quarantaine de tous les lots concernés,
- l'examen des échantillons disponibles à la pharmacothèque,
- le lancement d'une traçabilité de distribution (recherche des destinataires des lots concernés). Cette traçabilité permet notamment d'identifier les clients concernés et de faire une réconciliation quantitative entre les quantités libérées et celles expédiées.

9.4. Gestion des retours

La gestion des retours s'effectue en accord avec le donneur d'ordre et l'Assurance Qualité de FAMAR FRANCE.

A réception, les médicaments doivent être regroupés, isolés et mis en quarantaine dans une zone spéciale réservée à cet effet dans le local *stupéfiant*. Un étiquetage spécial, défini en concertation avec l'Assurance Qualité doit être effectué.

Un bilan des quantités retournées par client est établi quotidiennement afin de permettre de suivre l'opération. Ce bilan est réalisé sous la responsabilité du Service Assurance Qualité qui le communique régulièrement au Pharmacien Responsable.

Un bilan des retours est réalisé par le Pharmacien Responsable sur la base des informations communiquées par le service Assurance Qualité dans un délai maximum de 6 mois. Ce bilan est communiqué au donneur d'ordre.

Un exemplaire du Rapport final et du bilan définitif des retours doit figurer dans le dossier de rappel du site. Une copie de ce dossier est jointe au(x) dossier(s) de lot(s) concerné(s).

Le devenir des médicaments retournés est décidé par le donneur d'ordre et doit être notifié dans le dossier de réclamations et dans le dossier du (ou des) lot(s) rappelé(s). Cette notification est réalisée sous la responsabilité du service Assurance Qualité.

9.5. Archivage

Tous les documents liés au rappel y compris le(s) dossier(s) de lots d'échantillons et de distribution sont conservés 30 ans sur le site industriel, dans le local *stupéfiant*.

10. Gestion des destructions

Les produits ayant été conservés ne pourront être détruits qu'après passage de l'inspection pharmaceutique.

Un récapitulatif annuel des destructions (tableau IX p 54) est réalisé chaque année et transmis à l'Afssaps. Une photocopie de ce récapitulatif est effectuée et rangée dans le classeur de suivi des stupéfiants.

La destruction est sous-traitée par un organisme agréé.

Tableau IX : état récapitulatif des destructions (14)

Année n		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
Nom de la substance		Teneur en base anhydre %	
Quantités détruites (en grammes)		Correspondance en base anhydre (en grammes)	
Année		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
Nom de la spécialité présentation dosage		CIP	
Quantités détruites (en boîtes)			

Récapitulatif annuel des destructions : toute quantité de substance ou produit classé comme stupéfiant ou psychotrope doit être déclarée. Pour chaque destruction, une copie du certificat de destruction doit être jointe (7).

11. Gestion administrative des stupéfiants

La documentation nécessaire est la suivante (5) :

- registres et documentation obligatoire liés à la surveillance des produits soumis à une réglementation particulière,
- déclarations annuelles aux administrations compétentes (déclaration du personnel pharmacien, état récapitulatif des médicaments stupéfiants, état des mouvements des médicaments stupéfiants),
- état annuel des établissements,
- bon d'achat et de cession des stupéfiants (carnet à souche),
- enregistrement des opérations relatives aux transactions.

Les distributeurs sont tenus de tenir un état récapitulatif annuel indiquant les quantités reçues, les quantités utilisées, les quantités cédées et le stock en fin d'année (4). La liste des substances placées sous contrôle est établie par l'arrêté du 22 février 1990 modifié (cf annexe 7 p 108) (3).

Plusieurs classeurs regroupent les documents de traçabilité pour chaque médicament stupéfiant. Ceux-ci contiennent :

- les photocopies des *packing list* correspondant aux sorties,
- les photocopies des factures de chaque lot entrant,
- le volet folioté du carnet de commande à souche.

Un registre spécial pour les stupéfiants, ainsi qu'un carnet de commande à souche permettent la gestion des stupéfiants.

De plus tous les ans, une déclaration annuelle pour les stupéfiants est faite à l'Afssaps. Elle comprend un récapitulatif des importations et des exportations, un récapitulatif des stocks, un récapitulatif des cessions et acquisitions sur le territoire national, un récapitulatif des destructions. Chacun de ces récapitulatifs est photocopié et rangé dans un classeur dédié.

Partie 3 : Médicaments
destinés à être expérimentés
sur l'homme

1. Généralités

Une recherche biomédicale peut être conduite seulement : (15)

- si le risque est prévisible,
- si le bénéfice par rapport au risque est acceptable,
- après comparaison avec des méthodes diagnostiques et thérapeutiques existantes.

Un "essai clinique" désigne toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité (16).

Les essais cliniques chez l'homme comprennent quatre phases :

- phase I : les chercheurs administrent le principe actif étudié à un petit groupe de personnes afin de déterminer à quelle dose elle peut être administrée sans danger pour le malade.
- phase II : les chercheurs administrent la dose appropriée du principe actif étudié à un plus grand nombre de personnes pendant une plus longue période. Ils cherchent ainsi à en déterminer l'efficacité et les effets secondaires possibles à plus long terme.
- phase III : les chercheurs administrent le principe actif étudié à un nombre encore plus grand de personnes, pendant plusieurs mois ou plusieurs années, afin de déterminer si le médicament continue à être efficace et s'il entraîne des effets secondaires à très long terme.
- phase IV : les chercheurs continuent à étudier le médicament après sa commercialisation, dans le cadre d'études appelées «essais cliniques promotionnels». Ces études leur permettent de déceler les effets secondaires ou les problèmes qui ne se manifestent qu'après de nombreuses années de traitement.

Les Essais Cliniques sont réglementés par la déclaration d'Helsinki, la Loi Huriet, les Bonnes Pratiques Cliniques décrites dans l'ICH Topic E6 (*Guideline for Good Clinical Practice*).

Les Bonnes Pratiques Cliniques ont été instaurées dans le but de normaliser les études cliniques. La conception, la réalisation (conduite, fonction de monitoring et d'audit, enregistrement et analyse des données), et le rapport d'étude sont normalisés. Le but est d'apporter des garanties sur la protection des participants (droit, intégrité, confidentialité), et sur la recevabilité des données et des résultats (précision, crédibilité).

Lors d'Essais Cliniques, les médicaments utilisés n'ont pas encore reçu l'Autorisation de Mise sur Marché (AMM) et sont appelés Unités Thérapeutiques (UT). C'est la quantité de produit (testé, de référence, placebo) nécessaire au traitement d'un participant pour une étude ou une période de l'étude.

2. Documents nécessaires pour les autorisations

Pour pouvoir accueillir sur son site des médicaments destinés aux essais cliniques, le distributeur doit avoir une autorisation de distributeur de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme décrit au 10° de l'article R. 5106 du Code de la Santé Publique :

« Est distributeur de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs définis à l'article L.209-1 [L.1121-1], au stockage de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme dont elle n'est pas propriétaire, fabriqués ou importés par des entreprises ou organismes définis au 1° ou 2° du présent article, en vue de leur distribution en l'état ». (1)

Une lettre de demande d'ouverture d'établissement pharmaceutique de distribution de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme doit être rédigée. Cette lettre est signée par le Pharmacien Responsable de l'entreprise ou de l'association.

Le dossier de demande, en plus de la lettre comprend les pièces suivantes :

- les pièces concernant l'entreprise :
 - le nom et le prénom du Pharmacien propriétaire de l'entreprise ou, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale,
 - l'adresse de l'établissement,
 - une note permettant d'apprécier la nature des activités de l'établissement, telles que décrites à l'article R.5106 du CSP,
 - les statuts de l'entreprise,
 - l'extrait K bis du registre du commerce et des sociétés,
- les pièces concernant le pharmacien responsable et le pharmacien responsable intérimaire :
 - leur diplôme de pharmacien ou équivalent tel que prévu à l'article L.4221-1 du code de la santé publique portant mention des enregistrements antérieurs dont chaque diplôme a fait l'objet ou l'autorisation d'exercer la pharmacie tel que prévu à l'article L.4221-9 dudit code,
 - leur attestation d'expérience comme fixé à l'article R.5112-1 du code de la santé publique,
 - la décision de l'organe délibérant portant désignation du pharmacien responsable (titulaire ou intérimaire), nommant le pharmacien responsable mandataire social et fixant l'étendue de leurs attributions dans le respect des articles R.5113 et R.5113-2 dudit code,
- les pièces concernant l'établissement pharmaceutique :
 - le titre de propriété ou de location des locaux utilisés, (acte de vente, bail, promesse de vente ou de location, permis de construire...),
 - le plan de situation, le plan de masse, les plans cotés des locaux précisant les lieux d'exercice des activités et des opérations pharmaceutiques, les circuits des personnes et des produits finis ainsi que l'implantation des équipements principaux,
 - une note indiquant de façon succincte les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement,
 - une note indiquant les moyens de transport et de livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques,
 - la liste des équipements nécessaires à l'exercice des opérations envisagées, y compris les équipements informatiques,

- une note indiquant, d'une part, la date d'engagement, le planning et la durée de réalisation des travaux, s'il y a lieu, d'autre part, les conditions d'utilisation des locaux et équipements, dans le respect des bonnes pratiques en vigueur,
 - les différents types de produits distribués (pharmaceutiques et non pharmaceutiques),
- les pièces spécifiques à l'activité demandée :
- le nom de l'entreprise et l'adresse de l'établissement pharmaceutique exploitant, fabricant ou importateur, donneur d'ordre ou dépositaire,
- Les pièces concernant le(s) pharmacien(s) délégué(s) :
- le diplôme de pharmacien ou équivalent tel que prévu à l'article L.4221-1 du code de la santé publique portant mention des enregistrements antérieurs dont il a fait l'objet ou l'autorisation d'exercer la pharmacie tel que prévu à l'article L.4221-9 dudit code,
 - l'attestation d'expérience comme fixé à l'article R.5112-1 du code de la santé publique.

Ce dossier joint à la lettre de demande d'autorisation d'ouverture doit être établi et transmis en trois exemplaires.

De plus si la provenance des Unités Thérapeutiques est autre qu'un pays Européen, par exemple pays de l'AELE (SUISSE par exemple), il faut avoir le statut d'établissement pharmaceutique d'importation. S'il n'est question que de distribution, les lots n'ont pas besoin d'être libérés, alors que s'il y a importation, les lots doivent être libérés.

3. Réception des Unités Thérapeutiques sur un site de distribution

3.1. Accueil et déchargement sur le site de distribution

L'accueil du transporteur s'effectue de la même manière que pour les médicaments classés stupéfiants. (cf. 3.1. : accueil du transporteur p 32)

3.1.1. Validation de la réception

Afin de valider la réception différents points doivent être validés :

- la conformité à la commande : accord entre les quantités livrées et les quantités commandées,
- les dates de péremption,
- l'absence de détérioration apparente,
- l'identification des produits soumis à des conditions particulières de stockage (cas des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme).

En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit comporter outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du Code de la Santé Publique :

- la référence de l'essai,
- la référence permettant de connaître la formule intégrale et le numéro de lot de fabrication,
- toute information nécessaire au suivi de ces médicaments dans le cadre de l'essai.

Les informations concernant la réception sont inscrites dans le tableau X p 61 de gestion des réceptions d'unités thérapeutiques.

3.1.2. Conformité des documents attachés à la livraison

Les documents sont les mêmes que ceux figurant dans le tableau II page 33. Il n'y a pas de carnet de commande à souche comme pour les médicaments classés stupéfiants.

Tout établissement pharmaceutique se livrant à la vente en gros ou à la distribution en gros doit conserver pour chaque transaction d'entrée ou de sortie, au moins les informations suivantes (gestion par le biais des fiches de gestion des entrées et sorties : voir tableau XII p 67) :

- la date de la transaction,
- la dénomination du médicament ou autre produit pharmaceutique,
- la quantité reçue ou fournie,
- les noms et adresses du fournisseur et du destinataire.

Pour toute livraison à une personne morale ou physique habilitée à dispenser des médicaments ou autres produits pharmaceutiques, ces informations sont portées sur un document qui est joint à la livraison. Pour tout médicament, ce document comporte en outre la forme pharmaceutique du médicament.

Ces informations sont conservées sous la forme de factures, sur un support informatique ou sous toute autre forme appropriée.

Selon l'article R.5115-12 du Code de la Santé Publique le fournisseur et le destinataire doivent tenir ces informations pendant cinq ans à la disposition de l'inspection compétente.

3.1.3. Aspect général du chargement

Le contrôle est effectué de la même manière que celle décrite pour les médicaments classés stupéfiants au 3.2.3. *Aspect général du chargement* p 36.

3.2. Contrôle qualitatif et quantitatif

Suite au déchargement, des contrôles qualitatif et quantitatif sont effectués.

- Contrôle quantitatif : il est le même que pour les stupéfiants (cf. 3.3. Contrôle qualitatif et quantitatif p 37).
- Contrôle qualitatif : il est le même que pour les stupéfiants (cf. 3.3. Contrôle qualitatif et quantitatif p 37). Cependant les médicaments expérimentaux ont un étiquetage particulier qui doit être vérifié.

L'étiquetage est défini dans l'annexe 13 des « Good Manufacturing Practices » de juillet 2003.

Le paragraphe 26 des Bonnes Pratiques de Fabrication précise que l'étiquetage doit correspondre aux recommandations de la directive 91/356 qui a été modifiée pour les médicaments destinés aux essais cliniques. Les informations suivantes concernant l'étiquetage doivent être présentes pour chaque étiquetage, à moins que son absence ne soit justifiée par un système de randomisation électronique (10) :

- nom, adresse et numéro de téléphone du Sponsor (personne physique ou morale, établissement ou organisme qui mène un essai clinique), le contrat de l'organisation de recherche ou de l'investigateur (le principal contact pour avoir toute l'information sur le produit, l'essai clinique et la levée de l'aveugle en urgence),
- la forme pharmaceutique, la voie d'administration, la posologie et dans le cas d'essais ouverts le nom/identification du produit et son dosage/activité,
- le numéro de lot et/ou le code permettant d'identifier le contenu et l'opération de conditionnement,
- le code de référence de l'essai permettant d'identifier l'essai, le centre investigateur, et le sponsor,
- numéro d'identification du sujet/numéro de traitement et si nécessaire le numéro de visite,
- nom de l'investigateur s'il n'est pas inclus en a) ou d),
- mode d'emploi (la référence peut être une notice ou tout autre document explicatif concernant le sujet de l'étude ou la personne administrant le produit,
- "Médicament pour essais cliniques" ou avertissement similaire,
- les conditions de stockage,
- la durée d'utilisation (date limite d'utilisation, date de péremption ou date de contrôle suivant les cas) en mois ou année de manière à éviter toute ambiguïté,
- "A conserver hors de portée des enfants" excepté dans le cas de produits réservés aux hôpitaux.

Ces informations doivent apparaître dans la langue officielle du pays où est conduit l'essai. Les informations listées ci-dessus doivent apparaître sur l'emballage primaire et sur le conditionnement extérieur, excepté dans les cas d'emballage primaire décrit aux § 29 et 30 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

4. Stockage des Unités Thérapeutiques

4.1. Réglementation

Les médicaments expérimentaux doivent être fabriqués, manipulés et stockés en accord avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (Annexe 13 des BPF) et les Bonnes Pratiques de Distribution.

La zone de stockage doit être suffisamment grande pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits pharmaceutiques. Il doit y avoir une rotation FEFO (*First Expired First Out*) des stocks (i.e. en tenant compte de la date de péremption) (5).

Il n'y a pas de contrainte particulière pour le stockage des Unités Thérapeutiques. Cependant les flux doivent être bien séparés des flux des autres médicaments, aussi bien les flux physiques que les flux d'informations.

Il est préférable que les locaux accueillant les Unités Thérapeutiques soient sécurisés, aient un accès réglementé (car ce sont des médicaments particuliers avec une randomisation, des étiquetages particuliers) et ne contiennent que des Unités Thérapeutiques qui ne seront pas stockées à même le sol (5).

Concernant les locaux de stockage, il faut tout d'abord déterminer la localisation possible dans l'entrepôt existant tout en tenant compte des contraintes. Ce point sera détaillé dans la partie « conception des lieux de stockage ».

Dans les locaux destinés aux médicaments expérimentaux, il faut mettre en place différentes zones :

- une zone de quarantaine,
- une zone de retour et rappel,
- une zone de préparation.

Tant que les produits ne sont pas libérés, ils doivent être mis en quarantaine : situation des produits pharmaceutiques isolés physiquement ou informatiquement, dans l'attente d'une décision du fabricant ou de l'importateur sur leur libération (5).

4.2. Gestion des stocks

Une fiche de gestion des entrées et sorties des unités thérapeutiques (tableau XI p 62) sur le lieu de stockage doit être mise en place.

Les médicaments expérimentaux doivent être stockés selon les recommandations faites par le Sponsor, en accord avec les règlements en vigueur. Il détermine les températures de stockage, les durées de stockage... Il doit informer les parties participantes (e.g. moniteurs, investigateurs, pharmaciens, responsable du stockage (17).

Les médicaments expérimentaux doivent être emballés pour prévenir les contaminations et les détériorations pouvant survenir pendant le stockage et le transport (17).

Dans les essais en aveugle, le système de codification des médicaments expérimentaux doit inclure un système qui permet une levée rapide de l'aveugle en cas d'urgence médicale (17).

Le Sponsor est responsable de l'approvisionnement des centres investigateurs en médicaments expérimentaux (17).

Le Sponsor doit s'assurer que des procédures écrites existent et permettent de suivre la gestion et le stockage des médicaments expérimentaux de l'essai ainsi que la documentation correspondante. Les procédures doivent concerner la réception, la gestion, le stockage, la récupération de médicaments expérimentaux non utilisés des participants de l'étude, le retour de médicaments expérimentaux non utilisés au Sponsor.(17). Le Sponsor doit également archiver les documents concernant la livraison, la réception, les retours et la destruction des médicaments expérimentaux. (17) Le site de stockage doit donc également archiver ce type de document en vue d'une demande éventuelle du Sponsor.

5. Gestion en cas de vol ou de détournement

Toute information interne ou externe émanant d'un collaborateur, d'un client ou d'un transporteur, concernant le vol, la perte ou le détournement de produits pharmaceutiques destinés à être expérimentés sur l'homme doit être traitée.

Selon l'article R.5175 du Code de la Santé Publique, tout vol, perte ou détournement de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme doit être signalé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (4).

Il est nécessaire de conduire une investigation afin de valider l'information et de procéder aux activités utiles. La personne impliquée (transporteur, dépositaire,...) effectue une déclaration auprès des autorités de police et fournit une copie du récépissé de déclaration.

Le pharmacien Responsable doit être immédiatement informé par écrit et les précisions suivantes lui sont communiquées :

- produit concerné,
- quantité,
- numéro de lot ou code du produit,
- la référence de l'essai,
- date de péremption,
- date, circonstance et lieu de l'événement,
- copie du récépissé de déclaration,
- tout autre commentaire opportun.

Dès la réception de ces informations, le pharmacien responsable alertera le pharmacien responsable du donneur d'ordre qui procédera si nécessaire :

- à l'évaluation des éventuelles conséquences en terme de santé publique avec les services de Pharmacovigilance,
- à une déclaration à la Direction de l'Inspection des Etablissements de l'Afssaps.

A chaque déclaration, un tableau de vol, perte ou détournement (tableau XII p 67) doit être complété.

Après un vol, une perte ou un détournement, le pharmacien notera sur le fichier des entrées et sorties des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, un inventaire de ce qui lui reste (tableau XI p 62).

De plus le pharmacien responsable procédera à une information:

- des centres antipoison et de toxicologie, en précisant si nécessaire les risques de Santé Publique,
- si justifié, aux services de douanes concernés.

Tableau XII : déclaration de vol, perte ou détournement d'unités thérapeutiques

Déclaration de vol, de perte ou de détournement au Pharmacien Responsable de
Famar France

Type d'incident :

vol
perte
détournement

Produit concerné :

Numéro de protocole :

Nom du produit ou numéro de randomisation :

Numéro de lot :

Date de péremption :

Conditionnement (P, U, C, D)* :

Quantité :

Informations spécifiques :

Date :

Lieu :

Circonstance :

Pièces à joindre :

Si vol : déclaration de vol par la victime aux autorités de Police

Si détournement : déclaration de détournement par la personne concernée aux autorités de Police.

Date :

Nom et signature du déclarant :

(*) Période, Unité, Cycle ou Dose

6. Contrôle, mise à disposition, libération, archivage des articles de conditionnements et produits finis

Les Unités Thérapeutiques ne peuvent être expédiées avant que le Pharmacien Responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été conditionné et contrôlé conformément aux exigences de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des Unités Thérapeutiques.

6.1. Contrôle et mise à disposition d'un produit réceptionné

A chaque réception, un contrôle est effectué grâce à un échantillon prélevé dans le lot. Un dossier est alors constitué. Différents points des bulletins d'analyses et de libérations du produit concerné sont vérifiés :

- cohérence code produit/numéro de lot,
- date de fabrication,
- date de péremption,
- date de libération et signature.

L'échantillon est contrôlé sur différents aspects à l'aide d'un référentiel fourni et validé par le client. Ce référentiel peut être variable d'un client à un autre, mais contiendra en général les informations suivantes à contrôler :

- relevé de la date de péremption,
- vérification des codes et éléments du conditionnement,
- vérification des conditions de conservations,
- durée d'utilisation,
- code de référence de l'essai,
- nom, adresse et numéro de téléphone du sponsor.

Lorsque tous les tests sont validés et conformes, le lot est mis à disposition.

Le dossier de mise à disposition est édité puis classé. Le bulletin d'analyse est archivé informatiquement.

6.2. Non-conformité lors du contrôle de lot

En cas de non-conformité lors des contrôles effectués, le client est informé de cette non-conformité et statue sur les actions à mettre en œuvre.

Le lot reste alors en quarantaine jusqu'à ce que le donneur d'ordre ait pris une décision. Le lot sera ensuite accepté ou refusé.

Si le produit est accepté, il pourra ensuite être libéré et distribué. S'il est refusé, il restera en quarantaine, en attente d'une décision de destruction.

6.3. Echantillothèque et archivage

Des échantillons de chaque lot du produit doivent être conservés, sous la responsabilité du fabricant ou de l'importateur qui a libéré le lot en vue de son utilisation dans l'Union Européenne. Ces échantillons doivent être conservés dans le conditionnement primaire utilisé pour l'étude ou dans un conditionnement vrac adapté, pendant au moins un an au-delà de la date de péremption ou deux après la fin de l'essai clinique, la période la plus longue étant retenue. Si l'échantillon n'est pas stocké dans le conditionnement utilisé pour l'étude, des données de stabilité doivent être fournies pour justifier la durée de conservation dans le conditionnement utilisé.

7. Préparation de commande

La préparation de commande fait suite à une demande d'expédition d'unités thérapeutiques venant du donneur d'ordre (figure 10 p 69).

La préparation de commande s'effectue dans des box situés dans le local destiné au stockage des essais cliniques. La surface de cet espace dédié sera suffisamment grand pour pouvoir accueillir la zone de préparation de commande.

Une feuille de préparation de commande (figure 11 p 70) est mise en place avec les quantités préparées, le nom et la signature du préparateur.

Demande d'expédition d'Unités Thérapeutiques N°..... Etude.....

A : - FAMAR FRANCE Fax :

De : Fax :
.....
Date : Signature : Tél. :
.....

Envoyer SVP à : Adresse du centre :
N° centre
Investigateur : Fax :
Quantité de traitements requise : Tél. :
.....Unités Thérapeutiques

Date de la demande Demande avant midi NON
Si OUI, indiquer l'heure :

Figure 10 : demande d'expédition d'unités thérapeutiques

CONFIRMATION D'EXPEDITION FAMAR FRANCE	Assemblé par :	Vérifié par :
Numéro de randomisation :
.....
Numéro de code des enveloppes :		
.....		
Poids :
.....
Ordre d'attribution :	Dispositions relatives au maintien à + 2 à + 8 °C lors de l'envoi :	
.....	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
.....		
.....		
.....		

Transporteur utilisé : Date d'expédition :
.....
Date planifiée/Heure : Signé par :
.....
Famar France, entrepôt après remplissage du fax par le site d'étude

Figure 11 : fiche de préparation de commande

8. Traçabilité des Unités Thérapeutiques

La traçabilité est la mise en œuvre de moyens permettant à tout moment et très rapidement de savoir où se trouve une unité thérapeutique donnée.

Elle est nécessaire à chacune des étapes suivantes (avec un document pour chaque étape) :

- envoi : fiche de gestion des expéditions (tableau XIII p 74) avec accusé de réception (figure 12 p 71),
- réception (tableau X p 61 : fiche de gestion des réceptions),
- restitution,
- récupération pour stockage,
- destruction.

Le but de cette traçabilité est de pouvoir localiser rapidement toute unité thérapeutique. Cette localisation rapide permet par exemple lorsqu'il y a un rappel ou un retour de savoir où sont les unités thérapeutiques concernées. La traçabilité permet également de s'assurer que l'utilisation des unités thérapeutiques est conforme au protocole, de vérifier l'observance, et de pouvoir informer rapidement les autorités administratives en cas de nécessité.

ACCUSE DE RECEPTION DU CENTRE

Traitements précités reçus : Oui Non Etat correct emballage : Oui Non

Dispositions relatives au maintien à +2 à +8°C lors de l'envoi : Oui Non

Commentaires/Décrire le problème si "non" est coché :

.....

..... Reçu par :

.....

Signature..... Date :

.....

Nom/Fonction (obligatoires) Centre

Confirmation par le centre, faxer SVP immédiatement le formulaire complété à :

M.X FAX
FAMAR FRANCE tel

Figure 12 : accusé de réception d'unités thérapeutiques

9. Retour, rappel et destruction des Unités Thérapeutiques

9.1. Retour, rappel

Des procédures doivent être mises en place pour récupérer les médicaments destinés à des essais cliniques et consigner ces opérations (par exemple, rappels de produits défectueux, retours de médicaments après achèvement des essais cliniques, retours de produits périmés). Ces procédures doivent être connues du promoteur, de l'investigateur et du moniteur, en plus de la ou des personnes responsables des rappels.

Les produits retours ou rappels sont isolés dans une zone identifiée pour ne pas les confondre (5).

Les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme et retournés alors qu'ils ne sont pas défectueux, soit pour cause de non utilisation, soit en cas d'arrêt d'un essai, sont enregistrés et stockés dans une zone réservée à cet effet (5).

Une procédure « Plan d'urgence » doit également être mise en place. Cette procédure décrit la mise en œuvre de tout rappel ou retrait de lot de produits pharmaceutiques. La procédure va permettre de décrire les opérations à effectuer, les précautions à prendre ou les mesures à réaliser dans un domaine en rapport avec la distribution des produits (5).

Un système de reverse logistique doit être mis en place en cas de retour ou de rappel. Il faut alors déterminer les délais nécessaires pour « rapatrier » les unités thérapeutiques concernées.

Les délais peuvent être décomposés en :

- délai pour faire suivre l'information (avec toutes les informations nécessaires à la traçabilité) de l'avertissement du rappel et/ou du retour à tous les acteurs de la chaîne du médicament destiné à être expérimenté sur l'homme.
- délai pour rapatrier les unités thérapeutiques. Il faut déterminer par avance le type de transport à mettre en place. Les transports de type messagerie semble les plus appropriés car il s'agit ici de petites quantités et de retours qui doivent être rapides.

9.2. Destruction

Le promoteur est responsable de la destruction des médicaments destinés à des essais cliniques non utilisés. Le fabricant ne peut procéder à la destruction de médicaments destinés à des essais cliniques sans l'accord écrit préalable du promoteur (10).

Le compte rendu des opérations doit être établi de manière à rendre compte de toutes les opérations. Ces comptes rendus doivent être conservés par le promoteur. La destruction ne devrait intervenir qu'après l'achèvement de l'essai clinique et la rédaction du rapport final (10).

Si le fabricant est invité à détruire les médicaments, il doit fournir un certificat ou une attestation de destruction au promoteur. Ces documents doivent clairement identifier les lots et/ou le nombre de patients concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites. La destruction se fait par des organismes agréés sous contrôle d'un pharmacien (10).

10. Envoi des Unités Thérapeutiques

Les Unités Thérapeutiques ne peuvent être envoyés aux centres investigateurs que lorsqu'elles ont été libérées.

La libération des lots est la décision par laquelle le fabricant ou l'importateur certifie que le produit pharmaceutique répond aux exigences du dossier de l'autorisation de mise sur le marché. Concernant le médicament destiné à être expérimenté sur l'homme, cela certifie qu'il répond aux exigences du dossier de spécification. Le produit libéré peut être distribué. (5)

Il faut donc que le Pharmacien Responsable des laboratoires Promoteurs de l'Essai Clinique envoie un certificat de libération des unités thérapeutiques. Sur ce certificat doivent figurer le protocole, la commande, le code produit, la forme, le lot de fabrication (figure 13 p 73).

Certificat de libération d'unités thérapeutiques

Je soussigné, -----, Pharmacien Responsable des LABORATOIRES-----
-----, certifie que les unités thérapeutiques, correspondant à la demande décrite ci-
dessous, ont été produites selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Protocole : -----

Commande (ex)	Code produit (ex)	Forme (ex)	Dosage (ex)	Lot fabrication (ex)	Péremption actuelle (ex)	Lot fictif (ex)	Péremption lot fictif (ex)
000287	ER-05412	Gélule	Placebo	A0000	JJ/MM/AA	X000	JJ/MM/AA
	ER-05413	Gélule	10 mg	B0000	JJ/MM/AA		
	ER-05414	Gélule	15 mg	C0000	JJ/MM/AA		
	ER-05415	Gélule	20 mg	D0000	JJ/MM/AA		
	ER-05416	Gélule	25 mg	E0000	JJ/MM/AA		

A-----, le-----

Pharmacien Responsable

Figure 13 : exemple de certificat de libération d'unités thérapeutiques

Lorsque les unités thérapeutiques sont importées, le distributeur doit avoir un statut d'importateur. Il doit alors libérer les lots. Si Famar avait ce statut, c'est le pharmacien responsable de Famar qui devrait alors effectuer la libération.

11. Formation du personnel

Même si dans le cas des unités thérapeutiques le personnel concerné est en nombre réduit, il est nécessaire que certaines personnes soient chargées du reconditionnement et d'autres du contrôle de la qualité. Toutes les opérations de reconditionnement ou de réétiquetage doivent être réalisées sous le contrôle d'un responsable clairement identifié. Les membres du personnel chargés de la libération des médicaments destinés à des essais cliniques doivent posséder une formation appropriée en matière de systèmes qualité, de Bonnes Pratiques de Fabrication et d'exigences réglementaires spécifiques à ce type de produit. Ils doivent être indépendant des membres du personnel responsables du reconditionnement et du réétiquetage (10).

12. Gestion des péremptions des Unités Thérapeutiques

Le promoteur doit agir au moins quatre mois avant la date de péremption. Il peut repousser celle-ci en effectuant une prolongation de péremption. L'autre solution est de commander un réapprovisionnement.

Dans le cas où la péremption est prolongée, il faut émettre un certificat de prolongation de péremption, éditer de nouvelles étiquettes, et mettre en place un protocole de réétiquetage.

13. Outils informatiques pour l'aide à la gestion des Unités Thérapeutiques

Les logiciels décrits n'ont pas valeur de référence, ils n'ont qu'une valeur d'exemple.

PHARMA Valley produit par Aquitaine-Valley est une gamme d'outils informatiques conçue pour l'industrie pharmaceutique et particulièrement destinée aux unités de recherche et développement, de production, de conditionnement et de logistique.

La gamme PHARMA Valley est composée de :

- AELEC – Etiquetage des lots et essais cliniques
- PHARMSTAR – Gestion des stocks et production
- GEXPEC – Logistique des essais cliniques
- STABILOG – Gestion des études de stabilité

AELEC est un logiciel de gestion complète de l'étiquetage des lots de conditionnement destinés aux essais cliniques, qui, par ses nombreuses fonctions de contrôle, facilite la conception et la production des étiquettes dans le respect de la réglementation. AELEC propose une approche graphique de la gestion des différents composants des essais (lots de conditionnement, lots d'étiquetage, pays et groupe de pays, grilles de randomisation, données complémentaires, formats, etc...). L'édition des formats (ou masque d'étiquette) est entièrement graphique, et l'opérateur est constamment guidé dans la conception (aide à la traduction de mentions, traitement des mentions réglementaires, positionnement des objets, etc.)

GEXPEC est un logiciel de gestion de la logistique propre aux essais cliniques. GEXPEC permet la gestion informatique de l'ordonnancement et du suivi des expéditions et des retours des unités thérapeutiques et des accessoires et/ou documents devant éventuellement les accompagner. Il assure la traçabilité complète des opérations liées à la distribution, depuis la réception des produits à distribuer jusqu'à leur retour, en passant par leur stockage et par leur expédition et en prenant en compte le contexte logistique propre à chaque essai clinique. GEXPEC donne accès à divers bilans, indispensables au suivi des essais en cours de distribution, et apporte également une aide à la facturation des diverses prestations logistiques. Ce logiciel permet de réaliser les opérations suivantes :

- gestion documentaire des dossiers d'expédition,
- gestion des stocks par système de code à barres,
- suivi du transport et des livraisons sur internet,
- base internet permettant aux clients de consulter directement leurs stocks, les envois et les retours de leurs études par le biais d'un accès confidentiel et sécurisé,
- sauvegarde journalière des données informatisées.

14. Conditionnement réétiquetage

Les opérations de conditionnement et d'étiquetage sont souvent réalisées après la libération du produit vrac et conformément aux exigences spécifiques des différents essais. Ces opérations sont d'une importance capitale pour l'intégrité des essais cliniques (10).

Le conditionnement et l'étiquetage des médicaments destinés à des essais cliniques sont probablement plus complexes et d'avantage sources d'erreurs (également plus difficiles à détecter) que dans le cas des produits commercialisés, lorsque des étiquettes « masquées » sont utilisées. Les procédures de surveillance telles que la comparaison des étiquettes, le vide de chaîne, etc., et les contrôles indépendants effectués par le personnel chargés du contrôle de la qualité doivent être renforcés en conséquence (10).

Les médicaments destinés à des essais cliniques doivent être conditionnés individuellement pour chaque patient participant à l'essai clinique. Les instructions de conditionnement sont basées sur la commande. Contrairement à ce qui se passe lors de la fabrication à grande échelle de spécialités pharmaceutique, les lots de médicaments destinés à des essais cliniques peuvent être subdivisés en différents lots de conditionnement, conditionnés en plusieurs opérations sur une période donnée (10).

Le nombre d'unités à conditionner doit être spécifié avant le début des opérations de reconditionnement ; il doit tenir également compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif doit être établi à la fin du processus de conditionnement et d'étiquetage (10).

Partie 4 : Assurance **Qualité**

1. Rôle de l'Assurance Qualité

L'obtention de la régularité d'un produit et/ou d'un service est aussi difficile que celle de la qualité nominale de ce produit et/ou de ce service.

A de nombreuses occasions, des dysfonctionnements peuvent venir perturber cette régularité. Ils se traduisent sous différentes formes comme les pannes, les ruptures de stock, les erreurs de manipulation ou de montage, etc...

L'Assurance Qualité a pour mission de fiabiliser chaque étape du processus d'une activité allant de la prise de commande en passant par la mise sur le marché, le service après-vente, jusqu'au soutien après la vente.

La démarche Assurance Qualité consiste à prévenir systématiquement et méthodiquement tout dysfonctionnement source de non-qualité ; c'est le passage d'une logique curative à une logique préventive des erreurs.

2. Principes de l'Assurance Qualité

2.1. Généralités

Les principes de l'Assurance Qualité sont décrits dans la figure 14 p79 (18).

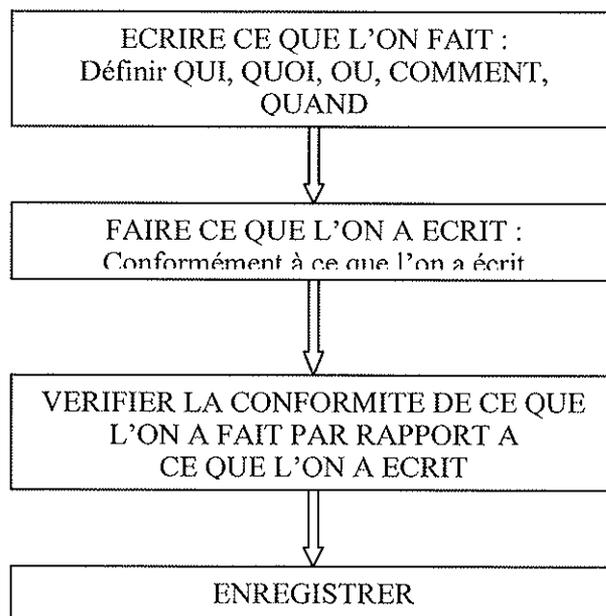


Figure 14 : généralités concernant les principes de l'Assurance Qualité

L'Assurance de la Qualité s'obtient (18) :

- par la maîtrise des fonctions qui ont une incidence sur le produit et/ou le service (conception, achats, processus, manutention...),
- par des actions spécifiques (revue de contrat, contrôle et essais, actions correctives et préventives...),
- par la formalisation et la diffusion de procédures, gammes opératoires, etc....

2.2. Rédaction de procédures

Une procédure reflète uniquement l'activité qui se déroule dans un établissement. Les procédures ne sont pas reproductibles d'un lieu à un autre. Chacune à ses spécificités propres.

Pour démarrer l'écriture des procédures, il faut définir la procédure des procédures. C'est la procédure de référence qui sert de règle de conduite pour la rédaction des procédures ultérieures. Les éléments indispensables à trouver dans la procédure des procédures sont les suivants (19) :

- elle doit définir l'indexage, car il est souhaitable pour l'organisation d'avoir une codification par activité et par service,
- il faut prévoir la numérotation des pages,
- il faut prévoir les références des procédures : la date, le numéro d'édition,
- la date d'application doit être définie : date fixée arbitrairement, date de validation...,
- la définition de ce que doit contenir l'ensemble des procédures, c'est à dire : le titre, les destinataires, les responsables de l'application de la procédure, les références aux documents (internes, normes, textes officiels...), l'objet de la procédure (en quelques lignes le lecteur doit savoir l'objectif, son domaine d'application (préciser à quoi s'applique la procédure), les définitions (termes spécifiques mal connus), le matériel (liste des fournitures, imprimés, moyens nécessaires à l'application) et le processus (description d'une procédure).

Trois acteurs principaux participent à l'élaboration d'une procédure :

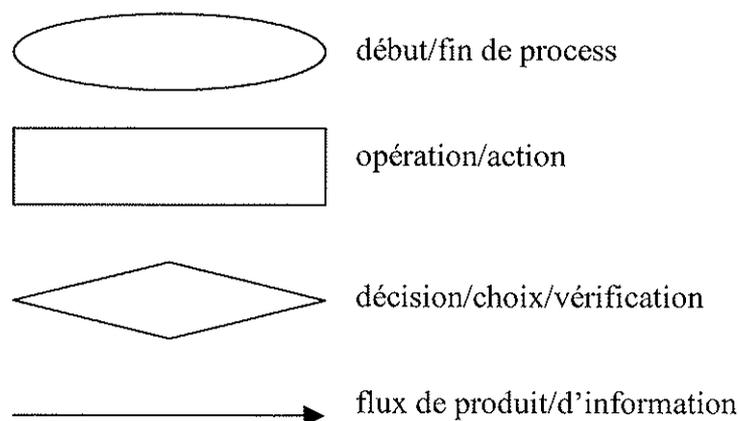
- un rédacteur qui la rédige et signe l'original,
- un approbateur professionnellement impliqué qui connaît l'activité,
- un approbateur qualité qui valide la procédure en tant que document qualité.

La rédaction de la procédure est un travail collectif qui nécessite de consulter les personnes qui l'appliqueront. En pratique, beaucoup d'idées sont émises et une personne s'implique plus particulièrement et la rédige. A l'étape suivante la procédure est à l'état de projet. Elle doit être lue par tout le monde, critiquée, et chacun donne ses remarques : c'est l'étape de concertation avant la validation.

La rédaction du document adoptera le plan suivant (19) :

- objet : décrire en quelques mots le but et l'objet du document ;
- domaine d'application : définir les secteurs d'activités concernés, les limites éventuelles d'application ;
- définitions : indiquer les termes spécifiques, les termes mal connus, les termes pouvant porter à confusion, ainsi que les abréviations utilisées ;
- fréquence : décrire à quelle fréquence cette procédure sera utilisée ;
- responsabilités : définir le champs des acteurs intervenant dans le processus ;
- procédure : décrire précisément l'organisation et le processus ;
- référence des procédures liées ;
- insérer les documents supports nécessaires à la bonne réalisation de l'activité décrite (formulaires, imprimés, listes...) ;
- historique des révisions : l'ensemble des versions de la procédure sont reprises.

Afin d'alléger les textes, il est préférable, lorsque cela est possible d'utiliser un type de représentation schématique graphique tel que des logigrammes (figure 15 p 81). Par convention, les symboles à utiliser sont les suivants (19) :



Une fois rédigée, la procédure est présentée au Responsable Assurance Qualité qui se prononce sur la forme. Celui-ci la diffuse alors auprès du personnel concerné, une fois validée. La validation se concrétise par l'apposition de la date de validation et par le visa du responsable. La procédure est applicable à partir de la date de validation (19).

Le Responsable de l'Assurance Qualité vérifiera au moins une fois par an l'application de ces procédures par la réalisation d'audits internes (19).

Chaque procédure validée est ensuite diffusée aux points *qualité* : un, proche des opérationnels, et un, dans le service Assurance Qualité.

2.3. Procédure préparation de commande

La préparation de commande est gérée par campagne (ensemble de commandes à préparer) à raison de cinq campagnes par jour pour le marché « hôpitaux France » et de une pour les marchés « échantillons et export ». Les commandes clients sont intégrées à BPCS via un système EDI (Echange de Données Informatisé).

En début de campagne, un contrôle informatique des stocks picking est effectué. Le système vérifie que les stocks picking disponibles sont suffisants pour répondre aux besoins de la campagne. Si nécessaire, un réapprovisionnement est effectué.

L'étape de lancement de la campagne permet de sélectionner les commandes qui y seront intégrées en fonction de la date d'expédition requise, fixée par le client.

L'attribution des lots, les calculs de colisage et l'allocation des stocks sont effectués par BPCS tout en respectant le système *First Expired First Out* (FEFO).

A l'issue de cette étape sont imprimées pour chaque commande :

- une packing list
- une picking list
- les étiquettes

Une fois les cartons vrac mis en forme et étiquetés, les commandes sont préparées à partir de la Picking List. Ces cartons sont placés sur un convoyeur motorisé (figure 16 : zone de préparation de commande avec le convoyeur p 83) au bout duquel ils seront fermés.

L'ensemble des colis vrac étant préparés et fermés, les agents logistiques procèdent à leur réconciliation. En bout de convoyeurs, les colis Export sont placés dans leurs contenants parents et les colis hôpitaux France et Echantillons dans leurs *rolls* respectifs (regroupement des colis en fonction du transporteur).

Un compte des stocks picking est ensuite effectué à partir d'un état édité par BPCS afin de détecter les erreurs de préparation. Tout écart de stock fait l'objet d'une enquête. Si l'écart ne peut être justifié, il est régularisé et enregistré.

Le *pick confirm* permet de confirmer la préparation des commandes et de générer la sortie de stock des quantités allouées. L'étape suivante (*Ship confirm*) informe les clients de l'état des stocks et des commandes (par interface EDI).

Un *manifest* est édité pour chaque transporteur.



Figure 16 : zone de préparation de commande

Le mode de préparation des produits *chaînes du froid* (à conserver entre + 2°C et + 8°C) présente les spécificités suivantes :

- les quantités nécessaires à la campagne entière sont prélevées en une seule fois dans les picking situés au sein de la chambre froide (alors que les produits non froids sont placés directement dans les cartons),
- les produits sont ensuite répartis dans les cartons à l'extérieur de la chambre froide (ceci afin de respecter les exigences réglementaires en terme de conditions de travail),
- les cartons sont placés dans les *rolls* et conservés dans la chambre froide en attente d'expédition.

3. Assurance de la Qualité de la distribution en gros

En appliquant les bonnes pratiques de distribution en gros, les distributeurs doivent de leur côté préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués, qui doit être maintenue tout au long de la chaîne pharmaceutique.

Pour atteindre cet objectif, un système d'assurance de la qualité approprié à la distribution en gros des produits pharmaceutiques doit garantir que (5) :

- les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque ;
- les produits distribués sont selon le cas expérimentés ou autorisés conformément à la réglementation en vigueur ;
- les produits distribués possèdent une durée de validité suffisante pour être utilisés selon le cas sur les personnes qui participent aux expérimentations ou par les patients ;
- la gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier entré, premier sorti », en tenant compte de la date de péremption. La rotation des stocks doit être assurée et fréquemment contrôlée ;
- le stockage, la manutention et l'expédition des produits sont réalisés de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée ;
- les lieux de stockage sont sûrs et protégés ;
- les conditions de conservation sont respectés à tout moment, y compris au cours du transport ;
- les produits sont délivrés au destinataire dans les délais prévus ;
- toutes ces opérations sont clairement décrites dans des procédures internes connues, respectées et actualisées ;
- un système de suivi permet de retrouver tout produit ;
- une procédure de rappel ou de retrait efficace est établie dans le cadre du plan d'urgence ;
- des auto-inspections sont effectuées afin de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de distribution en gros.

4. Organisation du système Qualité

Pour démontrer la conformité par rapport au modèle sélectionné (ISO 9001, 9002 ou 9003), la formalisation du système qualité est nécessaire (18).

Outil du système qualité, le Plan d'Assurance Qualité (P.A.Q.) contient les dispositions spécifiques prises par l'entreprise en matière d'assurance qualité relatives à l'exécution d'un contrat particulier (18).

Le P.A.Q. contient sous forme synthétique l'ensemble de la structure et des règles nécessaires à la bonne exécution d'un contrat comme : le contexte et les documents contractuels, les moyens mis en place, leur organisation, les procédures...(18)

Pour expliciter dans le détail l'ensemble des dispositions prises par l'entreprise, le Plan d'Assurance Qualité est complété par des instructions spécifiques (18).

5. Prélèvement des échantillons :

A chaque réception, un échantillon par lot reçu est prélevé.

Différents contrôles qualité sont alors effectués sur chaque échantillon prélevé.

Pour cela, le travail s'effectue sur le logiciel BPCS. Tout d'abord des étiquettes à coller sur chaque échantillon sont éditées. Sur chaque étiquette figure :

- la dénomination du produit,
- l'item code,
- le numéro de lot,
- la date de réception,
- les initiales de l'analyste.

Le laboratoire pharmaceutique fabricant du produit envoie un certificat d'analyse (annexe 8 p107-108) de chaque lot. Le certificat d'analyse indique que le lot est libéré, qu'il a été fabriqué et contrôlé conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Sur ce bulletin d'analyse figurent différentes données, qui doivent être contrôlées. Ces données sont :

- la dénomination du produit,
- le numéro de lot,
- l'item code (celui-ci est retrouvé par ORD 350 où le numéro de produit figurant sur le certificat d'analyse à son item code correspondant),
- la date de fabrication,
- la date d'expiration.

Tous ces éléments à contrôler doivent être identiques à ceux figurant sur l'échantillon prélevé, aussi bien sur les conditionnements primaires que sur les conditionnements secondaires.

De plus les laboratoires envoient des fiches de caractéristiques de chacun des produits distribués où figurent :

- des numéros de conditionnement primaires et secondaires,
- le numéro de la notice,
- la durée de stabilité du produit,
- les caractéristiques des conditionnements primaires et secondaires,
- les caractéristiques du produit (forme galénique, couleur si visible).

Tous les numéros précédemment cités doivent être identiques à ceux de l'échantillon. La durée de stabilité du produit doit concorder avec la différence entre la date de fabrication et la date de péremption. La description des conditionnements primaires et secondaires, et/ou la description des produits doivent concorder avec l'échantillon.

L'absence ou la présence de vignette, ainsi que l'aspect de l'échantillon (propreté, aspect général) sont également contrôlés.

Une fois l'échantillon contrôlé, l'étiquette éditée au départ est collée sur l'échantillon avec les initiales de l'analyste ayant effectué le contrôle. Il est ensuite rangé dans l'échantillothèque.

Lorsque l'échantillon passe le contrôle qualité sans anomalie, le pharmacien responsable Assurance Qualité du site peut à son tour libérer le lot. C'est en fait une mise à disposition, la libération étant faite par le Pharmacien Responsable du fabricant.

Lorsque le lot est mis à disposition, une feuille où figure le résumé du contrôle qualité qui vient d'être effectué est éditée. Cette feuille est signée et archivée avec les certificats d'analyses fournis par le fabricant.

Cette mise à disposition permet de faire passer ce lot d'une situation de "quarantaine électronique" à "une libération électronique". Le lot peut alors être distribué aux clients de Famar (grossiste, hôpitaux).

Si le lot n'est pas conforme, les remarques correspondant aux anomalies constatées sont effectuées et transmises au fabricant. Le lot reste alors en quarantaine et ne peut pas être distribué. Le fabricant doit alors prendre une décision (rappel, retrait ou distribution du lot).

6. Contrôle de la température et de l'hygrométrie dans la zone de stockage

6.1. Exigences des Bonnes Pratiques de Distribution françaises

Les Bonnes Pratiques de Distribution françaises restent très générales (5) :

- l'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter les produits pharmaceutiques entreposés ;
- les locaux doivent être conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites et d'animaux nuisibles ;
- les produits pharmaceutiques doivent être stockés de telle manière que leur qualité ne puisse être altérée par les autres produits ou articles distribués ;
- la température doit être contrôlée et enregistrée périodiquement, les enregistrements de température doivent être régulièrement examinés ;

- quand les conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage doivent être équipées d'enregistreurs de température et/ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de température requises n'ont pas été respectées ainsi que la durée pendant laquelle ces limites n'ont pas été respectées ;
- la régulation de la température doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de température requises.

6.2. Exigences des Bonnes Pratiques de Distribution anglaises

Les Bonnes Pratiques de Distribution anglaises ont des exigences beaucoup plus précises en matière de maîtrise et de contrôle de la température.

Certains produits (vaccins, insuline, produits issus de la biotechnologie...) doivent être conservés au froid mais aussi être protégés de la congélation, qui pourrait entraîner leur dénaturations.

Concernant les réfrigérateurs : la température doit être mesurée en continu et le maximum et minimum doivent être relevés quotidiennement. Si le réfrigérateur est plein, l'effet sur la distribution de la température doit être étudié. La température doit être lisible de l'extérieur (Thermomètre max/min avec une précision de 0,5°C).

Concernant les chambres froides : la température doit être suivie par un système électronique d'enregistrement (un ou plusieurs ponts de mesure). Des sondes portables (lues sur un ordinateur) peuvent être utilisées en remplacement d'un équipement fixe. Les enregistrements doivent être imprimés et analysés quotidiennement (cette analyse doit être enregistrée). La distribution interne de la température dans l'installation doit être cartographiée à vide et à plein, puis ensuite annuellement sous des conditions normales d'utilisation (sauf si plusieurs sondes sont utilisées pour le monitoring en routine). Les produits ne doivent pas être stockés dans les zones présentant un risque (par exemple dans le flux du système de production de froid). Les condensats des compresseurs frigorifiques ne doivent pas être collectés à l'intérieur de l'installation. Un système d'alarme doit être présent dans les zones de stockage de produits sensibles à la congélation. Le déclenchement de l'alarme aux bonnes températures doit être contrôlé annuellement.

Concernant les zones à température contrôlée : le plus simple des contrôles serait un thermomètre Maximum/Minimum placé à un endroit stratégique et lu (et remis à zéro) hebdomadairement et plus fréquemment pendant les périodes exceptionnellement chaudes ou froides. Un enregistrement continu de la température est recommandé pour les grands entrepôts. Des enregistrements doivent être effectués aux niveaux haut et bas. Les zones de stockage annexes (produits dangereux, coffre...) doivent être incluses au programme de surveillance de la température. La température doit être cartographiée pour déterminer sa distribution sous des conditions extrêmes de température extérieure. La cartographie doit être répétée tous les deux ou trois ans et après chaque modification significative (modification des locaux, de l'agencement des stocks, du système de climatisation...). Les médicaments ne doivent pas être stockés dans les zones critiques (niveau haut, à proximité du système de chauffage...)

Il doit exister une procédure écrite afin que le personnel opérationnel sache comment réagir en cas de problème. Cette procédure doit détailler :

- le contrôle et monitoring de la température,
- la calibration des appareils de mesure,
- les actions à mener en cas de dépassement des limites,
- la revue des actions correctives.

6.3. Actions à mettre en place

Il est nécessaire d'anticiper les récentes exigences des Bonnes Pratiques de Distribution anglaises dans la conception d'une chambre froide.

Le relevé quotidien de sondes portables et l'analyse des résultats sont contraignants (argument en faveur de l'installation d'une centrale d'alarme), et il ne faut pas uniquement faire attention à la limite haute de température mais aussi à la limite basse (danger de congélation).

Il est aussi nécessaire de prévoir les phases de cartographie dans le planning d'installation, ainsi que l'emplacement des sondes dès la phase de conception.

De plus, lors de la mise en place d'une chambre froide, il est important de faire attention aux systèmes d'économie d'énergie qui coupent la production de froid pendant l'ouverture des portes.

Le dimensionnement des groupes froids doit être suffisant pour :

- éviter leur prise en glace pendant les périodes de forte chaleur,
- permettre de maintenir une température de consigne suffisamment basse afin d'éviter les dépassements lors des ouvertures de port,
- prévoir un sas pour éviter les dépassements de température lors de l'entrée/sortie de palette,
- prévoir une zone de préparation des commandes à l'intérieur de la chambre froide.

6.4. Relevé des températures

Les températures de l'entrepôt et de la chambre froide doivent être contrôlées, afin de pouvoir fournir aux clients donneurs d'ordre, des preuves que le stockage se fait dans de bonnes conditions.

Le contrôle, le relevé et l'analyse des températures se font à l'aide des logiciels Thermosoft et Testo. Sept sondes Testo sont placées en différents endroits de l'entrepôt :

- 1 sonde au niveau des quais, entre les quais numéros 1 et numéro 2 à hauteur d'homme,
- 1 sonde dans la zone picking à hauteur d'homme,
- 1 sonde le plus haut possible dans la partie médicament,
- 1 sonde dans la zone de revignettage qui a été transférée dans une zone externe à l'entrepôt, afin d'avoir la température extérieure,
- 1 sonde à mi-hauteur dans le magasin,
- 1 sonde dans la zone de stockage de la documentation à mi-hauteur,
- 1 sonde dans la chambre froide.

Il existe également d'autres capteurs de températures dans la chambre froide, mais le relevé se fait directement par téléchargement.

Les températures dans le magasin sont relevées toutes les quatre heures par des sondes placées aux différents endroits du magasin décrit ci-dessus. La fréquence des prises de mesures peut être réévaluée en fonction de l'analyse des valeurs. A chaque fin de mois, les données obtenues grâce aux sondes sont contrôlées et archivées.

Le relevé de température doit être inférieur à 25°C dans le magasin (figure 17 : relevé des températures au mois d'août p 90).

Les températures de la chambre froide sont relevées toutes les cinq minutes par les sondes de contrôle du système réfrigérant. La fréquence des prises de mesure peut être réévaluée en fonction de l'analyse des valeurs.

A chaque fin de mois, les données obtenues grâce aux sondes sont contrôlées et archivées.

Le relevé de température doit être compris entre 2 et 8°C.

6.5. Relevé de l'hygrométrie

L'hygrométrie est monitorée dans la chambre froide.

A chaque fin de mois, les données obtenues grâce aux sondes sont contrôlées et archivées (figure 18 : relevé de l'hygrométrie au mois d'août p 91).

Suivi des températures dans le magasin Aout 2004

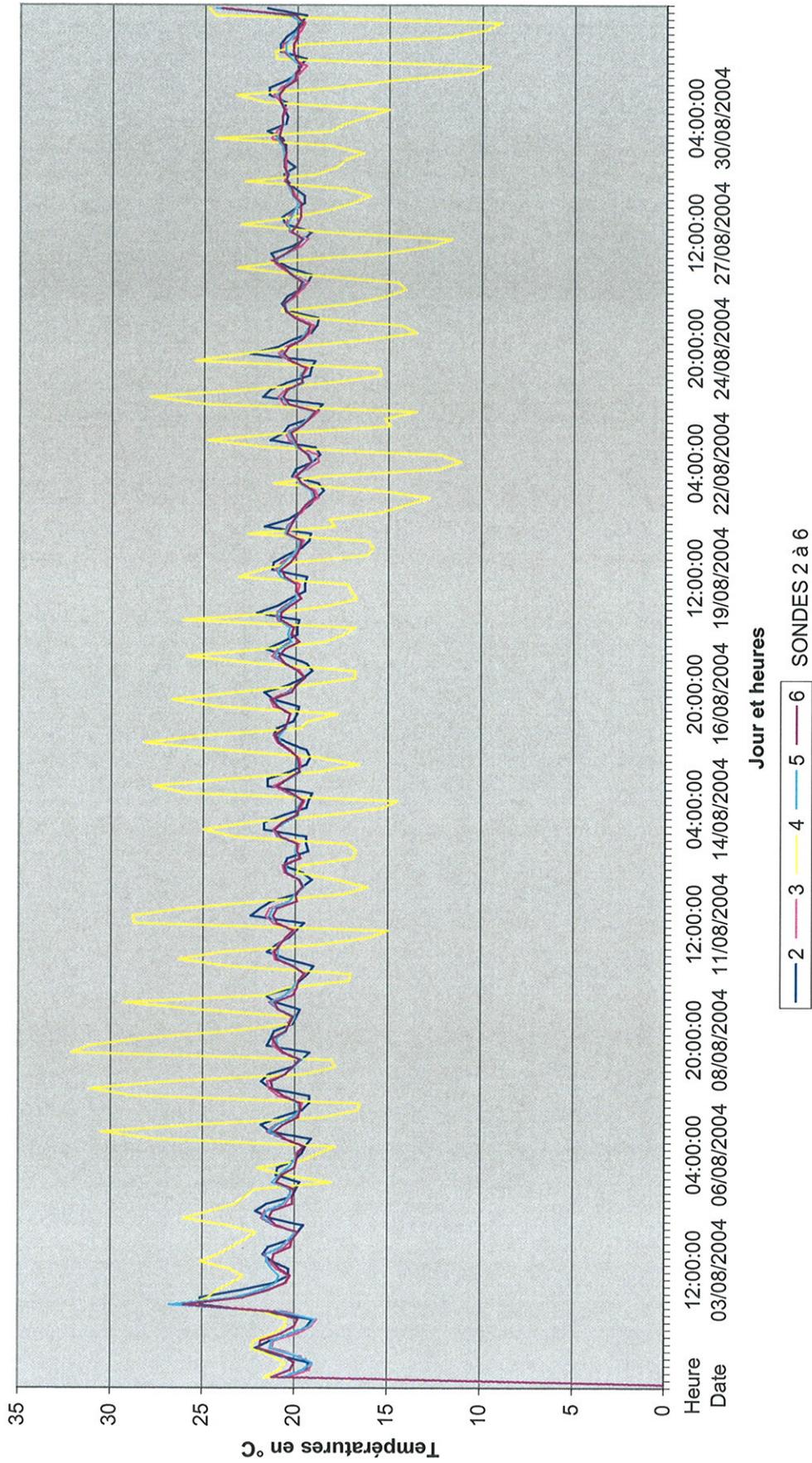


Figure 17 : suivi des températures dans le magasin au mois d'août 2004

Suivi d'humidité dans la chambre froide Aout 2004

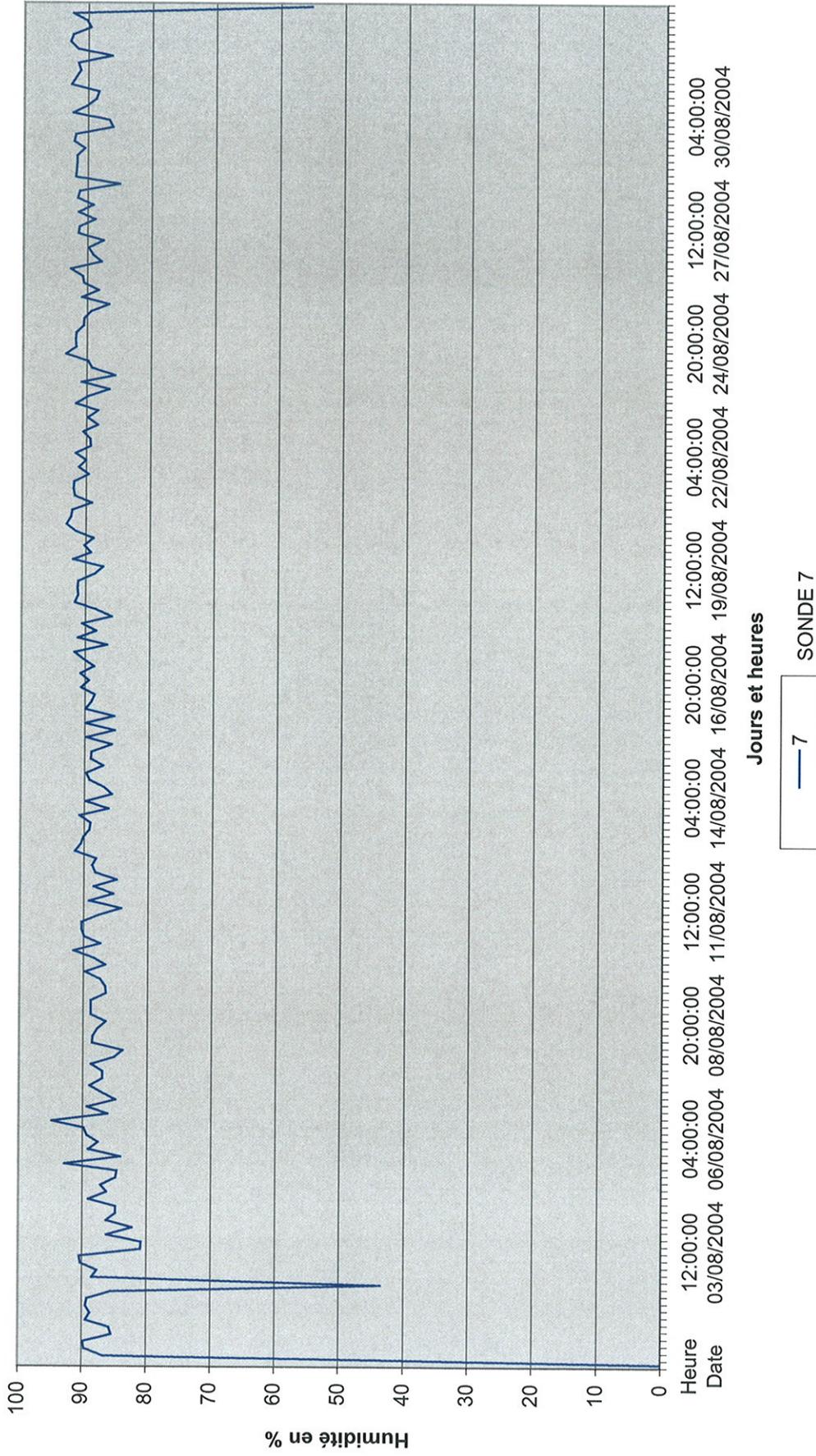


Figure 18 : suivi de l'humidité dans la chambre froide au mois d'août 2004

6.6. Constat de valeurs hors normes

Lors du constat d'une valeur hors norme, l'information est transmise au Pharmacien Responsable et au Directeur du site. Le risque est ensuite analysé et d'éventuelles mesures correctives peuvent être mises en place afin de garantir la qualité des produits.

6.7. Gestion et archivage des documents

Toutes les données de température et d'hygrométrie sont ensuite mises sous forme de graphique afin de voir l'évolution des courbes de températures et d'hygrométrie.

Les données et documents de relevé de température sont ensuite archivés. Un classeur est ouvert pour le suivi des températures et de l'hygrométrie. Les documents sont archivés par l'Assurance Qualité pour une durée de six mois.

7. Formation du personnel

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant reposent sur l'ensemble du personnel, qui doit connaître et appliquer les Bonnes Pratiques de Distribution en gros.

Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale et continue adaptée aux activités qui leur sont confiées.

L'objectif de la formation est d'assurer la qualification du personnel pour les tâches qui lui sont attribuées. Cette formation doit prendre en compte les aspects théoriques et la mise en œuvre des bonnes pratiques de distribution en gros. La formation s'applique à toutes les catégories de personnel.

Une attention particulière doit être portée à la formation initiale du personnel nouvellement recruté ou affecté à de nouvelles activités.

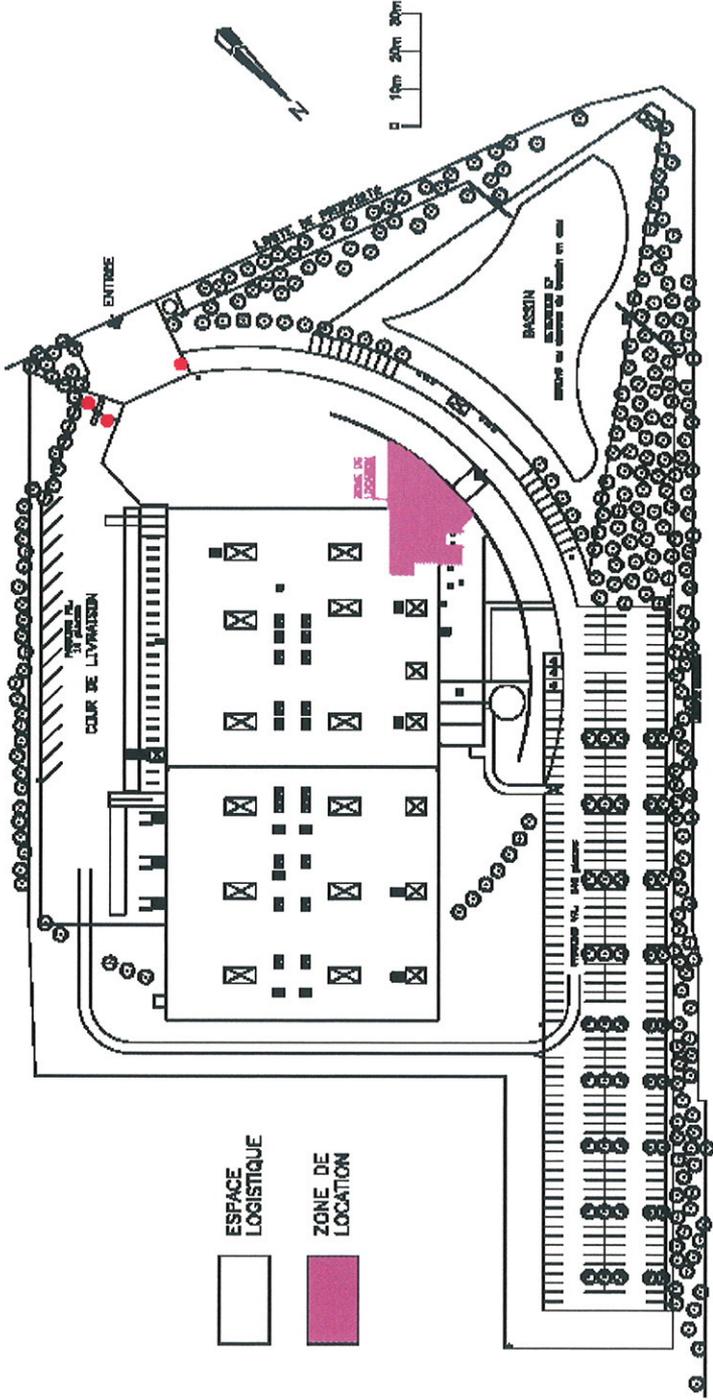
La formation doit être assurée de manière continue, afin de maintenir à jour les connaissances, et son efficacité doit être périodiquement évaluée.

Tous les programmes de formation susceptibles d'influer sur la qualité de la distribution pharmaceutique doivent être approuvés par le pharmacien responsable.

Le personnel d'encadrement chargé de l'application des BPD s'assure de la formation de ses collaborateurs.

La formation du personnel aux séances de formation doit être enregistrée.

ANNEXES



ESPACE LOGISTIQUE
 ZONE DE LOCATION

SURFACE DU TERRAIN : 83500m²
 SURFACE AU SOL : 10500m²
 SURFACES DES PLANCHERS : 11570m²

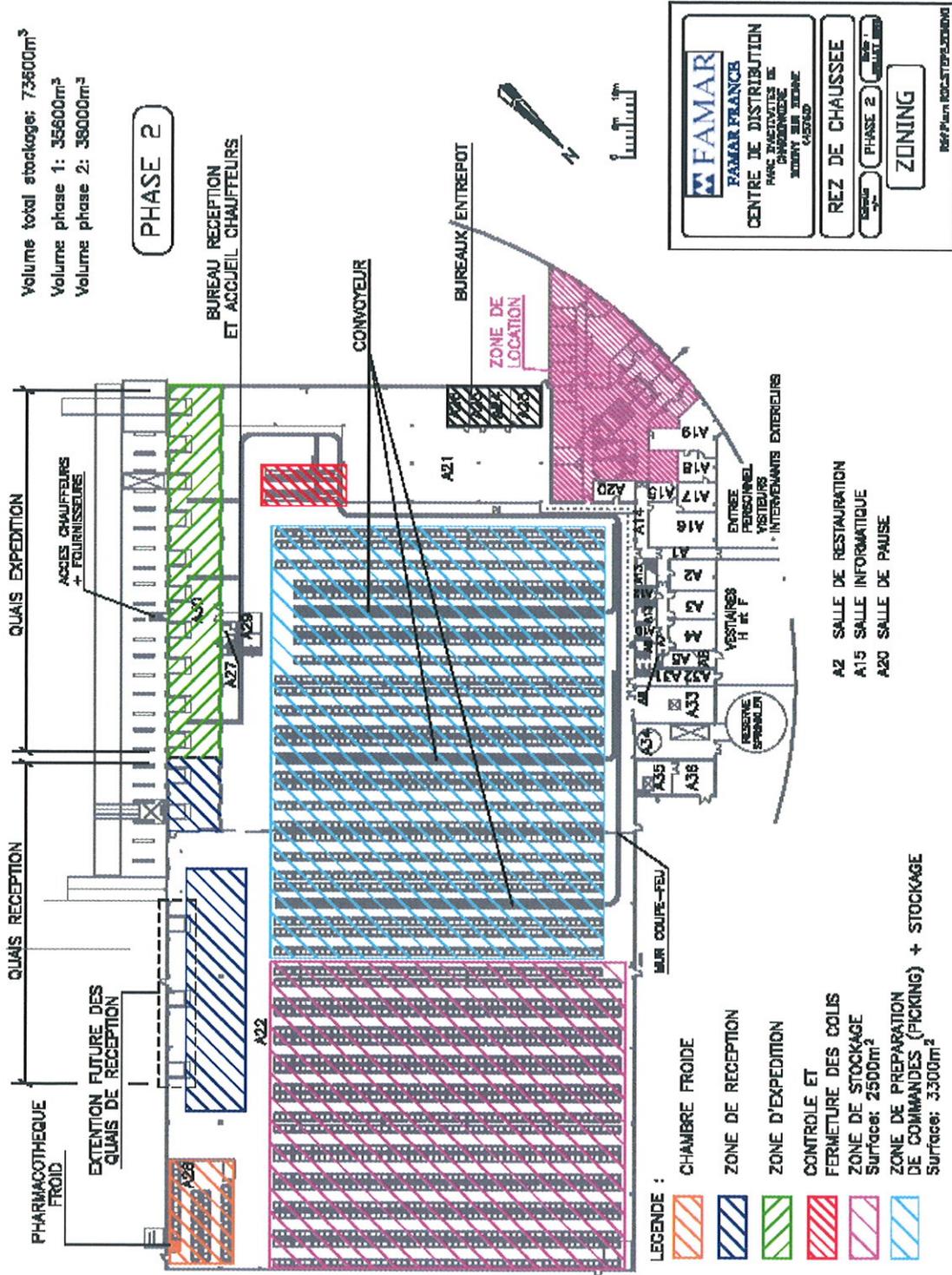
● ACCES CONTROLES

FAMAR
 FAMAR FRANCE
 CENTRE DE DISTRIBUTION
 PARC D'ACTIVITES DE
 CHARENTAISE
 30000 ST-JEAN
 16120

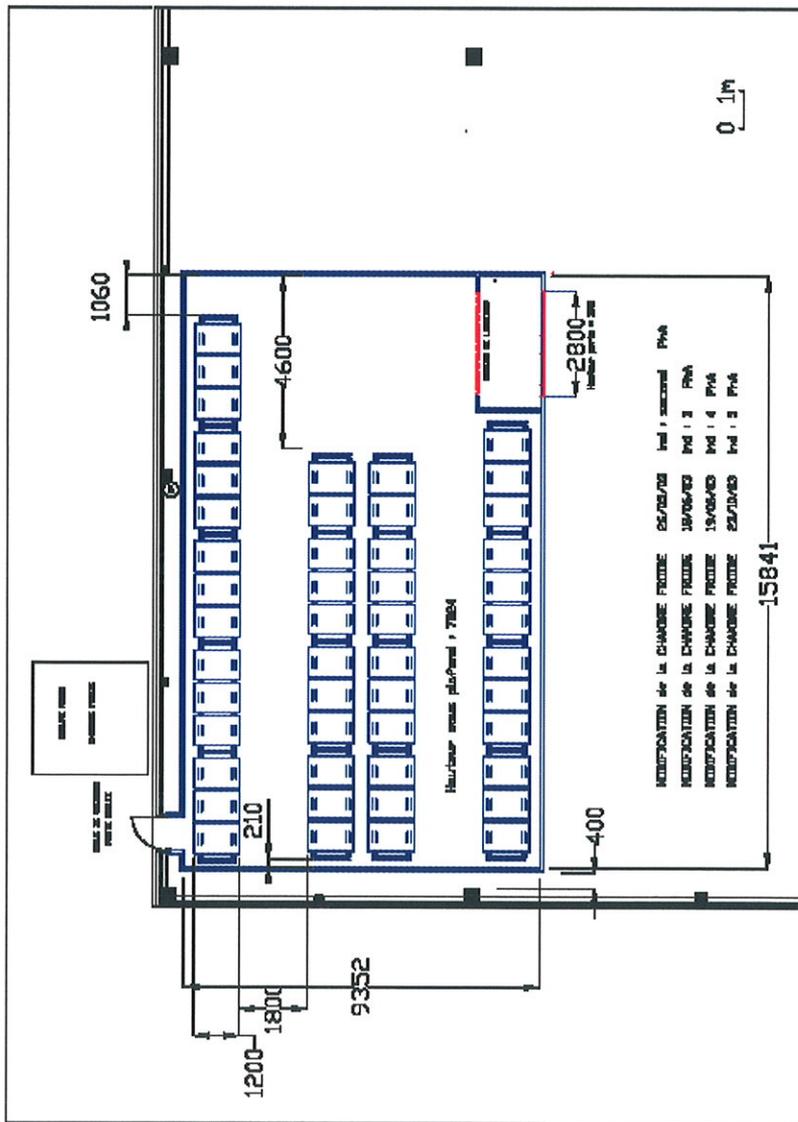
PLAN DE MASSE
 01/02/2010
 01/02/2010
 01/02/2010

REP. PLAN MASSAGEANCE

Annexe 1 : plan de masse



Annexe 3 : plan du zoning rez de chaussée



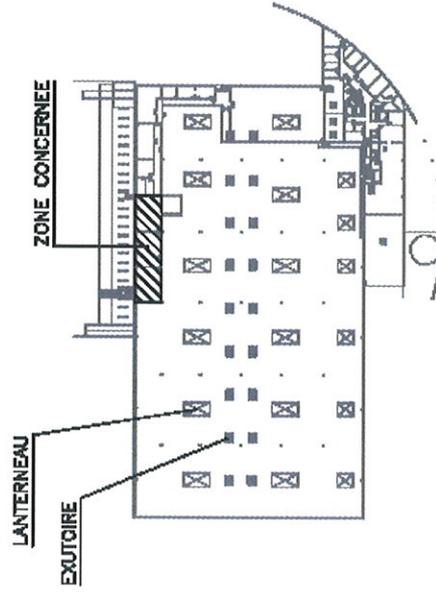
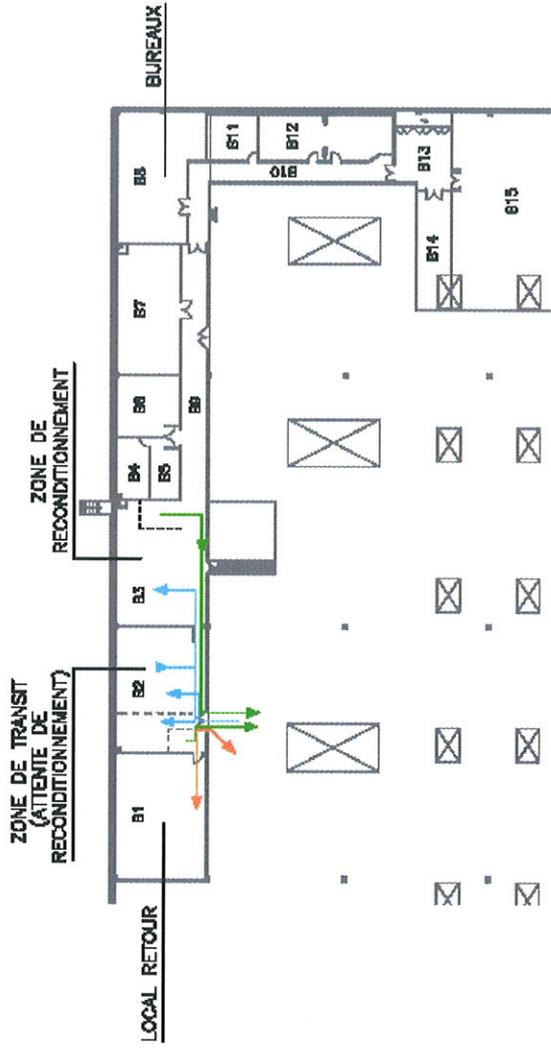
FAMAR
FAMAR FRANCE
CENTRE DE DISTRIBUTION
PARC D'ACTIVITES DE
CHAMBERY
ZOUVEY SUR BOURNE
440760

CHAMBRE FROIDE

Reception

REPERES caracteristiques

Annexe 4 : plan de la chambre froide



PHASES 1 et 2

LEGENDE :

- ENTREE/SORTIE PALETTES RETOUR
- ENTREE PALETTES POUR RECONDITIONNEMENT
- SORTIE PALETTES APRES RECONDITIONNEMENT

FAMAR
FAMAR FRANCOIS
CENTRE DE DISTRIBUTION
PARC INDUSTRIEL DE
DORVILLE
XIVRY SUR YONNE
85200

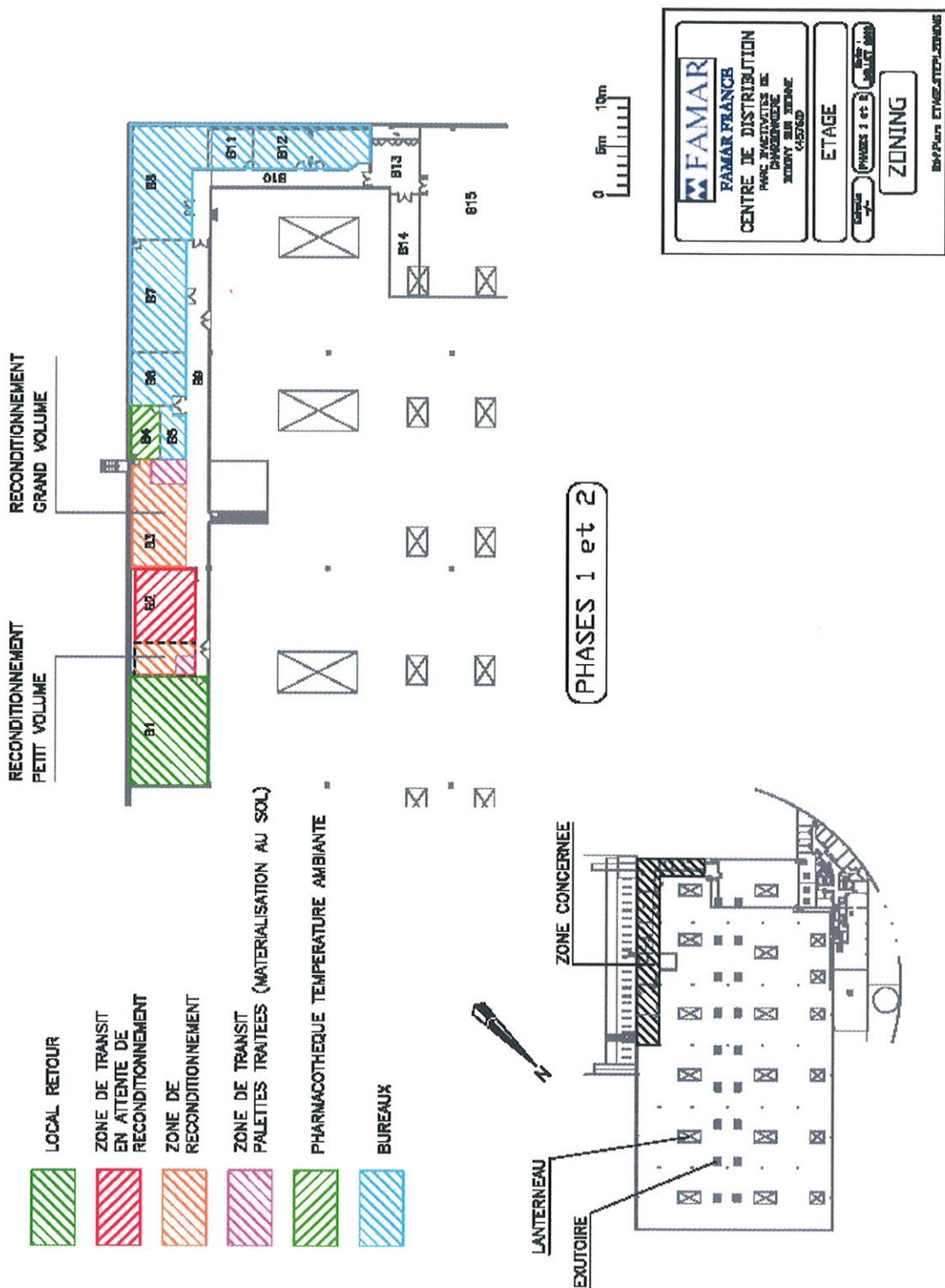
ETAGE

PHASES 1 et 2

FLUX PRODUIT

Ref: Plan: ETAGE-ETAPES-FLUX

Annexe 5 : plan des flux mezzanine



Annexe 6 : plan du zoning mezzanine

Annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiants (3)

Liste des substances classées comme stupéfiants

Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants
(J.O. du 07/06/1990)

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale, vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-1, L. 5132-7, L. 5132-8, L. 5432-1, R. 5150 et suivants, Arrête : Art. 1er - Sont classées comme stupéfiants les substances et préparations mentionnées dans les annexes au présent arrêté. Art. 2 - Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal Officiel de la République française.

Fait à Paris, le 22 février 1990.

Annexe I

Cette annexe comprend :

les substances ci-après désignées ;

leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances

les esters et éthers desdites substances ou isomères à moins qu'ils ne soient inscrits à une autre annexe, dans tous les cas où ils peuvent exister ;

les sels desdites substances, de leurs isomères, de leurs esters et éthers dans tous les cas où ils peuvent exister ;

les préparations renfermant les produits ci-dessus mentionnés à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous ;

Acétorphine

Acétylalphaméthylfentanyl

Acétylméthadol

Alfentanil

Allylprodine

Alphacétylméthadol

Alphaméprodine

Alphaméthadol

Alphaméthylfentanyl

Alpha-méthylthiofentanyl

Alphaprodine

Aniléridine

Benzéthidine

Benzylmorphine

Béta-hydroxyfentanyl

Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl

Bétacétylméthadol

Bétaméprodine

Bétaméthadol

Bétaprodine

Bezitramide

Butyrate de dioxaphétyl

Annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiantes (3)

Cannabis et résine de cannabis
Cétobémidone
Clonitazène
Coca, feuille de
Cocaïne
Codoxime
Concentré de paille de pavot,
ou matière obtenue lorsque la paille de pavot a subi un traitement en vue de la
concentration de ses alcaloïdes (capsules, tiges)
Désomorphine
Dextromoramide
Diampromide
Diéthylthiambutène
Difénoxine
Dihydroétorphine ⁽¹³⁾
Dihydromorphine
Diménoxadol
Dimépheptanol
Diméthylthiambutène
Diphénoxylate,
à l'exception des préparations orales en renfermant par dose unitaire, une quantité
maximale de 2,5 mg calculés en base en association avec une quantité d'au moins 0,025
mg de sulfate d'atropine
Dipipanone
Drotébanol
Ecgonine,
ses esters et ses dérivés transformables en ecgonine et cocaïne
Ethylméthylthiambutène
Etonitazène
Etorphine
Etoxéridine
Fentanyl
Furéthidine
Héroïne
Hydrocodone
Hydromorphinol
Hydromorphone
Hydroxypéthidine
Isométhadone
Lévométhorphan,
à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrométhorphan
Lévomoramide
Lévophénacylmorphane
Lévorphanol,
à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrophan
Métazocine
Méthadone
et son intermédiaire ou cyano-4 diméthylamino-2 diphenyl-4,4 butane

Annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiantes (3)

Méthyl-désorphine
Méthyl-dihydromorphine
Méthyl-3-thiofentanyl
Méthyl-3-fentanyl
Métopon
Moramide (intermédiaire du)
ou acide méthyl-2 morpholino-3 diphenyl-1,1 propane carboxylique
Morphéridine
Morphine
(y compris les préparations d'opium en renfermant plus de 20 p. 100 exprimé en base anhydre et les dérivés morphiniques à azote pentavalent tel méthobromure, N-oxymorphine, N-oxycodéine), à l'exception des éthers nommément mentionnés à l'annexe II et des préparations relevant d'un autre classement
MPPP
ou propionate de méthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4
Myrophine
Nicomorphine
Noracyméthadol
Norlévorphanol
Norméthadone
Normorphine
Norpipanone
Opium
(y compris les préparations d'opium et de papaver somniferum renfermant jusqu'à 20 p. 100 de morphine calculée en base anhydre, à l'exception des préparations relevant d'un autre classement)
Oxycodone
Oxymorphone
Para-fluorofentanyl
PEPAP
ou acétate de phénéthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4
Péthidine
et ses intermédiaires A (cyano-4 méthyl-1 phényl-4 pipéridine) B (ester éthylique de l'acide phényl-4 pipéridine carboxylique-4) et C (acide méthyl-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4)
Phénampromide
Phénazocine
Phénomorphane
Phénopéridine
Piminodine
Piritramide
Proheptazine
Propéridine
Racéméthorphane
Racémoramide
Racémorphane
Rémifentanil,
ses isomères, ses esters, éthers et sels dans tous les cas où ils peuvent exister⁽¹³⁾

Annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiantes (3)

Sufentanil
Thébacone
Thébaïne
Thiofentanyl
Tilidine
Trimépéridine

Annexe II

Cette annexe comprend :

les substances ci-après désignées ;

leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances ;

les sels desdites substances et de leurs isomères dans tous les cas où ils peuvent exister ;

leurs préparations nommément désignées ci-dessous ;

Acétyldihydrocodéine

Codéine

Dextropropoxyphène

et ses préparations injectables

Dihydrocodéine

Ethylmorphine

Nicocodine

Nicodicodine

Norcodéine

Pholcodine

Propiram

Annexe III

Cette annexe comprend :

les substances ci-après désignées ;

leurs stéréo-isomères, dans tous les cas où ils peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée, pour les substances précédées d'un astérisque⁽¹³⁾ ;

leurs sels dans tous les cas où ils peuvent exister ;

les préparations de ces substances, à l'exception de celle nommément désignées ci-dessous ;

2-CB ou 4-bromo-2,5 diméthoxyphénéthylamine⁽¹⁵⁾

4-MTA ou alpha-méthyl-4-méthylthiophénéthylamine⁽¹⁵⁾

Amphétamine,

à l'exception de la préparation présentée en comprimés et renfermant par comprimé :
sulfate d'amphétamine 0,005 g, phénobarbital 0,100 g

Benzphétamine,

à l'exception de ses préparations autres qu'injectables

*Brolamfétamine

*Cathinone

*DET ou N,N-diéthyltryptamine

Dexamfétamine

*DMA ou dl-diméthoxy-2,5 a-méthylphényléthylamine

Annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiants (3)

- *DMHP ou hydroxy-1 (diméthyl-1,2 heptyl)-3 tétrahydro-7,8,9,10 triméthyl-6,6,9 6H-dibenzo(b,d) pyranne
- *DMT ou N,N-diméthyltryptamine
- *DOET ou dl-diméthoxy-2,5 éthyl-4a-méthylphényléthylamine
- *Eticyclidine ou PCE
- Etilamfétamine
- *Etryptamine ⁽³⁾
- Fénétylline
- GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique,
à l'exception des préparations injectables ⁽¹⁵⁾
- Levamfétamine
- Lévométhamphétamine
- *Lysergide ou LSD-25
- *MDMA ou dl N, a-diméthyl (méthylènedioxy)-3,4 phényléthylamine
- Mécloqualone
- *Mescaline
- *Methcathinone ⁽³⁾
- *MMDA ou méthoxy-2 a -méthyl (méthylènedioxy)-4,5 phényléthylamine
- Méfénorex et ses sels,
à l'exception des préparations autres qu'injectables
- Méthamphétamine et son racémate
- Méthaqualone
- Méthylphénidate
- *Méthyl-4 aminorex
- *N-hydroxyténamfétamine
- *N-éthylténamphétamine (MDEA)
- *Parahexyl
- Phencyclidine
- Phendimétrazine
- Phenmétrazine
- Phentermine,
à l'exception des préparations autres qu'injectables
- *PMA ou p-méthoxy a-méthylphényléthylamine
- *Psilocine
- *Psilocybine
- Pyrovalérone,
à l'exception des préparations relevant de la liste I
- *Rolicyclidine ou PHP ou PCPY
- Sécobarbital
- *STP ou DOM ou amino-2(diméthoxy-2,5 méthyl-4)phényl-1 propane
- *Tenamfétamine ou MDA
- *Ténocyclidine ou TCP
- *TMA ou dl-triméthoxy-3,4,5 a-méthylphényléthylamine
- Zipéprol ⁽³⁾

Annexe IV

Cette annexe comprend les produits ci-après désignés ainsi que leurs préparations à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous :

Annexe 7 : liste des substances classées comme stupéfiantes (3)

2-CT-2 ou 2,5-diméthoxy-4-éthylthiophényléthylamine ⁽¹⁹⁾
2-CT-7 ou 2,5-diméthoxy-4-(n)-propyl-thiophényléthylamine ⁽²⁰⁾
Acide lysergique, ses dérivés halogénés, et leurs sels
Amfépentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables
Béta hydroxy alpha, béta-diphényléthylamine, ses isomères, esters, éthers et leurs sels
Champignons hallucinogènes, notamment des genres stropharia, conocybes et psilocybe
Chlorphentermine et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables
Fenbutrazate et ses sels
Kétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables ⁽⁷⁾
Khat (feuilles de Catha edulis, Celastracées) ⁽²⁾
Lévophacétopérane et ses sels
MBDB ou N-méthyl-1-(3,4- méthylènedioxyphényl)-2-butanamine et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister ⁽⁶⁾
Nabilone et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister ⁽⁹⁾
Pentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables
Phénylacétone ou phényl-1 propanone-2
PMMA ou paraméthoxyméthamphétamine ⁽¹⁴⁾
Tétrahydrocannabinols, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités
Tilétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables ⁽¹⁷⁾
TMA-2 ou 2,4,5-triméthoxyamphétamine ⁽¹⁸⁾

⁽²⁾ Arrêté du 19/07/1995 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 29/07/1995

⁽³⁾ Arrêté du 11/10/1995 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 28/10/1995

⁽⁶⁾ Arrêté du 29/11/1996 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 11/12/1996

⁽⁷⁾ Arrêté du 08/08/1997 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 20/08/1997

⁽⁹⁾ Arrêté du 09/11/1998 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 21/11/1998

⁽¹³⁾ Arrêté du 24/03/2000 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 18/04/2000

⁽¹⁴⁾ Arrêté du 23/04/2002 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 03/05/2002

⁽¹⁵⁾ Arrêté du 15/07/2002 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 23/07/2002

⁽¹⁷⁾ Arrêté du 31/07/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants - J.O. du 03/09/2003

⁽¹⁸⁾ Arrêté du 13/10/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants-J.O du 23/10/2003

⁽¹⁹⁾ Arrêté du 13/10/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants-J.O du 23/10/2003

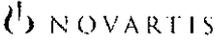
⁽²⁰⁾ Arrêté du 13/10/2003 modifiant l'arrêté du 22/02/1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants-J.O du 23/10/2003

Annexe 8 : certificat d'analyses

	Novartis Farma S.p.A. Via Provinciale Sebato, 131 I-38058 Torre Annunziata (NA)
<h3 style="margin: 0;">Certificate of Analysis</h3> <p style="margin: 0;">No. 04001900</p>	
Product Name Product No. Lot No. Lot No. at Shipping Date of Manufacture Date of Analysis Expiry Date	FOXIN 20mg 30 TABLETUN 81860 T4003 T4003 26.02.2004 19.03.2004 02.2007
NOPAS No. Analysis No. Control Procedure Shipping Order No. Country of Destination	NOPAS No. 04002880 PI 199.04 Shipping Order No. Country of Destination

<i>Tests</i>	<i>Requirements</i>	<i>Results</i>
Appearance	Round tabs with bevelled edges and score on one side	Complies
Colour	Yellow	Complies
Diameter	7.8 - 8.2 mm	8.1 mm
Thickness	2.2 - 2.4 mm	2.2 mm
Disintegration time	Max 15 min	1 min
Mean mass	154 - 156 mg	145 mg
Uniformity of mass W.U. 18 tabs	Min 18 tabs average \pm 7.5%	20 tabs
Uniformity of mass W.U. 2 tabs	Max 2 tabs average \pm 15%	0 tabs
Assay of active substance	95.0 - 105.0 %	99.5 %
Impurities in total	Max 5.0 %	\leq 5.0 %
Impurities YC 108	Max 2.0 %	\leq 2.0 %
Impurities EE	Max 2.0 %	\leq 2.0 %
Known impurities individually	Max 0.5 %	\leq 0.5 %
Unknown impurities in total	Max 2.0 %	\leq 2.0 %
Unknown impurities individually	Max 0.5 %	\leq 0.5 %
Identification - active substance	Corresponds to reference	Corresponds to the comparison
Batch documentation	Complies	Complies

Annexe 8 : certificat d'analyses

 NOVARTIS			
Certificate of Analysis No. 04001900			
Product Name	TONIN 20mg 30 TABLETUN		
Product No.	81860	NOPAS No.	
Lot No.	1-003	Analysis No.	04002880

Conclusion : For Released.
We hereby certify, that this lot has been manufactured and controlled in compliance with cGMP and in accordance with the requirements of the Marketing Authorisation.

Alma Luchano
Authorized Person

19.03.2004 11:59:27
Date of Approval

Certificate issued electronically according to Novartis
End of Certificate

CONCLUSION

Pour pouvoir accueillir des stupéfiants et des médicaments expérimentaux sur un site de distribution, il faut tenir compte de nombreuses contraintes liées principalement à la réglementation en vigueur. Les contraintes concernent aussi bien les conditions d'ouverture de l'établissement pharmaceutique, les conditions de stockage, et le transport (import-export, douane). Pour pouvoir mettre en place les processus de gestion, il faut que toutes ces contraintes soient comprises et intégrées.

L'organisation de l'aménagement des locaux, l'organisation de la gestion des stupéfiants et des médicaments expérimentaux peut s'adapter aux desiderata des donneurs d'ordre dans le respect de la réglementation en vigueur. La gestion du transport se fait dans un but d'optimisation des coûts et des délais, notamment par le choix des transporteurs. La qualité est également un élément essentiel du système de gestion, car elle permet d'obtenir la satisfaction client et donc celle du donneur d'ordre.

L'analyse des processus de gestion permet de voir comment ceux-ci peuvent être élaborés tout en se calquant sur le système actuel de gestion d'entrepôt qui se fait avec le logiciel BPCS. Cependant, il faut tenir compte de la mise en place d'un nouveau système d'information SAP (Systems Applications Products) et du passage à l'EDI (Echange de Données Informatisées) avec certains clients tels que les grossistes répartiteurs. L'EDI est utilisé notamment pour éviter la saisie de commande. Cela permet donc un gain de temps non négligeable, pouvant notamment permettre de livrer dans un délai plus court. SAP permettra d'avoir une meilleure lisibilité sur l'ensemble des opérations effectuées sur l'entrepôt (réception, prise de commande, suivi de la commande, préparation de commande, envoi, facturation...). Par contre, il est évident que pour bénéficier des apports de ce nouveau logiciel, il faut passer par une étape de mise en place, de formation et d'adaptation du personnel.

En conclusion, pour être compétitif, il faut pouvoir répondre aux demandes des clients et des donneurs d'ordre, être à même de gérer les aspects logistiques (réception, transport, gestion des stocks...), administratifs (facturation...) et commerciaux (prise de commande, appels d'offres hôpitaux...) tout en proposant des coûts peu élevés et en garantissant un niveau élevé de qualité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé Publique. 17^{ème} éd. Paris : Ed. Dalloz, 2003, 2616p.
2. E-MED. Stupéfiants et psychotropes. [en ligne]. In : Essentialsdrugs. Site disponible sur : <http://www.essentialdrugs.org/emed/archive/200108/msg00016.php> (page consultée le 4/08/04).
3. Organisation des Nations Unies. Classement des stupéfiants. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma/classem.htm> (page consultée le 4/08/04).
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Documents, formulaires et avis. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/3/indavmed.htm> (page consultée le 20/07/04).
5. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. 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. N° 2000/9 bis. Paris : Direction des Journaux officiels, 31 p.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Acquisitions et cessions sur le territoire national. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/3/an6.pdf> (page consultée le 27/10/04).
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Acquisitions et cessions sur le territoire national. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur : <http://agmed.gouv.fr/htm/3/3310c.htm> (page consultée le 20/07/04).
8. Lomag.org. Réception des marchandises et contrôle d'entrée. [en ligne]. In Lomag-Man.org. Site disponible sur : http://www.lomag-man.org/reception/reception_controle.htm (page consultée le 20/10/04).

9. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Stocks. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur :
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/an5.pdf> (page consultée le 27/10/04).
10. Commission européenne, Direction générale III – Industrie Produits pharmaceutiques et cosmétiques. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires. Ed 1999, volume 4, 156 p.
11. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Autorisation d'importation de stupéfiants. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur :
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/3/imstup.pdf> (page consultée le 7/10/04).
12. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Autorisation d'exportation de stupéfiants. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur :
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/3/exstup.pdf> (page consultée le 7/10/04).
13. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Importation et Exportation. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur :
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/an4.pdf> (page consultée le 27/10/04).
14. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Destruction. [en ligne]. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur :
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/an7.pdf> (page consultée le 27/10/04).
15. Autorisation de Mise sur le Marché - Unité d'éthique. Déclaration d'Helsinki [en ligne]. In Word Medical Association. Site disponible sur :
<http://www.wma.net/f/policy/b3.htm> (page consultée le 26/10/04).
16. Journal officiel des communautés européennes. Directive 2001/20/CE. In Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France. Site disponible sur :
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/loi_huriet/directive_europe.pdf (page consultée le 3/11/04).

17. The european Agency for the evaluation of medicinal products. ICH Topic E6 Guideline for Good Clinical Practice. [en ligne]. Disponible sur :

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/01359eu.pdf> (Page consultée le 22/09/04).

18.PASQUALI J. Plan d'assurance qualité. [en ligne]. In European Organisation for Nuclear Research, Suisse. Site disponible sur :

<http://st-div.web.cern.ch/st-div/workshop/ST98WS/services/Jpasquali.pdf> (page consultée le 5/11/04).

19. Assistance publique de Marseille. Procédure de la procédure. [en ligne]. Site web des pharmaciens hospitaliers, France. Site disponible sur :

<http://www.adiph.org.proc.pdf> (page consultée le 5/11/04).

LISTE DES ABREVIATIONS

AELE : Association Européenne de Libre Echange : Accord économique passé entre les pays de l'Union Européenne et 4 pays (Suisse, Norvège, Islande, Liechtenstein)

AES : Autorisation d'exportation de stupéfiants

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AIS : Autorisation d'importation de stupéfiants

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

BL : Bordereau de Livraison

B/L : Bill of Lading ou connaissance maritime (document contractuel du transport maritime et titre représentatif de la marchandise transportée.

BPCS : Business Planning & Control System

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CE : Communauté Européenne

CMR : lettre de voiture, preuve du contrat de transport, titre non représentatif de la marchandise

DRIRE : Direction Régionale de l'Industrie, de la Recherche et de l'Environnement

EDI : Echange de Données Informatisées

ERP : Enterprise Resource Planning

FEFO : First Expired First Out

INV : Inventaire

LTA (AWB : AirWay Bill) : lettre de transport aérien, document contractuel du transport, titre représentatif de la marchandise

QMS : Quality Management System

OTC :Over The Counter

SAP : Systems Applications Products

T1 : titre de transit communautaire externe utilisé lors d'importation en Union Européenne de marchandises en provenance des pays de l'AELE et du groupe de Visegrad

UT : Unité Thérapeutique

TABLE DES MATIERES

PLAN	5
INTRODUCTION	7
PARTIE 1 : PRÉSENTATION DE L'ENTREPRISE	8
1. LE GROUPE GREC MARINOPOULOS	9
2. DESCRIPTION GÉNÉRALE DE FAMAR	9
2.1. Généralités	9
2.2. Présentation géographique de Famar en Europe	10
2.3. Vision et concept de Famar	11
2.4. Marché de la prestation logistique pharmaceutique en France	11
2.5. Principales activités de Famar	13
2.5.1. Production	13
2.5.2. Développement pharmaceutique	14
2.5.3. Santé et beauté	14
2.5.4. Logistique	15
3. DESCRIPTION DU SITE DE PRODUCTION DE FAMAR FRANCE	15
3.1. Historique du site de production	15
3.2. Description et activités du site	16
4. DESCRIPTION DU SITE LOGISTIQUE DE FAMAR FRANCE	17
4.1. Naissance du site	17
4.2. Description du site	18
4.3. Description des locaux :	19
4.3.1. Implantation :	19
4.3.2. Description :	19
4.3.3. Organisation du stockage et du picking :	20
4.3.4. Conditions de stockage	20
4.4. Personnel	22
4.5. Différentes unités du site de Boigny sur Bionne	23
4.6. Description des moyens de transport et de livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques	25
4.6.1. Les transporteurs	25
4.6.2. L'identification des expéditions	25
4.6.3. Le suivi des expéditions	25
4.7. Clients, Marchés et Chiffres de la « Business Unit » Distribution	26
4.7.1. Clients	26
4.7.2. Marchés et Chiffres	27
4.8. Liste des équipements	28
4.8.1. Equipements réservés aux opérations de distribution	28
4.8.2. Equipements réservés aux opérations de reconditionnement	29
4.8.3. Equipements informatiques	29
4.9. Autorisation(s) délivrée(s) et déclaration(s)	29
PARTIE 2 : STUPÉFIANTS	30
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES STUPÉFIANTS	31
1.1. Substances stupéfiantes et psychotropes	31
1.2. Classement	31
2. DOCUMENTS NÉCESSAIRES POUR LES AUTORISATIONS STUPÉFIANTS	31
3. RÉCEPTION DES STUPÉFIANTS SUR UN SITE DE DISTRIBUTION	32
3.1. Accueil du transporteur	32
3.2. Déchargement dans l'aire de réception	32
3.2.1. Validité de la livraison :	33
3.2.2. Conformité des documents attachés à la livraison :	33

3.2.3. Aspect général du chargement	36
3.3. Contrôle qualitatif et quantitatif.....	36
3.4. Acceptation de la livraison/litige.....	37
3.5. Réception informatique	37
4. STOCKAGE DES STUPÉFIANTS	38
4.1. Réglementation.....	38
4.2. Gestion des stocks	39
4.3. Gestion en cas de vol, de perte ou de détournement	41
5. CONTRÔLE, MISE À DISPOSITION, LIBÉRATION, ARCHIVAGE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENTS ET PRODUITS FINIS	43
5.1. Contrôle et mise à disposition d'un produit réceptionné	43
5.2. Non conformité lors du contrôle de lot.....	44
5.3. Echantillothèque et archivage.....	44
6. PRÉPARATION DES COMMANDES	44
7. GESTION DU TRANSPORT, DES IMPORTATIONS ET DES EXPORTATIONS	45
7.1. Autorisations d'import export.....	45
7.2. Transport des substances classées stupéfiantes	50
8. GESTION DES RETOURS	51
9. GESTION DES RAPPELS DE LOTS.....	52
9.1. Définition.....	52
9.2. Responsabilités.....	52
9.3. Blocage des lots – lancement de la traçabilité.....	52
9.4. Gestion des retours.....	53
9.5. Archivage	53
10. GESTION DES DESTRUCTIONS	53
11. GESTION ADMINISTRATIVE DES STUPÉFIANTS	54
PARTIE 3 : MÉDICAMENTS DESTINÉS À ÊTRE EXPÉRIMENTÉS SUR L'HOMME	56
1. GÉNÉRALITÉS.....	57
2. DOCUMENTS NÉCESSAIRES POUR LES AUTORISATIONS.....	58
3. RÉCEPTION DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES SUR UN SITE DE DISTRIBUTION	59
3.1. Accueil et déchargement sur le site de distribution.....	59
3.1.1. Validation de la réception	59
3.1.2. Conformité des documents attachés à la livraison.....	60
3.1.3. Aspect général du chargement	60
3.2. Contrôle qualitatif et quantitatif.....	63
4. STOCKAGE DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES.....	64
4.1. Réglementation.....	64
4.2. Gestion des stocks	65
5. GESTION EN CAS DE VOL OU DE DÉTOURNEMENT.....	65
6. CONTRÔLE, MISE À DISPOSITION, LIBÉRATION, ARCHIVAGE DES ARTICLES DE CONDITIONNEMENTS ET PRODUITS FINIS	68
6.1. Contrôle et mise à disposition d'un produit réceptionné	68
6.2. Non-conformité lors du contrôle de lot	68
6.3. Echantillothèque et archivage.....	69
7. PRÉPARATION DE COMMANDE.....	69
8. TRAÇABILITÉ DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES.....	70
9. RETOUR, RAPPEL ET DESTRUCTION DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES.....	71
9.1. Retour, rappel	71
9.2. Destruction.....	72
10. ENVOI DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES.....	72
11. FORMATION DU PERSONNEL.....	75
12. GESTION DES PÉREMPTIONS DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES.....	75
13. OUTILS INFORMATIQUES POUR L'AIDE À LA GESTION DES UNITÉS THÉRAPEUTIQUES	76
14. CONDITIONNEMENT RÉÉTIQUETAGE.....	77
PARTIE 4 : ASSURANCE QUALITÉ	78
1. RÔLE DE L'ASSURANCE QUALITÉ	79
2. PRINCIPES DE L'ASSURANCE QUALITÉ.....	79
2.1. Généralités	79
2.2. Rédaction de procédures.....	80
2.3. Procédure préparation de commande.....	82

3. ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA DISTRIBUTION EN GROS.....	83
4. ORGANISATION DU SYSTÈME QUALITÉ	84
5. PRÉLÈVEMENT DES ÉCHANTILLONS :.....	85
6. CONTRÔLE DE LA TEMPÉRATURE ET DE L'HYGROMÉTRIE DANS LE ZONE DE STOCKAGE	86
6.1. <i>Exigences des Bonnes Pratiques de Distribution françaises</i>	86
6.2. <i>Exigences des Bonnes Pratiques de Distribution anglaises</i>	87
6.3. <i>Actions à mettre en place</i>	88
6.4. <i>Relevé des températures</i>	88
6.5. <i>Relevé de l'hygrométrie</i>	89
6.6. <i>Constat de valeurs hors normes</i>	92
6.7. <i>Gestion et archivage des documents</i>	92
7. FORMATION DU PERSONNEL.....	92
ANNEXES	93
CONCLUSION	108
BIBLIOGRAPHIE.....	109
LISTE DES ABREVIATIONS	112
TABLE DES MATIERES	114
SERMENT DE GALIEN	117

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 347

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le groupe grec Marinopoulos est présenté de manière succincte, puis ses activités pharmaceutiques, gérées par le groupe FAMAR, sont décrites plus précisément. FAMAR FRANCE comprend un site de production et un site de distribution. Le mode de fonctionnement de la distribution pharmaceutique est abordé par le biais des différentes activités du site :

- la disposition des locaux avec les zones de réception et d'expédition, les zones de stockage et l'organisation de celles-ci,
- la préparation de commande,
- la gestion commerciale,
- l'expédition des commandes.

La vue globale des différentes activités du site permet de comprendre le fonctionnement d'un site de distribution. C'est sur ce mode de fonctionnement que va se calquer la gestion de nouveaux produits tels que les médicaments classés stupéfiants et les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme. De nouvelles contraintes sont alors intégrées, et les processus de gestion sont adaptés.

Les principales contraintes liées à ces produits sont réglementaires. Elles concernent aussi bien la réception, le stockage et l'organisation des locaux, que le transport. Elles sont détaillées dans la deuxième et la troisième parties.

Finalement le dernier point abordé est l'Assurance qualité. En effet celle-ci est spécifique sur un site de distribution et est détaillée dans les Bonnes Pratiques de Distribution. Les principales actions menées sont la rédaction de procédures propres à l'activité de distribution pharmaceutique, le suivi des températures, la formation du personnel, et l'application des Bonnes Pratiques de Distribution sur le site.

DISCIPLINE – PHARMACIE OPTION INDUSTRIE

MOTS – CLES Médicaments classés stupéfiants
 Médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme
 Essais cliniques
 Distribution pharmaceutique
 Préparation de commande
 Stockage
 Transport
 Assurance qualité
 Bonnes pratiques de distribution
 Bonnes pratiques de fabrication

LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE
Faculté de Pharmacie
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX

