

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement
le 09 octobre 2023 à POITIERS
par **Madame MATHIEU Marine**

Quels sont les impacts d'un changement d'article de conditionnement sur un
site de fabrication pharmaceutique ?

Application à un médicament en ampoule bi-pointe : le TOT'HEMA.

Composition du jury :

Président : Monsieur OLIVIER Jean Christophe

Membres : Madame PETIT Hélène

Madame SANCHEZ Mélanie

Directeur de thèse : Monsieur BRILLAULT Julien

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Je souhaite premièrement remercier mon directeur de Thèse, Monsieur Julien Brillault, Professeur à l'université de Médecine Pharmacie à Poitiers, de m'avoir conseillé et guidé tout au long de cette aventure. Sa disponibilité et ses observations avisées m'ont été précieuse dans la réalisation du présent travail.

Merci à Jean Christophe Olivier pour son implication dans mon parcours scolaire, sans qui je n'aurais peut-être pas découvert le double diplôme Pharmacien-Ingénieur.

Merci à Hélène Petit, son expérience, ses connaissances et son appétence pour le domaine de la Supply Chain ont très fortement contribué à la réussite de ma Thèse.

Je remercie également les deux structures qui m'ont permis de réaliser cette Thèse. D'abord l'UFR médecine Pharmacie de Poitiers, pour l'enseignement de la Pharmacie et l'IMT Mines Albi pour la formation d'Ingénieur généraliste. Ce fut un réel plaisir d'évoluer à l'intersection de ces deux contextes.

Merci à Allan Ecuyer, Odile Bouchère et Frédérique Durand, membres du service des Bons à Tirer dans lequel j'ai réalisé mon stage de fin d'études. Je vous suis reconnaissante d'avoir répondu avec calme et patience à mes questions, et d'avoir été moteur de la bonne ambiance présente pendant ces 6 mois.

Merci à Geoffrey Viémon, pour ton amour au quotidien.

Merci à Mélanie Sanchez pour avoir partagé ce long parcours à mes côtés.

Pour terminer, je remercie ma famille et mes amis, qui m'ont accompagnée, soutenue et supportée tout au long de mes études.

Sommaire

Remerciements	3
Liste des abréviations	6
Liste des figures	7
Introduction	9
Première Partie : La mise à disposition des articles de conditionnement pharmaceutique sur le marché	11
1. Définitions	11
2. Historique du conditionnement	11
3. Différents types d'articles de conditionnement	12
4. Rôles des articles de conditionnement	13
5. Mentions obligatoires des articles de conditionnement	14
6. Outil de lutte contre la falsification des médicaments	15
7. La fabrication des articles de conditionnement	17
8. Utilisation des articles de conditionnement	18
9. Réglementation de l'article de conditionnement	19
9.1 L'article de conditionnement imprimé	19
9.2 L'instruction de conditionnement	20
9.3 Les référentiels réglementaires	20
10. Les changements d'article de conditionnement	25
10.1. Les différents types de changements d'AC	25
10.2. Les objectifs d'un changement d'AC	27
10.3. Les acteurs de ces changements	27
10.4. Les étapes d'une demande de changement d'AC	28
10.5. Les outils de communication d'un changement d'AC	31
10.6. Les conséquences d'un changement d'AC	31
10.7. Les risques des changements	34

Deuxième Partie : Gestion d'un changement d'article de conditionnement d'un médicament. Exemple du TOT'HEMA	35
1. Présentation du TOT'HEMA	35
2. Application au médicament TOT'HEMA sur un site de production Pharmaceutique	36
2.1 Présentation	36
2.2 Le changement technique	37
2.3 La variation réglementaire	43
Troisième Partie : Discussion et conclusion	55
1. Enjeux économiques du conditionnement	55
Conclusion	57
Références bibliographiques	58
Résumé et mots clés	62
Serment de galien	63
Annexes	64
Annexe 1 : BAT complet n°532864-02-18 étui TOT'HEMA	64
Annexe 2 : Textes sources pour la création d'un conditionnement primaire :	65
Annexe 3 : Textes sources pour la création d'un étui :	65
Annexe 4 : BAT complet n°533226-12-18 étui TOT'HEMA	66
Annexe 5 : EHD complet n°533240-01-19 ampoule TOT'HEMA	67
Annexe 6 : EHD complet n°534025-11-20 ampoule TOT'HEMA	67
Annexe 7 : EHD complet n°533324-05-19 étui TOT'HEMA	68
Annexe 8 : IC n°102057 médicament TOT'HEMA	69
Annexe 9 : EHD complet n°533241 notice TOT'HEMA	70
Annexe 10 : EHD complet n°534026 notice TOT'HEMA	71

Liste des abréviations

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AQ : Assurance Qualité

BAT : Bon A Tirer

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

CQ : Contrôle Qualité

CSP : Code de la Santé Publique

DARP : Direction des Affaires Réglementaires Pharmaceutiques

DCI : Dénomination Commune Internationale

EHD : Epreuve Haute Définition

ERP : Enterprise Resource Planning

FIA : Fiche Info Achat

IC : Instruction de conditionnement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OP : Ordre de Production

OTC : Over The Counter

PF : Produit Fini

PR : Pharmacien Responsable

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Liste des figures

Figure 1 : Scellage sur le conditionnement primaire	16
Figure 2 : Etiquette empreinte	16
Figure 3 : Système de "pas de vis" soudé	16
Figure 4 : Etui avec carton prédécoupé	16
Figure 5 : Encre à pigment métallique	16
Figure 6 : Encre iridescente	16
Figure 7 : Code à barre.....	16
Figure 8 : Data matrix	16
Figure 9 : QR code	16
Figure 10 : Circuit de fabrication d'un PF composé de trois articles de conditionnement sur un site de production pharmaceutique.....	19
Figure 11 : Numérotation des faces de l'étui pour ajout des textes sources	21
Figure 12 : Flux synthétique de création d'un BAT.	29
Figure 13 : Flux détaillé de création d'un BAT.	30
Figure 14 : Nomenclature d'un article de conditionnement.....	33
Figure 15 : Conditionnement primaire du TOT'HEMA	35
Figure 16 : Conditionnement secondaire du TOT'HEMA.....	35
Figure 17 : Carte de la zone balkanique	37
Figure 18 : Mécanisme de gaufrage	37
Figure 19 : Extrait BAT tot'hema 532864, visualisation de la position des mentions variables	38
Figure 20 : Exemple de data matrix.....	38
Figure 21 : Extrait BAT n°532864, visualisation du numéro d'AMM	39
Figure 22 : Extrait BAT n°533226, visualisation du numéro d'AMM	39

Figure 23 : Extrait BAT tot'hema 533226, visualisation de la position des mentions variables et des zones de réserves de vernis.....	40
Figure 24 : Extrait BAT tot'héma n°533226, visualisation de la Blue box	41
Figure 25 : Instruction de conditionnement n°101688 tot'héma.....	42
Figure 26 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, tableau B.II.f.1	45
Figure 27 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, conditions B.II.f.1.....	45
Figure 28 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, documentation B.II.f.1	46
Figure 29 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, tableau B.II.a.1	46
Figure 30 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, conditions B.II.a.1....	47
Figure 31 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, documentation B.II.a.1	47
Figure 32 : Extrait EHD n°533240, visualisation du texte source.....	48
Figure 33 : Extrait EHD n°534025, visualisation du texte source.....	48
Figure 34 : Extrait BAT n°533226, visualisation de la température de conservation	49
Figure 35 : Extrait EHD n°533324, visualisation de la température de conservation	49
Figure 36 : Exemple d'un gabarit.....	50
Figure 37 : Extrait EHD n°533241, visualisation de la mention « agiter avant emploi »	51
Figure 38 : Extrait EHD n°534026, visualisation de la mention « agiter avant emploi »	51
Figure 39 : Extrait EHD n°534026, visualisation de la température de conservation	52
Figure 40 : Extrait EHD n°533241, visualisation de la température de conservation	52
Figure 41 : Schéma explicatif des délais d'approbation et d'implémentation	53
<i>Figure 42 : Rappel nomenclature d'un article de conditionnement</i>	<i>53</i>

Introduction

Aujourd'hui, chaque produit industrialisé est associé à son conditionnement lors de sa mise sur le marché. En effet, les packagings nous entourent au quotidien, ils sont présents sur nos produits alimentaires, outillages, accessoires et bien d'autres.

Naturellement, le médicament contient lui aussi un conditionnement, et comme «[...] le médicament n'est pas un produit comme les autres [...]» [1], son conditionnement l'est aussi.

Le conditionnement pharmaceutique est un élément essentiel de la spécialité dans la mesure où il est garant de sa qualité. Effectivement, la stabilité et l'intégrité du médicament sont assurées par son conditionnement, conçu pour le protéger des conditions extérieures [2].

Parmi ses nombreux rôles, il est le support de l'information, pour le patient et pour les professionnels de santé. Il trace la vie du médicament, assurant de sa sécurité d'utilisation pour les patients, luttant ainsi contre le fléau des médicaments falsifiés [3].

De plus, certains médicaments sont disponibles sans ordonnance en pharmacie et parapharmacie, la vente sur internet se démocratise également, le packaging devient alors un outil marketing, afin d'attirer l'attention des consommateurs et de déclencher la vente. Cette tendance croît en parallèle de l'augmentation constante du nombre de spécialités pour la même famille de traitement.

L'emballage du médicament est son identité, nommé l'image de marque, les changements de design doivent alors être bien réfléchis pour ne pas affecter le conditionnement psychologique des clients. Nous entendons par conditionnement tout ce qui représente l'image de marque à travers le packaging, tel que la forme, la couleur, le graphisme, les reliefs ou encore la texture. Majoritairement, puisque c'est le premier élément que nous voyons, les couleurs sont utilisées par les marques comme moyen de différenciation, comme Facebook et son logo bleu [4]. Les couleurs ont une portée sur notre humeur et nos sentiments, de manière totalement inconsciente, elles peuvent rappeler des souvenirs, être associées à des conditionnements que la société nous ancre, comme le blanc et la paix, l'influence des cultures est aussi importante dans la perception des couleurs. Parmi les principales couleurs influençables nous retrouvons le rouge, évoquant l'effervescence et l'énergie, c'est pourquoi elle est utilisée régulièrement sur les produits alimentaires ou pour signaler une urgence. Puis le bleu, signifiant la confiance et le calme. Enfin le vert, évoque l'écologie et la santé, cette couleur est devenue obligatoire comme symbole des officines en 1984, avant laquelle la croix était rouge.

Ces couleurs servent d'une part à inciter le client à acheter le produit, et d'une autre part à fidéliser le client à son produit. Prenons l'exemple du doliprane, vendu par les laboratoires Sanofi, nous avons en tête à la seconde où l'on pense au doliprane l'image de la petite boîte jaune.

Sanofi utilise le bleu pour son comprimé le plus doux, et le rouge pour celui qui donne un coup de fouet, tel l'étude des couleurs précédemment exposée. Notons que le conditionnement ne change pas entre la forme gélule et comprimé, incitant le patient à prendre indifféremment l'une ou l'autre des deux spécialités. Il existe aussi pour chaque marque des logos qui sont un élément de reconnaissance visuel marqué.

Vous comprenez alors que le conditionnement pharmaceutique est un élément murement mesuré sur de nombreux aspects pour les acteurs intervenant au cours de la vie du médicament. La réglementation encadre à travers ses référentiels, comme les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le conditionnement des médicaments. De plus, les informations transmises au patient par l'intermédiaire du conditionnement doivent être en conformité avec les termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Au cours de sa vie, le médicament n'a pas une unique version de son conditionnement, de nombreux changements ont lieu. Nous allons aborder dans cette thèse les impacts de ces changements sur la mise à disposition des médicaments sur le marché.

Nous évoquerons en première partie la définition et la réglementation du conditionnement ainsi que l'organisation d'un changement de conditionnement. Ensuite, nous étudierons un cas concret sur le changement de conditionnement du médicament TOT'HEMA au sein d'une usine de fabrication pharmaceutique. Puis, en dernière partie, nous discuterons de l'impact économique et stratégique de ces changements.

Première Partie : La mise à disposition des articles de conditionnement pharmaceutique sur le marché

1. Définitions

La définition du médicament figure à l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP). Ainsi, le médicament est défini de la façon suivante : *« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».*

La notion de conditionnement pharmaceutique est à différencier des opérations de conditionnement :

Le conditionnement des médicaments apparaît dans la définition des spécialités pharmaceutiques, à l'article L.5111-2 du CSP. Elles sont décrites comme *« tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »*. Le conditionnement d'un médicament est l'ensemble des éléments matériels destiné à protéger le médicament. Il peut également être défini par le terme « packaging ». On appelle les éléments qui constituent le conditionnement les « articles de conditionnement ». Ils ne comprennent pas les emballages pour le transport ou l'expédition, comme la caisse et la palette par exemple [5].

Les opérations de conditionnement entourent toutes les étapes d'assemblage des matières premières dans l'intention d'obtenir un produit fini.

2. Historique du conditionnement

La naissance du conditionnement remonte à l'antiquité. Les « remèdes » étaient contenus dans ce qu'on appelait des chevrettes, bouteilles, cruches, pots à canon, ou encore des vases à thériaque [6]. Les rôles de ces conditionnements concernaient la conservation des médicaments des agressions extérieures comme la poussière, l'humidité ou les insectes. Le patient apportait son propre conditionnement chez l'apothicaire pour que celui-ci le remplisse avec le traitement prescrit.

C'est pour se différencier et promouvoir l'unicité de son produit que l'apothicaire changea son mode de distribution pour une boîte personnalisée contenant les spécialités du patient, généralement en bois ou en verre [7].

L'obligation d'étiquetage fut promulguée au 19^{ème} siècle, rendant indispensable l'utilisation d'emballages comme support de l'étiquette.[7]

Les contraintes réglementaires devenant plus nombreuses, et la chaîne logistique plus complexe, les fabricants de conditionnement pharmaceutique ont dû multiplier les rôles du conditionnement et ne plus se limiter aux simples rôles de conservation et de protection, bien qu'ils demeurent toujours très importants aujourd'hui.

Le conditionnement devient obligatoire en 1941, date à laquelle le Code de la Santé Publique (CSP) déclare que les médicaments doivent être présentés sous un conditionnement particulier, favorisant l'utilisation d'emballages de plus en plus standardisés [6].

Toutes ces étapes dans la vie du médicament ont façonné le conditionnement tel que nous le connaissons aujourd'hui.

3. Différents types d'articles de conditionnement

Il existe trois sortes d'articles de conditionnement (AC) : [8]

- Le conditionnement primaire : en contact direct avec le médicament, c'est le contenu immédiat du produit. Nous retrouvons dans cette catégorie les blisters pour la majorité des médicaments, mais aussi les ampoules, les flacons, les tubes, etc.
- Le conditionnement secondaire : n'est pas en contact direct avec le médicament, c'est l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Représenté pour la plupart des médicaments par un étui en carton. La notice est également un élément de conditionnement secondaire, elle sert de document d'information accompagnant le médicament et est destinée spécifiquement à l'utilisateur.
- Le conditionnement tertiaire : se compose du carton et de la palette.

4. Rôles des articles de conditionnement

Le conditionnement développé par l'industriel est celui qui garantit au mieux l'utilisation et la conservation du médicament ainsi que sa sécurité d'utilisation.

Chaque type de conditionnement (primaire, secondaire et tertiaire) a son propre rôle. Le conditionnement primaire possède un rôle majeur dans la qualité du médicament, en préservant le médicament des agressions extérieures physiques (chocs, lumière, température, humidité), chimiques (corrosifs, polluants) et microbiologiques (levures, moisissures, bactéries pathogènes), tout en conservant le principe actif [7].

La stabilité du principe actif est soutenue par le conditionnement primaire, permettant de résister à l'environnement extérieur pendant la durée de vie du médicament.

Parmi ses nombreux rôles, nous retrouvons aussi la promesse d'efficacité du médicament, parfois, c'est le conditionnement primaire qui permet au médicament d'être efficace, pensons aux préparations inhalées en récipients pressurisés, conçues pour assurer une biodisponibilité contrôlée, ou aux doses unitaires stériles et aux dispositifs doseurs gradués par exemple.

Les systèmes d'ouverture des bouchons qui protègent de la curiosité enfantine compte parmi les attributs de sécurité du conditionnement primaire [9].

Un conditionnement primaire et secondaire bien conçu permettent d'identifier précisément le médicament et son dosage, afin d'éviter des confusions entre médicaments et les erreurs au moment de leurs utilisations.

L'intégrité du médicament est assurée par le biais de systèmes d'inviolabilités. A titre d'exemple, lors des opérations de conditionnement d'un médicament, une pastille transparente (souvent appelée « étiquette d'inviolabilité ») peut être ajoutée sur le système d'ouverture des étuis, ou un point de colle peut être apposé. L'objectif est de détecter instantanément une effraction.

Les éléments inscrits sur le conditionnement secondaire (étui et notice) sont gages de transparence et d'information autant pour les professionnels de santé que pour les patients, ces informations doivent donc être comprises par ces deux groupes de lecteur. Ces mentions sont étudiées pour être reconnaissables et compréhensibles par l'ensemble de la population. A titre d'exemple, les étuis sont équipés de pictogrammes universels pour les individus ne comprenant pas la langue utilisée sur le médicament ou encore d'écriture braille pour les personnes ayant des troubles visuels.

L'observance du patient passe quelquefois, sans que celui-ci s'en aperçoive, par son conditionnement. Il facilite l'utilisation du médicament, éliminant des contraintes pour le patient. Son aspect esthétique augmente également l'observance du patient et constitue un élément de reconnaissance par le patient et par les professionnels de santé, renforçant sa sécurité en évitant les confusions [9].

Son design rend la spécialité unique, luttant ainsi contre le fléau des falsifications de médicaments, ce marché illégal affecte tous les médicaments, indépendamment de leurs prix, de leurs pays de fabrication, de leurs formes ou classes pharmaceutiques, etc. Une explication rationnelle étant la lucrativité de ce trafic, selon l'Institut de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments (IRACM), 1 000 euros investit fructifient jusqu'à 200 000 euros minimum, tandis que le trafic d'héroïne aurait rapporté 20 000 euros [3]. La sérialisation permet d'affronter ce risque en identifiant chaque médicament par un numéro unique affirmant de leur provenance. Le conditionnement secondaire est également équipé de dispositifs permettant de lutter contre la falsification des médicaments, nous reverrons cette notion au paragraphe 6.

Le packaging d'un médicament est un outil de fidélisation du patient, premièrement grâce à son esthétisme, tel n'importe quel autre produit mis sur le marché. La différence est que le médicament est prescrit, donc en quelque sorte imposé par le médecin, ou bien mis sur le marché en vente libre, ces spécialités sont appelées médicaments OTC (Over The Counter). Les médicaments OTC constituent un devoir de conseil pour le pharmacien puisqu'il est le seul interlocuteur du patient [10]. Bien que le pharmacien puisse influencer le choix du médicament acheté par le patient, celui-ci est décideur, l'attraction du packaging constitue alors un fort élément de choix pour l'acheteur.

Ces rôles sont étudiés pour garantir la meilleure balance bénéfice-risque pour le patient.

5. Mentions obligatoires des articles de conditionnement

Un médicament est soumis à de nombreuses exigences concernant son packaging, visant à authentifier et identifier correctement le produit. Les informations devant figurer sur le conditionnement d'un médicament varient selon qu'il s'agisse du conditionnement primaire du médicament, du conditionnement secondaire ou de la notice. Bien sûr, les mentions doivent être lisibles, compréhensibles et indélébiles.

Sur le conditionnement primaire, doivent figurer la Dénomination Commune Internationale (DCI), la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption. Ces mentions obligatoires sont prévues par le code de la santé publique [11].

Sur le conditionnement secondaire, doivent figurer les mentions obligatoires minimales : le nom du médicament (en braille également), le dosage, la composition qualitative et quantitative en substances

actives par unité de prise, la forme pharmaceutique, les mises en garde spéciales, le numéro de lot du produit, la date de péremption, le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Selon le médicament, des pictogrammes sont présents explicitant des avertissements présents dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), tel que les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou sur le fœtus d'une femme enceinte [12].

La notice décrit notamment le nom du médicament, le dosage, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques, les informations relatives aux contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses, la posologie, le mode et la voie d'administration, la description des effets indésirables. Elle est établie en conformité avec le RCP [13].

D'autres éléments sont présents sur le conditionnement des médicaments de manière facultative comme les codes à barres et tout pictogramme complétant les RCP. Le titulaire de l'AMM peut aussi illustrer sur le conditionnement la forme pharmaceutique, le dispositif, l'endroit d'administration, la population visé (majoritairement utilisé lorsque les enfants sont la cible du traitement), ou encore l'indication du médicament [14].

Il est interdit de faire figurer sur un conditionnement de médicament toutes mentions à caractère promotionnel ou contraire au texte RCP [14].

6. Outil de lutte contre la falsification des médicaments

Le marché de la falsification des médicaments est aujourd'hui qualifié de « fléau majeur ». La directive 2011/62/UE du parlement Européen et du Conseil du 9 juin 2011 a pour ambition de protéger la santé publique face à la montée de la contrefaçon médicamenteuse [15]. Ce texte éclairci la situation en donnant une première définition des médicaments falsifiés et un encadrement de la chaîne d'approvisionnement. De plus, les contrôles des médicaments lors de leurs acheminements sur les plateformes logistiques sont consolidés. Les BPF et BPD sont renforcées, elles seront évaluées à travers un système d'audits et d'inspections par les autorités compétentes. Enfin, l'introduction de dispositifs de sécurité et de traçabilité sur l'emballage extérieur des médicaments permet de prouver l'authenticité et d'identifier chaque produit [16].

Différentes technologies sont utilisées pour conférer une protection optimale des produits pharmaceutiques à ces trois niveaux :

- L'intégrité du produit est la vérification de l'absence d'effraction du médicament, au moyen de dispositifs d'inviolabilités sur le conditionnement primaire et secondaire des médicaments. C'est la preuve que le médicament est ouvert pour la première fois [16].

Exemples :



Figure 1 : Scellage sur le conditionnement primaire



Figure 2 : Etiquette empreinte



Figure 3 : Système de "pas de vis" soudé



Figure 4 : Etui avec carton prédécoupé

- L'authentification utilise des technologies dites « visibles » et « invisibles » apposé sur son conditionnement afin de garantir son authenticité. Les systèmes dits « invisibles » peuvent être sur le médicament ou sur son conditionnement, ils sont vérifiables uniquement par les acteurs de la chaîne du médicament et les autorités compétentes disposant de la technologie adaptée [17].

Exemples « visibles » :



Figure 5 : Encre à pigment métallique



Figure 6 : Encre iridescente

Exemples « invisibles » :

- Encre infra rouge
- Marqueurs chimiques (radio-isotopes)
- Odeurs
- Marqueurs biologiques (ADN de synthèse)
- Nano impression

- L'identification individuelle des boîtes de médicament. C'est le marquage par code des conditionnements secondaires, dans l'optique d'identifier chaque unité de médicament. Les avantages sont nombreux, allant de la détection de l'insertion d'un médicament frauduleux au rappel de lots non conformes [16].

Exemples :



Figure 7 : Code à barre



Figure 8 : Data matrix



Figure 9 : QR code

La sérialisation est un moyen d'identification de masse des médicaments. Il repose sur la notion « d'identifiant unique », son objectif est de lutter contre la falsification des produits de santé. Ainsi, le

médicament peut être localisé lors de son acheminement. La réglementation prévoit l'apposition des éléments suivants :

- Code produit : code GTIN à 14 caractères
- Numéro de série : suite numérique ou alphanumérique
- Numéro de lot
- Date d'expiration

Ces informations sont contenues dans le data matrix et peuvent également être imprimé sur le conditionnement secondaire, c'est la somme de toutes ces informations qui constitue l'identifiant unique. En France, la sérialisation est obligatoire pour les médicaments soumis à prescription et tend à être généralisée sur le globe.

L'approche multi-niveau permet de découpler les techniques de protection du médicament face à des falsifications aujourd'hui à la pointe de la technologie [17]. Elle garantit le suivi et l'unicité du produit pharmaceutique à défaut de pouvoir éradiquer totalement le marché de la contrefaçon [17].

7. La fabrication des articles de conditionnement

Les industries pharmaceutiques font appel à des fournisseurs pour fabriquer leurs articles de conditionnement. Ce sont des entreprises extérieures qui produisent et livrent pour l'industrie une partie des ressources nécessaires. Cette contribution extérieure permet à l'industrie de gagner du temps et des ressources, en personnel et en matériel, en effet, les sites de fabrication de médicament ne peuvent pas comporter toutes les ressources nécessaires et être entièrement autonome. La fabrication des articles de conditionnement est alors effectuée sur un site différent du site de production.

Le choix du fournisseur est une partie primordiale, elle est au carrefour de nombreux défis : la qualité, la production éthique et durable, la logistique efficace, la capacité de livraison, la gestion des coûts, le respect de la réglementation, etc. Ces questions sont analysées au travers d'études de marché, d'évaluation documentaires (certificats, licences) et d'audits, ces derniers permettent à l'usine de vérifier que les fournisseurs respectent les normes de sécurité et de qualité requises. C'est une étape stratégique qui permet d'identifier l'activité et les exigences d'une entreprise en vue d'une future collaboration [18].

Une fois le fournisseur identifié, la délégation de responsabilité est prononcée après avoir détaillé les référentiels réglementaires et identifié les risques encourus. Les outils de références utilisés sont les bonnes pratiques de fabrication et de distribution, le Système de Management de la Qualité (SMQ) qui fait partie de la norme ISO 9000 et l'ICH Q9 « Quality Risk Management ». L'approbation par le service

d'assurance qualité suite à l'analyse des risques et l'élaboration du cahier des charges permet de valider cette étape [19].

Ensuite, les engagements et responsabilités de chaque partie sont contractualisés pour formaliser l'accord commercial et être transparent sur les aspects de délai, de prix, de garantie, de pénalité, de méthodes de contrôle, de transport, etc. [18].

Outre cela, il est primordial de déployer une politique d'assurance qualité entre le fournisseur et le client tout au long de leur coopération, afin d'offrir aux patients des produits répondant au mieux aux exigences réglementaires. Cette étape nous permet de surveiller que l'activité est réalisée en adéquation avec les exigences déterminées en début de collaboration, le fournisseur est pour cela soumis à des audits réguliers afin de valider sa conformité avec le cahier des charges [19].

8. Utilisation des articles de conditionnement

Les Articles de Conditionnement (AC) sur un site de fabrication pharmaceutique sont validés par le contrôle qualité lors de la première réception de l'AC. Ils sont pareillement contrôlés durant la vie de l'AC à l'aide d'échantillons prélevés lors des réceptions suivantes dans le magasin de stockage.

Le service de production pharmaceutique comporte généralement deux parties, d'une part la fabrication, où les matières premières sont mélangées et transformées en médicament, et d'une autre part le conditionnement, ce service assemble les différents éléments afin de créer le Produit Fini (PF). Un produit fini est caractérisé par une nomenclature, c'est-à-dire une liste de tous les éléments qui le compose, comme ses matières premières, ses articles de conditionnement (primaire, étui, notice, étiquettes, etc.), ses produits semi-ouvrés, sa caisse, sa palette, etc. Les lignes de conditionnement fonctionnent par Ordre de Production (OP), un OP est défini par un type de produit, une taille, une présentation (pays de destination) et surtout un numéro de lot unique.

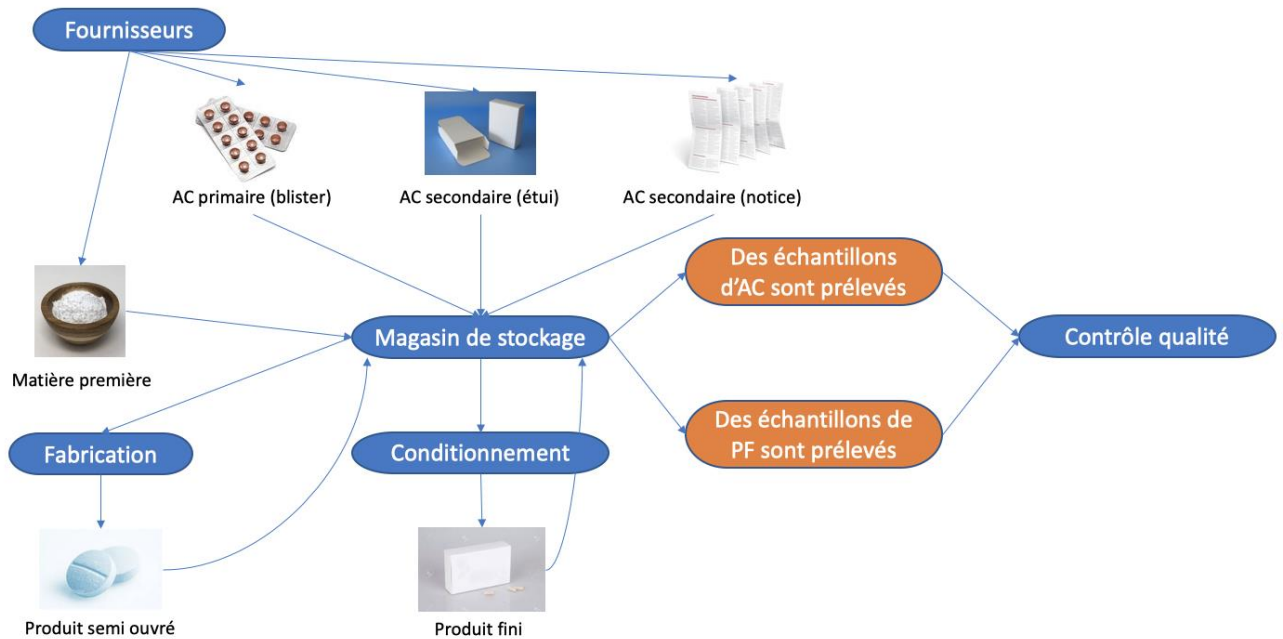


Figure 10 : Circuit de fabrication d'un PF composé de trois articles de conditionnement sur un site de production pharmaceutique

9. Réglementation de l'article de conditionnement

9.1 L'article de conditionnement imprimé

Les Bons à Tirer (BAT) sont des imprimés permettant de visualiser l'article de conditionnement avant son impression (Cf annexe 1) [20]. C'est l'épreuve contractuelle finale créée par l'imprimeur et validée par le client. Il permet effectivement à l'acheteur de s'assurer que le résultat attendu de l'impression est bien conforme à ce qu'il souhaite [21].

A contrario, la maquette ou l'épreuve haute définition (EHD) sont des versions intermédiaires qui n'ont pas de valeur contractuelle [22].

Lors du cycle de validation d'un BAT en industrie pharmaceutique, interviennent en qualité de signataire le contrôle qualité et le Pharmacien Responsable (PR). En revanche, le cheminement de création du BAT implique amplement plus de personnes, nous citerons ces acteurs au paragraphe 10.3. Une fois le BAT validé par toutes les parties prenantes, l'article de conditionnement peut être produit à grande échelle.

Ensuite, lors du cycle de vie de l'AC, les échantillons prélevés par le contrôle qualité (Cf figure 10) sont contrôlés grâce au BAT. Ce contrôle est facilité par l'impression du BAT sur papier transparent. La superposition de l'article de conditionnement et du transparent permet de déceler rapidement une différence.

9.2 L'instruction de conditionnement

Les industries pharmaceutiques utilisent des dossiers de conditionnement de lot comme moyen de traçabilité du médicament. Il s'agit d'un document obligatoire exigé par les Bonnes Pratiques de Fabrication, décrit au chapitre 5 de celles-ci. Le dossier de lot permet à l'industrie d'être transparent sur la qualité de ses produits, il fonde une relation de confiance avec le client et permet lors des inspections des agences réglementaires d'être un support garantissant l'historique du lot [23].

Relativement au conditionnement du médicament, une Instruction de Conditionnement (IC) doit être jointe au dossier de lot [5] (Cf annexe 6). Ce document doit être approuvé, signé et daté par les personnes appropriées et autorisées. Les instructions existent pour chaque produit fini, elles doivent être suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences. L'IC renvoi aux éléments suivants : [24]

- Le nom du produit, sa forme pharmaceutique et sa présentation,
- La durée de vie du produit,
- La liste des articles de conditionnement qui le composent, la quantité, le format et le type,
- Une reproduction de l'article de conditionnement imprimé permettant une visualisation du code article (quand présent) et de l'emplacement des mentions variables. Ces dernières sont l'ensemble des codes ou dates qui varient d'un PF à un autre sur le conditionnement primaire et secondaire. Communément, les mentions variables sont le lot, la date de fabrication et la date d'expiration.
- Toutes mentions pertinentes pouvant faciliter le travail des opérateurs de ligne et réduire les erreurs, tel que des vérifications ou précautions à observer.

9.3 Les référentiels réglementaires

Les articles de conditionnement font parties intégrantes des référentiels réglementaires utilisés dans l'encadrement des pratiques pharmaceutiques :

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

L'octroi d'une autorisation de mise sur le marché est obligatoire avant toute commercialisation d'un médicament, conformément à la directive 2011/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 [25]. L'AMM est un élément d'expertise et d'évaluation du médicament. C'est la preuve de sa conformité en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) fixe les données techniques indispensables au bon usage du médicament, il fait partie intégrante du dossier d'AMM au côté des textes sources de la notice et de l'étiquetage [26].

Le texte de la notice est intégré exhaustivement au même format que la notice finale, tandis que l'étiquetage est un document qui répertorie uniquement les informations obligatoires du conditionnement primaire (Cf annexe 2) et de l'emballage extérieur [25]. Les conditionnements extérieurs sous forme d'étui sont divisés en volet de la manière suivante (Cf annexe 3) :

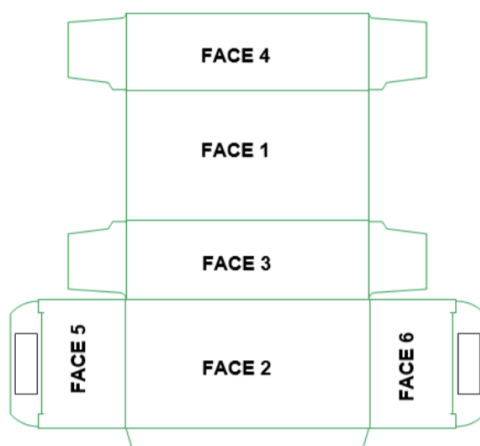


Figure 11 : Numérotation des faces de l'étui pour ajout des textes sources

Les Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutiques (BPF) :

Le guide pharmaceutique des Bonnes Pratiques de Fabrication s'applique aux médicaments à usage humain et vétérinaire. Il permet de garantir une haute qualité de ces produits. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » [27].

Les BPF sont des bases dictant la démarche qualité appropriée à la fabrication, l'étiquetage et l'expédition des médicaments, comprenant : des processus validés, des locaux convenables, un

personnel qualifié et entraîné, des installations suffisantes, des instructions et modes opératoires approuvés puis appliqués, une traçabilité des produits, un contrôle de la qualité, des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes. Conjointement, ces bases forment un système qualité robuste, qui ne se résume pas à un produit fini de qualité, mais à la fiabilité et la reproductibilité de l'ensemble de la chaîne de production [27].

Les fondements des BPF sont résumés par les « 5 M » : [28]

- Matériel : identification de tout le matériel, entretien, nettoyage, qualification,
- Méthodes : elles doivent être disponibles, précises, détaillées, authentifiées, vérifiées, surveillées, auditées,
- Main-d'œuvre : les collaborateurs doivent être formés et habilités au poste de travail,
- Matières : à identifier, à contrôler,
- Milieu : infrastructures de production propres, saines et qualifiées.

Le manuel BPF mentionne les dispositions relatives aux articles de conditionnement :

- Partie I – Introduction – §6.3 : Des enregistrements doivent être conservés comprenant le nom du fabricant, l'identité et la quantité de chaque livraison pour chaque lot d'article de conditionnement ; Les résultats de tous les contrôles et vérifications effectuées, avec leurs conclusions ; La décision définitive concernant les AC refusés,
- Partie I – Chapitre 1 – §1.4 : Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que : des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des articles de conditionnement soient corrects, pour la sélection et le suivi des fournisseurs, et pour vérifier que chaque livraison provient de la chaîne d'approvisionnement approuvée,
- Partie I – Chapitre 1 – §1.9 : Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les articles de conditionnement ne sont pas libérés sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences sont les suivantes : des installations adéquates, du personnel formé et des procédures autorisées sont disponibles pour le contrôle des AC ; Des échantillons d'AC sont prélevés selon des méthodes approuvées et par du personnel autorisé ; Les méthodes de contrôle sont validées ; Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées
- Partie I – Chapitre 3 – §3.9 : Lorsque les articles de conditionnement sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules, elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection.

- Partie I – Chapitre 3 – §3.18 : Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des AC libérés, refusés, retournés ou rappelés.
- Partie I – Chapitre 3 – §3.25 : Les articles de conditionnement imprimés sont des éléments critiques pour la conformité des médicaments et une attention particulière doit être portée à leur stockage en lieu sûr et sécurisé,
- Partie I – Chapitre 4 – §4.14 : Les spécifications pour les articles de contrôles doivent faire référence à : leur description (le nom utilisé dans l'établissement, le numéro de code interne, la référence, le nom des fournisseurs agréés, un spécimen des articles de conditionnement imprimés) ; Les instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ; Les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ; Les conditions et précautions de stockage ; La durée maximale de stockage avant recontrôle,
- Partie I – Chapitre 4 – §4.19 : L'instruction de conditionnement doit contenir une liste de tous les articles de conditionnement nécessaires, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le code ou numéro de référence se rapportant aux spécifications de chacun des articles de conditionnement,
- Partie I – Chapitre 4 – §4.21 : Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés font partie du dossier de conditionnement du lot avec si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés, y compris les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression,
- Partie I – Chapitre 4 – §4.22 : La réception de chaque article de conditionnement primaire, extérieur ou imprimé doit faire l'objet d'une procédure et d'enregistrement écrits à réception pour chaque livraison,
- Partie I – Chapitre 5 – §5.45 : La sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnement primaire ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières,
- Partie I – Chapitre 5 – §5.46 : Les articles de conditionnement imprimés doivent être particulièrement surveillés. Ils doivent être stockés dans les zones convenablement protégées en vue d'empêcher tout accès non autorisé. Les étiquettes volantes et les autres articles de conditionnement imprimés en vrac doivent être stockés et transportés dans les boîtes individuelles et fermées de façon à éviter toute substitution. Les articles de conditionnement ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agréée et détaillée,
- Partie I – Chapitre 5 – §5.47 Chaque livraison ou chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimés doit recevoir un numéro de référence particulier,
- Partie I – Chapitre 5 – §5.48 : Les articles de conditionnement primaire ou imprimés qui sont périmés ou hors d'usage doivent être détruits et leur destruction enregistrée.

Le Code de la Santé Publique (CSP) :

Le code de la santé publique est un document juridique axé sur la prévention, la promotion et l'éducation pour la santé. Il contient notamment le code de déontologie médicale, ce sont les principes à respecter dans l'exercice d'une profession médicale [1].

Au sujet du conditionnement des médicaments, le CSP cite au travers de ses articles les informations à apposer sur le conditionnement et la notice nécessaires au patient pour concourir au bon usage du médicament [29].

Il convient de se référer aux articles R.5121-137 à R.5121-142 concernant le conditionnement primaire et secondaire, aux articles R.5121-147 à R.5121-149 au sujet de la notice et aux articles R.5121-21 ainsi qu'à l'arrêté du 6 mai 2008 pour les informations contenues dans les RCP [30].

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) :

Le rôle prépondérant de l'ANSM est de concourir, en France, à un accès aux produits de santé de manière sécurisé.

Au travers de son rôle de renforcement de la sécurité des médicaments, l'ANSM publie régulièrement des recommandations destinées aux professionnels de santé. En collaboration avec des représentants des parties prenantes comme des associations de patient, des pharmaciens et des industriels, l'agence fait un état des lieux d'une situation particulière, rappelle les enjeux et les risques puis éclaire, aux vues des exigences réglementaires et sociales, de la bonne conduite à adopter (exemple : recommandation d'étiquetage des formes orales solides [31]).

Le périmètre de l'ANSM s'étend de la conception à la vie du médicament sur le marché, en effet, les essais cliniques, les AMM nationales ou encore la publicité sont autorisés et évalués par l'ANSM. De plus, l'ANSM s'assure que la balance bénéfice risque est positive tout au long du cycle de vie des produits de santé, cette démarche s'inscrit dans la politique de surveillance de l'ANSM concernant la sécurité d'emploi des médicaments [32].

L'ANSM se réfère aux bonnes pratiques et aux normes applicables lors de ses activités d'inspection afin de garantir la qualité des produits et des pratiques des entreprises du médicaments (tel que les fabricants, les exploitants, les importateurs, les distributeurs, les promoteurs d'essais, les investigateurs, etc.) [32].

10. Les changements d'article de conditionnement

Dès lors que l'industrie pharmaceutique émet le besoin de modifier un article de conditionnement, une modification du BAT correspondant est exigée. Il doit alors être validé comme lors de tout cycle d'approbation d'un nouvel AC.

10.1. Les différents types de changements d'AC

Il existe quatre types d'événement qui peuvent concourir à une modification du conditionnement d'un médicament :

Les changements réglementaires :

Ce type de changement est institué par le service des affaires réglementaires et représente 90% des demandes de modification de packaging. Il est nommé « variation ». Un changement réglementaire est initié pour donner suite à des « change control », ce sont des discussions entre les acteurs du flux de création d'un médicament, visant l'amélioration des performances de l'organisation mise en place.

Le change control n'est pas en toute circonstance suivie par une variation réglementaire, mais lorsque c'est le cas, l'AMM du médicament est modifiée.

Il existe trois catégories de variation [33] :

- IA : mineure, nul besoin de l'attente du retour des autorités pour implémenter le changement.
- IB : mineure, besoin du retour des autorités afin d'initier le changement.
- II : majeure, constitution d'un dossier de sécurité, d'efficacité et de sureté pour valider le changement auprès des autorités. L'attente du retour positif des autorités est obligatoire pour confirmer le changement.

Ces classes de variations sont classées dans les guidelines de la Commission Européenne. Elles définissent chaque type de variation, ainsi que la procédure à suivre [33]. Il figure en annexe de ce document des tableaux récapitulatifs de chaque catégorie de changement associé aux conditions à remplir, aux documents à déposer et au type de procédure de variation à suivre. Cette annexe se compose de quatre chapitres classant les variations liées aux éléments suivants : A) les modifications administratives ; B) les modifications relatives à la qualité ; C) les modifications relatives à la sécurité, à l'efficacité et à la pharmacovigilance et D) les modifications spécifiques aux médicaments dérivés du sang.

Une fois la variation définie par le service des affaires réglementaires, un dossier de demande de changement d'AMM est déposé dans le ou les pays dans lesquels le médicament sera prochainement vendu. En fonction des pays, le délai d'approbation (retour favorable des autorités) varie.

Les modules de l'AMM impactés lors d'un changement d'article de conditionnement sont :

- Le module 2.5 : Safety, relatif aux informations du produit, tel que l'indication, les effets indésirables, interactions, RCP, etc.

Ou

- Le module 3 : Quality, concerne les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques. La qualité pharmaceutique englobe ce qui a trait à la composition, la fabrication, les contrôles en cours de fabrication, les spécifications, les méthodes analytiques, la validation des méthodes et les études de stabilité avec la péremption par exemple.

La notion de délai d'implémentation apparaît après la validation du changement émise par les autorités. Il s'agit de la période durant laquelle les médicaments produits antérieurement au changement peuvent toujours être vendus.

Similairement, le délai d'exportation est l'intervalle de temps où l'ancien médicament peut encore être exporté.

Les changements techniques :

Ces changements sont initiés par l'usine de fabrication pharmaceutique, en cause : ils permettent de lever des contraintes au sein du service de production.

Par exemple, il peut demander à insérer l'étui du médicament dans le sens inverse de la routine dans l'appareil, ou bien à déplacer le code data matrix sur une autre face de l'étui, nous serons alors contraints de changer notre BAT pour une nouvelle position des mentions.

Les changements commerciaux :

Inclus tous les changements ayant trait à l'augmentation du volume des ventes.

A titre d'exemple nous pouvons mentionner : les changements esthétiques (logo, couleur, visuel, etc.) en réponse à des demandes marketing et les changements de format pour satisfaire un besoin client (traitement au mois ou pour 3 mois).

Les renouvellements d'AMM :

Considérant la durée de validité d'une AMM à 5 ans, passé ce délai, l'article de conditionnement support du numéro d'AMM doit être renouvelé dans l'intention de mettre à jour ce numéro.

10.2. Les objectifs d'un changement d'AC

Quel que soit le type de changement, la modification des articles de conditionnement tend vers des buts communs, qui sont bénéfiques pour la vie du produit.

Les objectifs peuvent être regroupés en catégories :

- La facilité d'utilisation,
- L'harmonisation des conditionnements (entre gamme, entre pays, etc.),
- L'augmentation de l'information visuelle afin de favoriser la sécurité de prise du médicament.

Finalement, un changement vise à renforcer un ou plusieurs rôles présentés au paragraphe 4.

10.3. Les acteurs de ces changements

La modification d'un article de conditionnement est un enchaînement d'étapes faisant intervenir bon nombre d'acteurs :

Nous retrouvons le service des affaires réglementaires, aussi appelé Direction des Affaires Réglementaire Pharmaceutique (DARP), dans son rôle de maintenir l'adéquation entre ce qui est fait en industrie et ce qui est écrit dans les référentiels réglementaires. Il est le garant de la conformité à la réglementation en vigueur. C'est au sein de ce service réglementaire que nous retrouvons d'une part le Pharmacien responsable et d'une autre part les chargés DARP.

Les coordinateurs packaging, ils ont la charge d'informer le site de fabrication pharmaceutique des changements d'AC et d'assurer un rôle d'intermédiaire entre les autorités locales et l'industrie.

Les graphistes travaillent pour le site de fabrication pharmaceutique sur la réalisation de brouillon de BAT à envoyer à l'imprimeur.

Les fournisseurs, dans leur fonction de créer et livrer les articles de conditionnement. Ils fournissent également le BAT et le transparent associé.

Le contrôle qualité, travaillant sur la conformité du BAT puis des AC avant leur mise en production et pendant leur cycle de vie.

Enfin, nous identifions le service de la Supply Chain, qui supervise l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement et qui est en charge de la gestion intégrale des relations entre ces acteurs.

10.4. Les étapes d'une demande de changement d'AC

Etape n°1 : Evaluation de la demande :

Au moment de la demande de changement d'un packaging, est évaluée la description du projet. Une synthèse de tous les éléments probants à cette évaluation est fournie par le service demandeur, sont concernés :

- La spécialité,
- Le ou les pays où le médicament est commercialisé,
- La description de la demande,
- Les articles de conditionnement modifiés et ceux inchangés.

Ces informations sont complétées grâce à la DARP par :

- Le besoin de réaliser ou non une maquette, la création de la maquette peut ne pas être nécessaire notamment en cas de modification technique ne nécessitant pas d'approbation par les autorités de santé ou en cas de modification d'environ 15 mots ou moins,
- La durée de vie du médicament,
- Le nombre de mois après la date d'approbation pendant lequel le Produit Fini (PF) actuel peut encore être vendu (= délai d'implémentation).

L'ensemble de ces informations est ensuite traité par la Supply Chain qui émet le besoin ou non d'une évaluation plus précise par les services impactés par le changement d'article de conditionnement sur le site de fabrication pharmaceutique. Citons la maintenance, si des essais sont à réaliser sur les lignes ou la production qui gère les impacts documentaires, techniques ou encore le temps moyen de production.

Toujours dans le but d'évaluer en globalité la demande de création d'un nouvel AC : Le service des achats définit la taille de lot minimale et maximale, le chiffre d'affaires et les volumes annuels des ventes. Les contrôleurs de gestion émettent un avis favorable ou défavorable au vu de l'impact du changement sur les budgets de l'entreprise. Enfin, la planification informe des stocks et des productions à venir.

Etape n°2 : Dépôt aux autorités :

Tel que décrit au paragraphe 10.1, dans le cadre d'un changement réglementaire, un dossier de variation est soumis aux autorités compétentes du pays distributeur du médicament. L'attente du retour positif des autorités avant la mise en œuvre en production du nouvel AC dépend du type de variation (IA, IB ou II), néanmoins, dans tous les cas, le dépôt aux autorités et la création du BAT sont des étapes se déroulant simultanément afin de gagner du temps, en effet, un retour des autorités peut durer plusieurs mois voire années.

Etape n°3 : Création du BAT :

Le flux global, présenté de manière synthétique, de création d'un bon à tirer est le suivant :

La création d'un BAT commence, lorsque les autorités l'exigent, par une maquette dessinée par les graphistes, c'est la version numérique de création d'un AC. Cette étape permet de présenter aux autorités l'article de conditionnement. Une fois la maquette validée par ces derniers, les graphistes créent sa version haute définition : l'Epreuve Haute Définition (EHD). La maquette et l'EHD servent de brouillon à la réalisation, par l'imprimeur, de la dernière : le BAT.

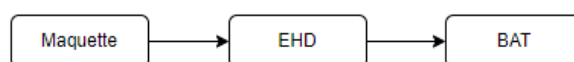


Figure 12 : Flux synthétique de création d'un BAT.

Vous comprendrez qu'à ce flux se mêle de nombreuses étapes, inséparables de l'univers du médicament : le contrôle et la validation du travail réalisé avant le passage à la phase suivante. C'est le service de contrôle qualité et le Pharmacien Responsable (PR) qui sont responsables de ces vérifications. L'EHD est premièrement validé et signé par le PR exploitant. Dès lors que le CQ reçoit cette confirmation du Pharmacien, il imprime le transparent de l'EHD, il s'agit de l'exemplaire de l'Epreuve HD imprimé sur support transparent. Cette feuille permet de réaliser les futures vérifications du BAT. En effet, une fois l'EHD validé il est envoyé au fournisseur pour que celui-ci édite le BAT final, la concordance entre l'EHD et le BAT est assurée grâce à la superposition du transparent de l'EHD avec le BAT. Ce procédé permet à l'œil humain de détecter rapidement les différences, et par conséquent de statuer sur la conformité de l'article de conditionnement imprimé. Le CQ a durant cette étape la délégation du PR pour la vérification du BAT.

Nous pouvons représenter ce flux de la manière suivante :

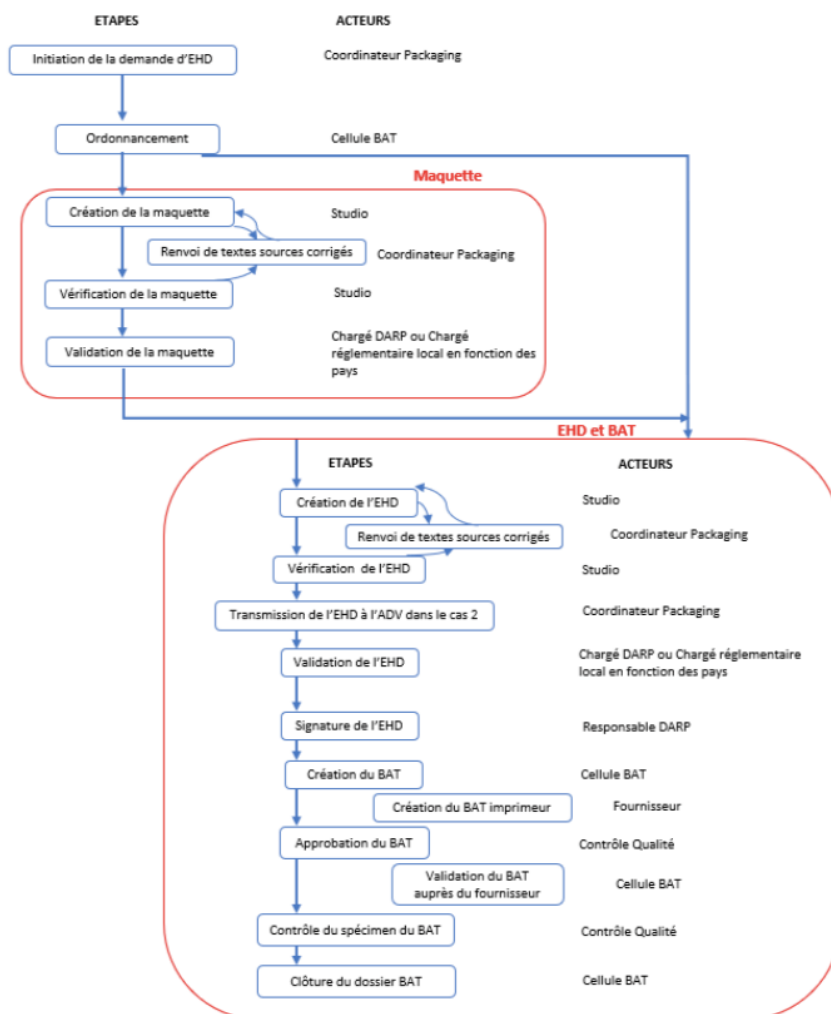


Figure 13 : Flux détaillé de création d'un BAT.

Etape n°4 : Mise en Production de l'article de conditionnement :

Avant la première commande d'AC effectuée par le service de Supply Chain, les fournisseurs ont obligation d'envoyer quelques spécimens d'article de conditionnement. Il s'agit d'exemplaires d'AC, servant de modèle, ils doivent être validés et signés par le contrôle qualité afin d'obtenir l'autorisation de mise en circulation de l'AC. Le CQ utilise, de la même manière que pour le contrôle des BAT, des transparents. Cependant, dans ce cas il n'utilisera pas le transparent de l'EHD mais celui du BAT, envoyé au préalable par le fournisseur.

La validation des spécimens enclenche la possibilité de commander les AC en grande quantité au fournisseur. A réception de chaque lot, quelques-uns d'entre eux passeront par le CQ pour vérification (Cf figure 10). Ces lots d'AC sont à leurs arrivés sur le site stockés dans les magasins puis utilisés dans

le service de conditionnement pharmaceutique, le surplus est ensuite renvoyé dans le magasin (Cf figure 10).

Etape n°5 : Fin de vie de l'article de conditionnement :

Ce processus étant en perpétuelle évolution, lors d'un nouveau changement d'AC, le dossier BAT est archivé électroniquement, seules les données du contrôle qualité comme les feuilles de contrôle, l'EHD et le BAT doivent être conservés obligatoirement physiquement [5]. Néanmoins, chaque industrie peut garder les éléments qu'elle juge opportun à sa continuité d'activité.

Les articles de conditionnement inutilisés doivent être détruits par l'intermédiaire de partenaires spécialisés dans ce travail.

10.5. Les outils de communication d'un changement d'AC

Compte tenu de la multitude d'acteurs de ce processus, les industries pharmaceutiques font face à un défi pour suivre ses évolutions, c'est-à-dire connaître précisément à quelle étape est le flux de création du nouvel AC. C'est la raison pour laquelle les mails, bien qu'utilisés en majorité, ne sont pas le seul canal de communication. Nous distinguons également des processus informatiques appelés workflow qui permettent à chaque collaborateur de renseigner ses actions réalisées et de passer la main à la personne suivante automatiquement. De ce fait, nous pouvons facilement visualiser qui est responsable de l'étape en cours et l'avancement global du processus. De plus, des réunions mensuelles sont organisées afin de définir conjointement et à l'oral les futurs changements.

10.6. Les conséquences d'un changement d'AC

Nous avons apprécié les étapes de la demande de changement d'article de conditionnement, nous pouvons maintenant nous intéresser aux répercussions de ces changements au sein d'une usine de fabrication pharmaceutique. Entendons par conséquences les opérations à effectuer pour garantir le fonctionnement du processus.

Les fournisseurs ainsi que tous les services acteurs de la création et de la mise en production d'un article de conditionnement sont concernés par ces impacts :

Impact BAT :

« Evidence. Vous aveugle, quand elle ne crève pas les yeux » [34].

Bien évidemment, tout changement d'article de conditionnement entraîne la création d'un nouveau BAT correspondant à l'AC modifié (primaire, étui ou notice).

Impact AMM :

Les variations réglementaires ou les renouvellements sont les deux facteurs possibles déclenchant la modification de l'AMM. Les variations de type IA et IB précisent les documents à fournir aux autorités tandis que les variations majeures de type II ne spécifient ni conditions ni pièces justificatives. Ce cas implique la collecte de toutes les données pertinentes permettant de justifier que la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit resteront inchangées.

Impact gabarit :

Le gabarit, aussi appelé layout ou template, est une trame utilisée pour chaque catégorie de produits pharmaceutiques. Elle sert de modèle de mise en page pour l'emplacement des images et des textes. Le gabarit contient également les dimensions, semblable à un patron dans le langage de la couture.

Dans le cas de la création d'article de conditionnement, le gabarit sert à chaque étape de la création du BAT pour avertir des contraintes à prendre en compte dans sa réalisation. Ces impératifs proviennent majoritairement du fournisseur mais aussi d'une moindre part du service de production du site fabricant.

Outre ces exigences, le gabarit comporte des remarques servant tout simplement à éviter les erreurs récurrentes.

Certains changements d'AC peuvent impacter le gabarit, néanmoins, ce n'est pas systématiquement le cas.

Impacts Master Data :

Les masters datas, ou données maîtres en français, sont les informations de base essentielles au fonctionnement d'une entreprise. Ce sont exclusivement des données numériques, stockées en grande quantité sur les serveurs d'exploitations.

Deux catégories de data sont utilisées en industrie pharmaceutique pour la création d'article de conditionnement, ce sont les codes article et les nomenclatures. Ces deux éléments sont matérialisés

dans un ERP (Enterprise Resource Planning) afin de pouvoir être utilisés, d'où leur appartenance aux masters datas.

- Création de code :

Les codes sont des nombres, en général à six chiffres, permettant d'identifier les Articles de Conditionnement (AC) et les Produits Finis (PF). Ils sont donc uniques à chaque produit.

- Création de nomenclature :

La nomenclature correspond à la liste de tous les constituants d'un produit fini. En d'autres termes, c'est le recensement des trois articles de conditionnement :

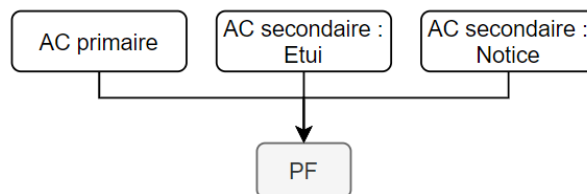


Figure 14 : Nomenclature d'un article de conditionnement.

En complément, la nomenclature peut contenir des informations sur la palettisation du médicament ainsi que les codes des produits semi-finis utilisés.

Impact approvisionnement :

La création de nouveau codes implique de créer de nouveau liens dans les ERP pour permettre à la Supply Chain de commander des articles de conditionnement. Ces liens sont appelés des Fiche Info Achat (FIA), elles sont nécessaires dès qu'une commande doit être effectuée hors de l'usine. En effet, sans la FIA, l'ERP n'est pas en mesure de passer des commandes.

De surcroît, lors du changement de BAT, les articles de conditionnement correspondant doivent être commandés de sorte qu'ils soient réceptionnés et validés avant la date du besoin en production.

Impact planification :

Les planificateurs, c'est-à-dire les personnes qui organisent le planning de production, doivent modifier sur les ERP les productions à venir avec les nouveaux codes articles de produit fini afin d'utiliser la bonne nomenclature.

Impact IC :

L'instruction de conditionnement est modifiée avant la première production du nouveau produit fini. Effectivement, elle contient le code PF qui est systématiquement modifié. Toutefois, ce n'est pas la seule information susceptible d'être révisée.

Impact fournisseur :

Le fournisseur est impacté par chaque changement de conditionnement dans la mesure où la création du nouveau BAT relève de sa responsabilité.

Lors de l'introduction d'une nouvelle technique de fabrication des articles de conditionnement, nous sommes parfois contraints de changer de fournisseur afin de trouver celui qui aura le savoir-faire nécessaire à notre demande. Il est également possible de demander à un fournisseur connu utilisant la nouvelle technique sur l'un de nos produits de récupérer le scope d'un nouveau produit.

10.7. Les risques des changements

Chaque changement, bien que l'objectif visé soit toujours une amélioration des conditions initiales, engendre des risques. L'approvisionnement des articles de conditionnement est régulé finement afin de ne pas rencontrer un de ces deux risques majeurs lors d'un changement :

La rupture de stock :

Une rupture d'un des trois articles de conditionnement suffit à mettre en péril la fabrication du médicament. Entraînant un manque à gagner puisque la production se voit annulée et une perte des deux autres articles de conditionnement non utilisés compris dans la nomenclature.

L'excès de stock :

Lorsque les articles de conditionnement ne sont pas utilisés en production antérieurement au changement, ils deviennent obsolètes dans les magasins. Ils sont alors destinés à être détruits, idéalement dans les plus brefs délais afin de ne pas engendrer des coûts de stockage supplémentaire.

Deuxième Partie : Gestion d'un changement d'article de conditionnement d'un médicament. Exemple du TOT'HEMA

1. Présentation du TOT'HEMA

Le TOT'HEMA a été créé en 1959 en France, c'est un médicament à prescription médicale obligatoire. Il est indiqué dans le traitement des anémies par carence martiale, en traitement curatif chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, ainsi qu'en traitement préventif chez la femme enceinte. La carence martiale est un manque de fer (élément indispensable à la fabrication de l'hémoglobine), dû à une malnutrition. Une ferritinémie < 30 ng/ml est un critère diagnostique de carence martiale.

Ce médicament se présente sous la forme d'une ampoule buvable. L'ampoule est en verre, et possède deux pointes à ses extrémités permettant de libérer la solution liquide une fois rompues.

Les articles de conditionnement du TOT'HEMA ont les visuels suivants :



Figure 15 : Conditionnement primaire du TOT'HEMA



Figure 16 : Conditionnement secondaire du TOT'HEMA

Le conditionnement est en ampoule unitaire de 10ml et par boîte de 20 ampoules.

Une ampoule contient :

- 50.00 mg de fer,
- 1.33 mg de Manganèse,
- 0.70 mg de Cuivre.

Ce traitement dure entre 3 et 6 mois, en fonction de la déplétion en fer. Les effets indésirables fréquents (1 patient sur 10) sont : constipation, diarrhée, brûlures gastriques, nausée, vomissement, selles noires, distension de l'abdomen et douleur abdominale [35].

La posologie est [36] :

- En traitement curatif de l'anémie par carence en fer :

Chez le nourrisson à partir de 1 mois et l'enfant : 3 mg de fer métal/kg/jour, sans dépasser 60 mg.

Chez l'adulte : 100 à 150 mg de fer métal par jour, soit 2 à 3 ampoules par jour, en une ou plusieurs prises.

- En traitement préventif et curatif de la carence en fer :

Chez la femme enceinte : 50 mg de fer métal par jour, soit 1 ampoule par jour pendant les 2 derniers trimestres de la grossesse (ou à partir du 4ème mois).

Le TOT'HEMA est à prendre par voie orale, après ouverture de l'ampoule des deux extrémités, son contenu doit être versé dans un verre d'eau.

L'Afrique subsaharienne est le principal marché de cette spécialité pharmaceutique.

2. Application au médicament TOT'HEMA sur un site de production Pharmaceutique

2.1 Présentation

Nous allons nous concentrer au cours de ce chapitre sur l'évolution des articles de conditionnements du médicament TOT'HEMA destiné à la vente dans la zone des Balkans.



Figure 17 : Carte de la zone balkanique

Les pays concernés sont la Serbie et le Monténégro, toutes les mentions écrites sur les articles de conditionnement sont rédigées en Croate, le Serbe étant un alphabet cyrillique.

Le premier changement présenté est un changement technique, émit par le service production du site ; le second est une variation réglementaire, initiée par le département des affaires réglementaires. Ces deux fluctuations entraînent des répercussions sur les articles de conditionnement.

2.2 Le changement technique

Préalablement au changement, les mentions variables du médicament TOT'HEMA étaient inscrites sur l'étui par gaufrage, il s'agit d'une technique d'impression de mots ou motifs en relief, servant à remplacer une impression proprement dite. Par exemple, le texte en braille est toujours gaufré.



Figure 18 : Mécanisme de gaufrage

Ces mentions variables (le numéro de lot et la date d'expiration) étaient également juxtaposées, comme nous pouvons le constater sur l'extrait du BAT de ce médicament (Cf annexe 1) :

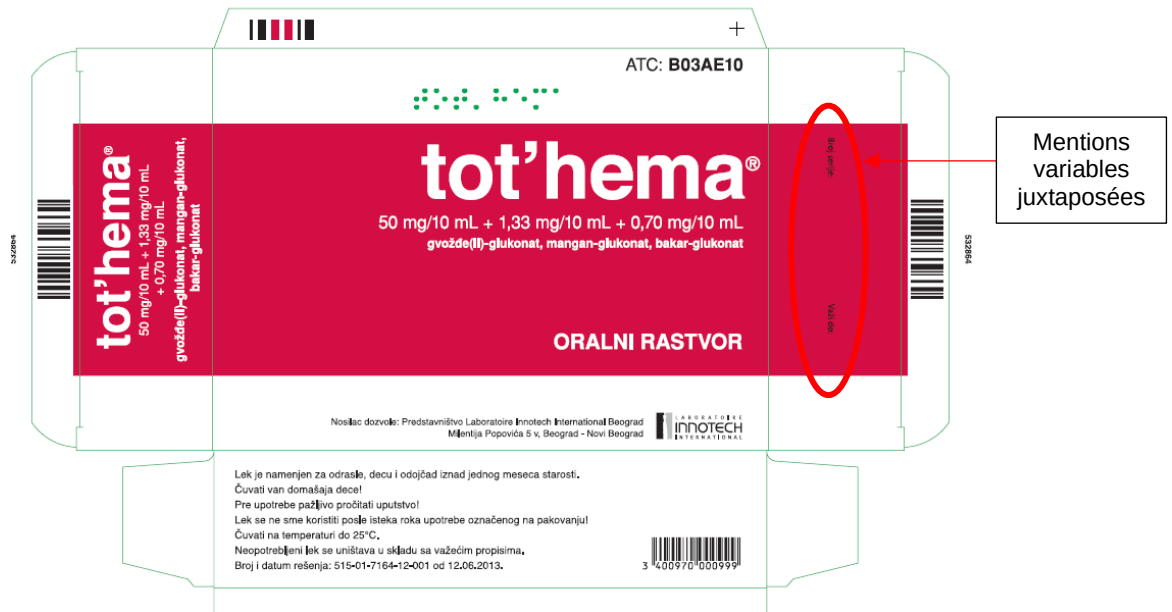


Figure 19 : Extrait BAT tot'hema 532864, visualisation de la position des mentions variables

L'obligation de sérialisation et d'agrégation de certains médicaments a perturbé la routine de production de ce médicament. En effet, un médicament sérialisé doit contenir sur son conditionnement secondaire un data matrix.



Figure 20 : Exemple de data matrix

Ce code ne pouvant être imprimé par gaufrage, le site a été contraint d'acquérir une nouvelle étuyeuse (module permettant la mise en étui des médicaments) sur la ligne de conditionnement du TOT'HEMA. Ce nouveau dispositif à un but précis : il est capable d'imprimer les mentions variables par jet d'encre plutôt que par gaufrage.

C'est l'élément déclencheur de la demande de changement du packaging.

Etape n°1 : Evaluation de la demande :

Lors de l'évaluation de la demande, le service de production du site a demandé la modification de l'impression des mentions variables de manière juxtaposée à superposée, permettant de libérer de la

place pour l'ajout du data matrix. Ce changement ne concerne donc que l'article de conditionnement secondaire.

Extrait de la description de la demande dans l'évaluation BAT : *Dans le cadre du projet de sérialisation sur la ligne Tot'héma, la machine "étuyeuse" va être changée en janv-19. Tous les étuis actuels ne pourront plus être utilisés à partir de fin dec-18. L'impact sur le BAT de l'étui est au niveau du marquage des mentions légales (jet d'encre vs gaufrage actuellement).*

C'est au moment de la validation de la demande que sont créés les nouveaux masters datas, cette situation nécessite un nouveau code AC secondaire, un nouveau code PF et une nouvelle nomenclature.

Etape n°2 : Dépôt aux autorités :

Il ne s'agit pas d'un changement réglementaire donc nous ne sommes pas dans le cas d'un dépôt aux autorités. Toutefois, la durée de vie d'une autorisation de mise sur le marché est de 5 ans, nous constatons un renouvellement de celle-ci sur la production du nouvel étui. En effet, avant le changement de packaging le médicament était vendu sous l'AMM datant de 2013, et après la modification de l'étui sous l'AMM datant de 2018 (Cf annexe 1 et 4).

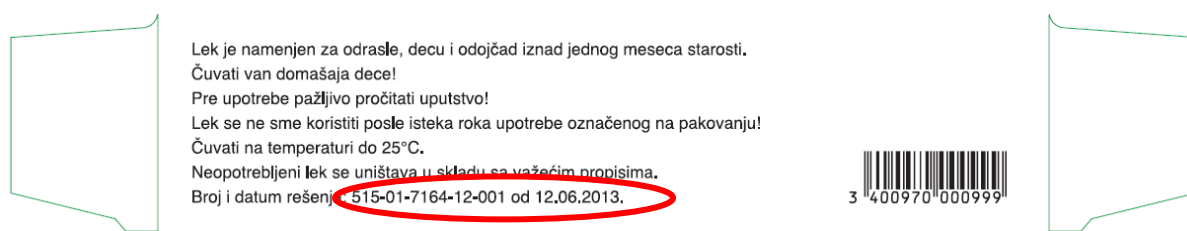


Figure 21 : Extrait BAT n°532864, visualisation du numéro d'AMM

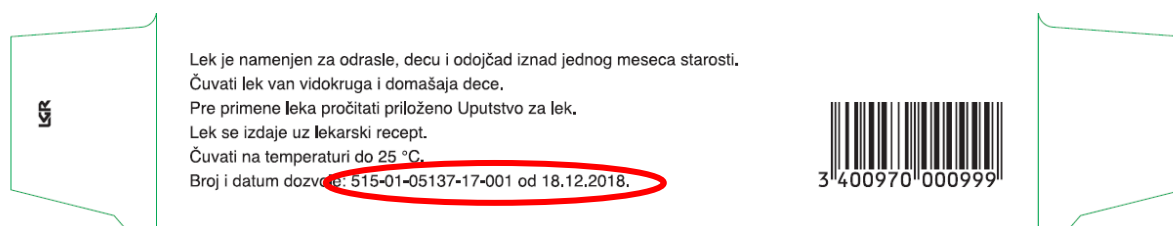


Figure 22 : Extrait BAT n°533226, visualisation du numéro d'AMM

Nous pouvons constater sur la figure 22 et 23 que le numéro d'AMM a été renouvelé passé un délai de 5 ans.

Etape n°3 : Création du BAT :

Le BAT doit reprendre les termes de la demande, ainsi, l'emplacement des mentions du numéro de lot et de la date d'expiration sont superposées sur le nouveau BAT. Afin de réaliser cette impression au jet d'encre par la future étuyeuse, l'imprimeur doit être averti d'une nouvelle contrainte : il ne doit pas vernir l'étui sur son entièreté puisque l'encre ne se dépose pas correctement sur une surface vernie. Les graphistes ont par conséquent ajoutés des zones de réserve de vernis sur le BAT. (Cf annexe 4)

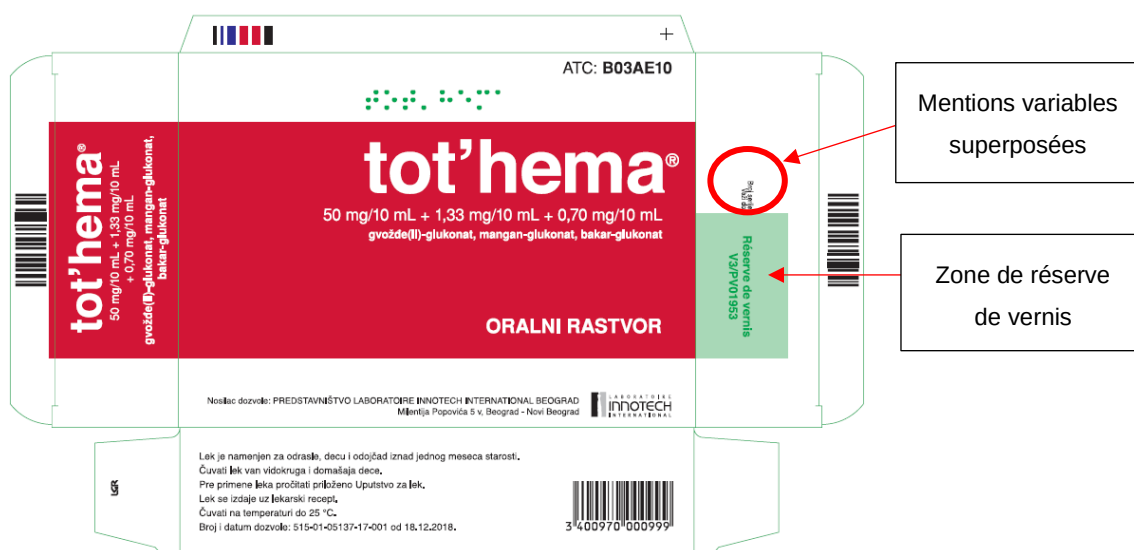


Figure 23 : Extrait BAT tot'hema 533226, visualisation de la position des mentions variables et des zones de réserves de vernis

De plus, dans le but d'harmoniser les techniques de travail entre pays importateur de TOT'HEMA, une blue box a été ajouté sur tous les étuis. C'est un carré bleu utilisé par les autorités locale de chaque pays pour apposer une étiquette mentionnant la prescription médicale obligatoire de la spécialité pharmaceutique (Cf annexe 4).

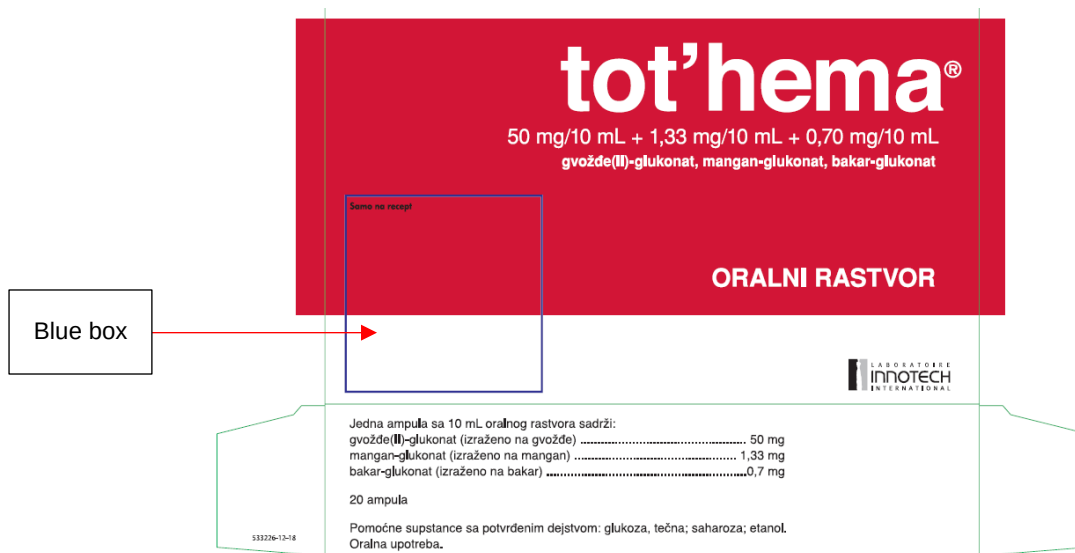


Figure 24 : Extrait BAT tot'héma n°533226, visualisation de la Blue box

Etape n°4 : Mise en production de l'article de conditionnement :

Puisque nous ne sommes pas dans le cas d'un changement réglementaire, nous n'avons pas à attendre l'approbation des autorités. Le nouveau conditionnement peut être commandé dès qu'il y aura un besoin identifié par les planificateurs.

De plus, la mise en production d'un nouveau produit fini nécessite une instruction de conditionnement. La mise en page d'une IC est propre à chaque site de fabrication. Relativement à notre exemple, l'IC contient, du haut vers le bas :

Instruction de conditionnement

101688 - 55 TOT'HEMA 20AMP RS/ME VTE 12-18 TOTHEMA

PEREMPTION 2 ans

MARQUAGES

AMPOULE : mentions légales par jet d'encre

XXXXX
MM/AAAA

LOT

EXP

ETUI : mentions légales par jet d'encre

XXXXX
MM/AAAA

LOT

EXP

CAISSE AMERICAINE : rangement automatique

24 boîtes / carton

Emis par : Maxime GUILLOU
Le :

Vérifié par : Nathalie GAUTHIER
Le :

Approuvé par : Mélanie BRUN
Le :

Seul l'original de ce document est signé et daté

Le médicament, son numéro de PF et sa ligne de conditionnement

La durée de vie du médicament

Le type d'impression sur l'AC primaire (jet d'encre)

L'emplacement des mentions variable sur l'AC primaire

Le type de mention variable (Lot, Exp)

Le type d'impression sur l'AC secondaire (jet d'encre)

L'emplacement des mentions variable sur l'AC secondaire

Le type de mention variable (Lot, Exp)

La palettisation

Signature du rédacteur, du vérificateur et de l'approbateur

Figure 25 : Instruction de conditionnement n°101688 tot'héma

Ce document est approuvé par un Pharmacien.

Etape n°5 : Fin de vie de l'article de conditionnement :

Il y a plusieurs possibilités lors d'un changement d'article de conditionnement :

- L'ancien AC est utilisé pour le conditionnement d'un médicament destiné à un autre pays,
- L'ancien AC est mis en production jusqu'à son solde puis le nouvel AC est commandé,
- L'ancien AC devient obsolète et il doit être détruit.

La destruction est le dernier recours, dans notre cas, il s'agit d'un changement prévu sur le site de production donc il a été facile de solder les AC avant d'installer la nouvelle étuyeuse et de commander les nouveaux étuis.

2.3 La variation réglementaire

Cette variation est arrivée postérieurement au changement technique expliqué au paragraphe précédent.

L'initiation de ce changement succède à un comité « change control » dont le sujet est la modification des conditions de conservation du TOT'HEMA. Effectivement, il est indiqué dans le RCP de ce médicament qu'il doit être conservé à une température inférieure à 25°C, or, les principaux pays importateurs de TOT'HEMA sont localisés en Afrique. De ce fait, il est proposé lors de ce comité la réalisation de nouvelles études de stabilité afin de prouver ou non la conservation de ce médicament à des températures plus élevées.

Ainsi, ces études ont permis d'affirmer que le médicament se conservait à une température inférieure à 30°C, les tests au-delà de cette température ne se sont pas révélés significatifs. De surcroit, à une température entre 25 et 30°C, un précipité se forme dans l'ampoule, il est donc nécessaire d'ajouter la mention « agiter avant emploi » pour dissoudre ce précipité avant l'ingestion du médicament.

Ces modifications ont un impact sur les trois AC : l'ampoule, l'étui et la notice.

Etape n°1 : Evaluation de la demande :

C'est le service des affaires réglementaire qui initie cette demande. Il précise dans cette demande :

- Le motif (Extrait de la description de la demande dans l'évaluation BAT) : *Ajout de la mention "shake the ampoule before use" sur la notice et "shake before use" sur l'ampoule + modification des conditions de stockage de < 25°C à < 30°C,*
- La durée de vie du médicament,
- Le besoin de réaliser une maquette (brouillon d'exemple) du BAT afin de compléter le dossier de demande aux autorités,

- Les règles de switch (Cf étape n°3).

À la suite de cette demande, le service de production, de maintenance et les commerciaux n'ont pas émis de nouvelles sollicitations. Seul le service de planification a mené son évaluation de la quantité à produire sur un horizon de quatre mois. En prenant en compte le stock présent dans les magasins, les volumes annuels des années précédentes et le chiffre d'affaires de ces ventes, il a été calculé un encours de production sur quatre mois de 40 000 unités de produit fini.

C'est au moment de la validation de la demande que sont créés les nouveaux masters datas, cette situation nécessite trois nouveaux codes AC, un pour le primaire, un pour le secondaire et un pour la notice, ainsi qu'un nouveau code PF et une nouvelle nomenclature.

Etape n°2 : Dépôt aux autorités :

Les modifications concernant les études de stabilité d'un médicament font partie du module 3 qualité de l'AMM, l'AMM doit alors être modifiée dans cet exemple.

Afin d'apprécier le type de variation, nous nous référons au chapitre B qualité du guide des variations.

A propos des conditions de stockage, la modification de la température est détaillée au paragraphe B.II.f.1 Stabilité :

B.II.f.1 Change in the shelf-life or storage conditions of the finished product	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Reduction of the shelf life of the finished product			
1. As packaged for sale	1	1, 2, 3	IAIN
2. After first opening	1	1, 2, 3	IAIN
3. After dilution or reconstitution	1	1, 2, 3	IAIN
b) Extension of the shelf life of the finished product			
1. As packaged for sale (supported by real time data)		1, 2, 3	IB
2. After first opening (supported by real time data)		1, 2, 3	IB
3. After dilution or reconstitution (supported by real time data)		1, 2, 3	IB
4. Extension of the shelf-life based on extrapolation of stability data not in accordance with ICH/VICH guidelines*			II
5. Extension of the shelf-life of a biological/immunological medicinal product in accordance with an approved stability protocol.		1, 2, 3	IB
c) Change in storage conditions for biological medicinal products, when the stability studies have not been performed in accordance with an approved stability protocol			II
d) Change in storage conditions of the finished product or the diluted/reconstituted product		1, 2, 3	IB
e) Change to an approved stability protocol	1, 2	1, 4	IA

Figure 26 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, tableau B.II.f.1

La ligne d) indique que le changement dans les conditions de stockage du produit fini résulte d'une variation de type IB.

Les guidelines précisent pour cet extrait de tableau les conditions suivantes :

Conditions
1. The change should not be the result of unexpected events arising during manufacture or because of stability concerns.
2. The change does not concern a widening of the acceptance criteria in the parameters tested, a removal of stability indicating parameters or a reduction in the frequency of testing.

Figure 27 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, conditions B.II.f.1

1. La modification ne doit pas résulter d'événements inattendus survenus au cours de la fabrication ou de problèmes de stabilité.
2. La modification ne concerne pas un élargissement des critères d'acceptation des paramètres testés, une suppression des paramètres de stabilité ou une réduction de la fréquence des essais.

Notre variation n'exige aucune de ces conditions.

De plus les documents à fournir sont les numéros 1, 2 et 3, respectivement : la section de l'AMM modifiée concernant les résultats de l'étude de stabilité réalisée dans le matériau d'emballage autorisé ; Les informations actualisées sur le produit ; La copie des spécifications approuvées relatives à la durée de conservation du produit fini et, le cas échéant, des spécifications après dilution/reconstitution ou première ouverture.

Documentation	
1.	Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format or NTA volume 6B format for veterinary products, as appropriate). This must contain results of appropriate real time stability studies (covering the entire shelf life) conducted in accordance with the relevant stability guidelines on at least two pilot scale batches ¹ of the finished product in the authorised packaging material and/or after first opening or reconstitution, as appropriate; where applicable, results of appropriate microbiological testing should be included. ¹ Pilot scale batches can be accepted with a commitment to verify the shelf life on production scale batches.
2.	Revised product information
3.	Copy of approved end of shelf life finished product specification and where applicable, specifications after dilution/reconstitution or first opening.
4.	Justification for the proposed change(s).

Figure 28 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, documentation B.II.f.1

Relativement à l'ajout d'une recommandation d'utilisation sur la notice et sur le conditionnement primaire, la modification de la description d'un produit fini est détaillée au paragraphe B.II.a.1 Description et composition :

B.II.a.1 Change or addition of imprints, bossing or other markings including replacement, or addition of inks used for product marking.	Conditions to be fulfilled	Documentation to be supplied	Procedure type
a) Changes in imprints, bossing or other markings	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
b) Changes in scoring/break lines intended to divide into equal doses		1, 2, 3	IB

Figure 29 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, tableau B.II.a.1

Nous sommes dans le cas d'un ajout de marquage sur un produit, que nous résumons dans le cas de cette variation par une modification de l'aspect du produit fini. La ligne b) de cet extrait du tableau des variations nous indique une variation de type IB, dont aucune des conditions suivantes n'est requise :

Conditions
1. Finished product release and end of shelf life specifications have not been changed (except for appearance).
2. Any ink must comply with the relevant pharmaceutical legislation.
3. The scoring/break lines are not intended to divide into equal doses.
4. Any product markings used to differentiate strengths should not be completely deleted.

Figure 30 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, conditions B.II.a.1

1. Les spécifications relatives à la libération du produit fini et à la fin de la durée de conservation n'ont pas été modifiées (à l'exception de l'apparence),
2. Toute encre doit être conforme à la législation pharmaceutique en vigueur,
3. Les lignes de marquage/rupture ne sont pas destinées à diviser en doses égales,
4. Tout marquage du produit utilisé pour différencier les dosages ne doit pas être complètement supprimé.

Néanmoins, les trois documents suivants sont demandés :

Documentation
1. Amendment of the relevant section(s) of the dossier (presented in the EU-CTD format or NTA volume 6B format for veterinary products, as appropriate), including a detailed drawing or written description of the current and new appearance, and including revised product information as appropriate.
2. Samples of the finished product where applicable (see NTA, Requirements for samples in the Member States).
3 Results of the appropriate Ph. Eur tests demonstrating equivalence in characteristics/correct dosing.

Figure 31 : Guidelines EU pour les variations réglementaires, documentation B.II.a.1

1. La modification de la ou des sections concernées du dossier, y compris un dessin détaillé ou une description écrite de l'apparence actuelle et de la nouvelle apparence, ainsi que des informations révisées sur le produit,
2. Les échantillons du produit fini,
3. Les résultats des tests de la Pharmacopée Européenne appropriés démontrant l'équivalence des caractéristiques/le dosage correct.

Ce sont des variations de type IB. Pour rappel, IB signifie variation mineure, avec besoin du retour des autorités afin d'initier le changement.

L'autorisation de mise sur le marché du TOT'HEMA est française, donc chaque variation va être en premier lieu déposé aux autorités française avant d'être diffusé pour approbation aux autres pays. Le service des affaires réglementaires français rédige alors un dossier comportant tous les éléments du dossier d'AMM amené à être modifiés, en traçant sur chaque document la modification apportée. Il doit également fournir des textes sources, ce sont des fichiers Word comportant les textes bruts devant figurer sur un article de conditionnement (Cf paragraphe 9.3). Notre exemple comporte trois textes sources puisque l'ampoule, l'étui et la notice sont impactés.

Dès lors que la France a émis sa lettre d'approbation, le service des affaires réglementaire peut alors soumettre à un chargé réglementaire local le même dossier dans le pays où doit être vendu le médicament. Certains pays sont appelés « suiveur » du « pays d'origine », c'est-à-dire qu'ils vont se référer à la réglementation d'un pays pour leur propre réglementation. Par exemple, en Europe, le pays d'origine est la France et les autres pays sont suiveurs de la réglementation française. Dans le cadre de notre exemple du TOT'HEMA vendu en Serbie et au Monténégro, le Monténégro a pour habitude de suivre la réglementation de la Serbie. En conséquence, les détenteurs de l'AMM modifiée et approuvée en France vont déposer le dossier en premier lieu en Serbie, et uniquement lorsque celle-ci aura approuvé le changement, ils pourront le déposer au Monténégro qui, de manière beaucoup plus rapide exprimera son approbation par imitation de la Serbie.

Etape n°3 : Création du BAT :

Création du BAT de l'AC primaire : (Cf annexe 5 et 6)

Ajout de la mention « agiter avant emploi » sur l'ampoule.

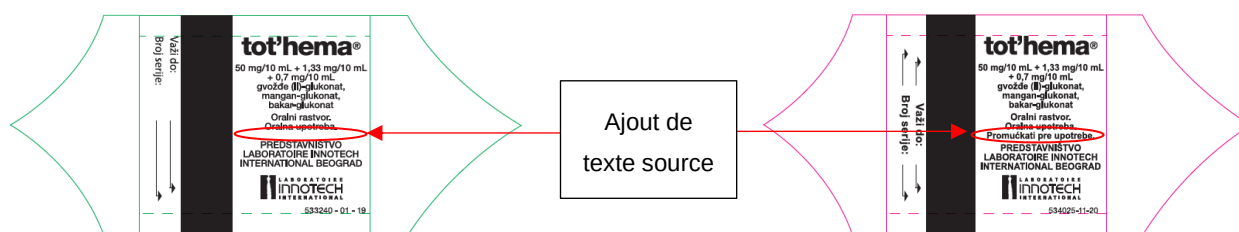


Figure 32 : Extrait EHD n°533240, visualisation du texte source Figure 33 : Extrait EHD n°534025, visualisation du texte source

« Promuckati pre upotrebe » signifie « agiter avant emploi ».

Création du BAT de l'AC secondaire : (Cf annexe 4 et 7)

Modification des conditions de température permettant la conservation du médicament, elles passent de 25 à 30°C.

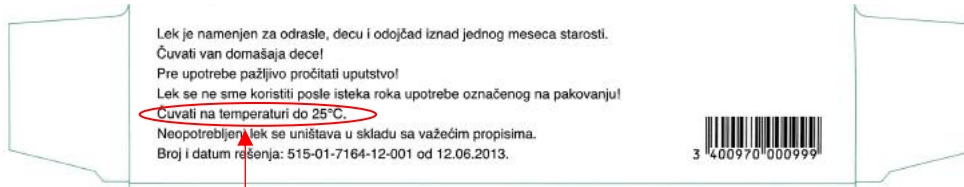


Figure 34 : Extrait BAT n°533226, visualisation de la température de conservation

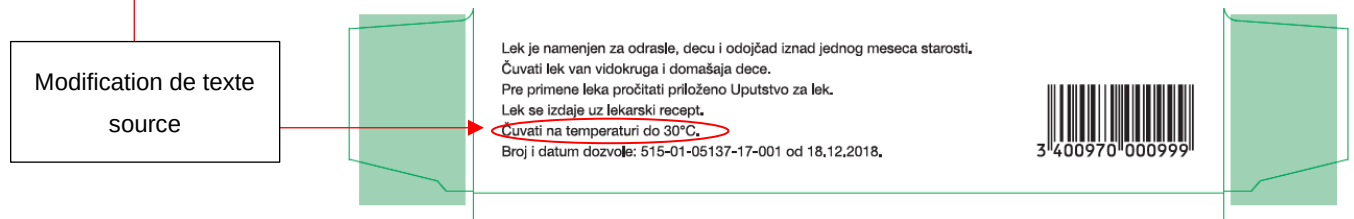


Figure 35 : Extrait EHD n°533324, visualisation de la température de conservation

De manière à coordonner les modifications apportées par d'autres pays importateurs de TOT'HEMA et à renforcer la sécurité du médicament, les graphistes travaillant pour l'usine de fabrication créent des gabarits qui peuvent être modifiés suivant l'évolution du produit pharmaceutique. Le gabarit du TOT'HEMA donne toutes les informations nécessaires au bon positionnement des mentions et aide amplement à la création du BAT. Les gabarits fonctionnent par calque, prenons l'exemple du nouveau gabarit créé entre le changement technique précédemment expliqué et ce changement réglementaire :

LABORATOIRE innotech INTERNATIONAL	ETUI-TOTHEMA+121,5x41,5x166,8-H du 22 février 2022		
	Etui TOTHEMA 30 ampoules - Intégration SAP (Pays) Format : 121,5x41,5x166,8 mm Grammage : 325g/m²	CODE VERSION 3 DATE : XXX/XXX/XX	Ancien code Article : XXXXXXX-XX-XX-XX Nature de la Modification : XXXXXXXX Ref : 10 Code Ligne : 00 Taille mini Plaque utilisable : 30 points
Informations Situation : XXXXXXXX Utilisation en : Cible Situation : Tel : 02 54 51 22 23 Adresse : Tel : 02 54 51 22 00	COULEURS PMS Process Black PMS 2100 PMS Reflex Blue	Onlayment à l'engrais Réservé de vernis	

* Pour le fournisseur, ne pas diffuser cette information pour éviter un B&T - se référer aux instructions fournies dans le cahier des charges B&T, dans le mail de demande de création des étuis de cartons.

Emplacement des notes à destination du fournisseur

Emplacement des pastilles d'invulnérabilités

Emplacement des mentions variables

Emplacement des réserves de vernis

Emplacement du code 128C

Emplacement du code 39

Emplacement du design

Emplacement du braille

Emplacement de la Blue box

Figure 36 : Exemple d'un gabarit

Ce gabarit comporte les calques suivants :

- Emplacement des zones de réserve de vernis,
- Emplacement de la zone d'invulnérabilité, ce sont des points de colle qui sont apposés sur l'étui au moment de sa mise en production, l'étui étant collé, lors de l'ouverture de celui-ci par le patient le carton se déchire légèrement, gage de son intégrité. La colle utilisée pour ce système adhère plus facilement lorsque le carton n'est pas verni, c'est pourquoi des zones de réserve de vernis ont été ajoutées sur les volets en regard de la zone d'invulnérabilité,
- Emplacement du braille, ces zones ont été définies avec le fournisseur et le service de Production du site pour déterminer toutes les zones possibles ou une impression de gaufrage

d'un texte en braille, de cette manière, si le texte s'agrandit, nous n'aurons pas besoin de créer un nouveau gabarit,

- Les emplacements de codes 128C et 39,
- Le design du TOT'HEMA, ce sont les fonds rouges,
- L'emplacement des mentions variables, ici il y a uniquement le numéro de lot et la date d'expiration, mais d'autres calques portant un numéro de « type » différent peuvent être utilisés lorsque des mentions supplémentaires sont demandées tel que la date de fabrication ou encore le numéro de sérialisation,
- L'emplacement de la Blue box.

Ce gabarit a été mis à jour pour l'ajout de la Blue box, qui ne figurait pas sur le gabarit jusqu'à aujourd'hui, il a alors été jugé pertinent de l'ajouter pour qu'elle soit toujours à la même place, sans risque d'erreur possible. La note pour le fournisseur est aussi une nouveauté, elle mentionne « *ne pas utiliser cette information pour archiver un BAT ; se référer aux indications fournies par le Gestionnaire BAT dans le mail de demande de création du nouveau BAT* », effectivement, une succession d'erreur ont conduit à l'ajout de cette note d'information sur le gabarit pour qu'elle soit toujours présente lors de la création d'un nouveau BAT afin de limiter les erreurs.

Création du BAT de la notice : (Cf annexe 9 et 10)

Ajout de la mention « agiter l'ampoule avant emploi » sur la notice.

3. Kako se uzima lek Tot'Hema

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Preporučena doza je:
Lečenje nedostatka gvožđa i anemije usled nedostatka gvožđa:
 Odrasli: 100-200 mg elementarnog gvožđa dnevno, odnosno 2-4 ampule dnevno.
 Odojčad i deca iznad 1 meseca starosti: 5-10 mg elementarnog gvožđa/kg/dan

Prevenција nedostatka gvožđa:
 Trudnice: 50 mg elementarnog gvožđa dnevno, odnosno 1 ampula za vreme poslednja dva trimestra trudnoće (ili od četvrtog meseca).
 Ovaj lek se uzima oralno (kroz usta).
 Sadržaj ampule rastvoriti u vodi (zaslađenoj ili nezasađenoj) ili bilo kom drugom bezalkoholnom piću.

Figure 37 : Extrait EHD n°533241, visualisation de la mention « agiter avant emploi »

Ajout de
texte source

3. Kako se uzima lek Tot'Hema

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Preporučena doza je:
Lečenje anemije usled nedostatka gvožđa:
 Odojčad iznad 1 meseca starosti i deca: 3 mg elementarnog gvožđa/kg/dan, ne prelazeći 60 mg.
 Odrasli: 100-150 mg elementarnog gvožđa dnevno, odnosno 2-3 ampule dnevno.

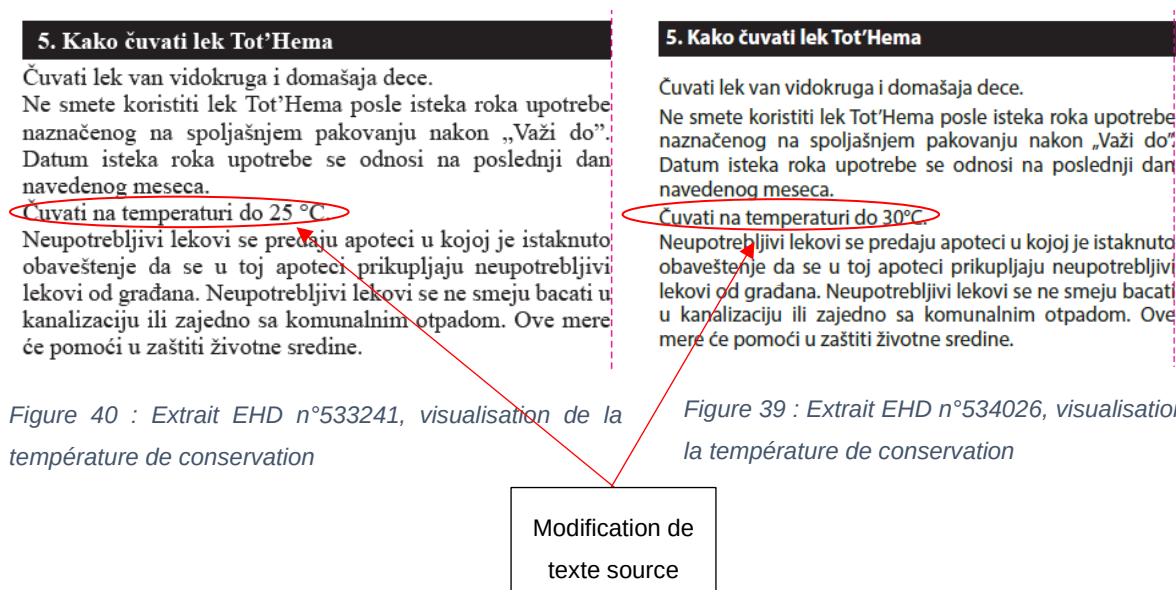
Prevenција i lečenje nedostatka gvožđa:
 Trudnice: 50 mg elementarnog gvožđa dnevno, odnosno 1 ampula za vreme poslednja dva trimestra trudnoće (ili od četvrtog meseca).

Način primene
 Ovaj lek se uzima oralno.
 Pre upotrebe promućkati ampulu.
 Sadržaj ampule rastvoriti u vodi (zaslađenoj ili nezasađenoj) ili bilo kom drugom bezalkoholnom piću.
 Učestalost primene
 Lek se najčešće uzima pre jela, ali vreme i ponekad doza može biti podešena prema individualnoj podnošljivosti.

Trajanje lečenja:
 Lečenje treba da traje dovoljno dugo kako bi se izlečila anemija i popunile zalihe gvožđa, koje kod odraslih iznose 600 mg za žene i 1200 mg za muškarce.

Figure 38 : Extrait EHD n°534026, visualisation de la mention « agiter avant emploi »

Et modification de la température de conservation, l'indication inférieur à 25°C passe à inférieur à 30°C.



Etape n°4 : Mise en production de l'article de conditionnement :

La mise en production est, pareillement à la variation technique, accompagnée d'une instruction de conditionnement. Les mentions variables ainsi que leur position restent inchangées, seul le numéro PF et la désignation du médicament sont modifiés (Cf annexe 8).

Dans la mesure où nous sommes dans le cas d'une variation réglementaire soumise aux autorités, nous devons respecter les délais d'approbation avant d'implémenter le nouveau changement.

En France, le délai d'attente de l'approbation d'une variation de type IB est de 30 jours.

En Serbie, les délais sont de deux ans. Les échanges entre les autorités locales et la France retardent l'approbation, en effet, les chargés réglementaires dans les différents pays ont de nombreuses interrogations sur le dossier de variation. Ladite approbation se matérialise sous forme d'une lettre de consentement envoyée par les autorités locales aux affaires réglementaires française détentrices de l'AMM.

Le Monténégro possède des délais de 2 ans, mais en position de suiveur de la Serbie les délais sont raccourcis à environ 3 mois.

La date d'approbation est approximée par le service des affaires réglementaires Français et est diffusée au site de fabrication du médicament.

Ajouté au temps d'approbation il existe le délai d'implémentation (Cf figure 38). Il s'agit de la période pendant laquelle le produit fini actuel peut encore être écoulé sur le marché avant la vente du nouveau produit fini contenant les articles de conditionnements modifiés. Passé cette période d'implémentation, il est interdit de vendre les anciens AC dans les pays approuvateurs des changements.

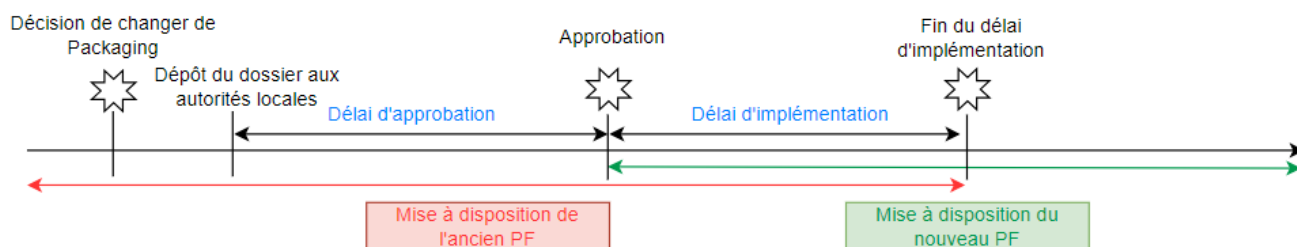


Figure 41 : Schéma explicatif des délais d'approbation et d'implémentation

Le délai d'implémentation de la Serbie et du Monténégro sont d'un an.

Dans l'intention de commander des nouveaux articles de conditionnement essentiels à la mise en production du nouveau produit fini, nous calculons une date de switch. Elle doit être située entre la date d'approbation et celle de la fin du délai d'implémentation (Cf figure 38).

Conjointement avec le service des affaires réglementaires, les coordinatrices packaging et la cellule des bons à tirer, au regard des délais d'approbation et d'implémentation de chaque pays concerné, nous sommes à même d'estimer la date du switch.

Les éléments inhérents à l'usine de fabrication impactant l'ordonnancement du nouveau produit fini sont :

- La détermination du nombre de médicaments pouvant être produits si nous faisons une production au solde des AC stockés dans les magasins. Pour rappel, un PF est composé de trois AC suivant la nomenclature suivante :

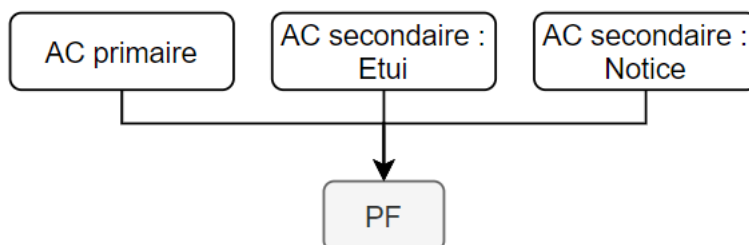


Figure 42 : Rappel nomenclature d'un article de conditionnement

- La quantité de médicaments (PF) déjà produits et stockés dans les magasins,
- Le calcul des durées de vies des PF, sont-elles acceptables pour une commercialisation avant le changement d'AC ?

Une fois ces éléments confrontés, la date de switch est fixée.

Au sein du site de production pharmaceutique, nous allons faire le nécessaire pour écouler les stocks mobilisés d'AC et de PF, pour des raisons économiques. En effet, la place dans les magasins de stockage est précieuse et représente un coût pour l'entreprise. Lorsqu'un seul des trois AC nécessaire à la fabrication d'un PF est manquant, nous ne le commandons pas pour honorer la production d'un ancien PF. Il est préféré de ne pas utiliser les deux autres AC et d'avancer la date du switch, même si la période d'implémentation est suffisamment longue pour la réception d'une nouvelle commande.

La durée d'approvisionnement, c'est-à-dire le temps entre la commande des nouveaux articles de conditionnement auprès du fournisseur et la réception de la commande, est une information importante pour la Supply Chain du site de fabrication. Ce délai doit permettre de trouver la date à laquelle les AC doivent être commandés pour démarrer la production du nouveau produit fini à la date du switch.

Etape n°5 : Fin de vie de l'article de conditionnement :

Dès l'instant que le switch est avéré, soit par la fin du délai d'implémentation, soit par la production du nouveau PF avec les AC modifiés, il est interdit de produire le médicament composé des anciens AC pour les pays où le changement est approuvé. La version antérieure de chaque BAT correspondant à un AC modifié devient obsolète pour le pays concerné.

Il est nécessaire de détruire les AC à partir du switch et les PF à partir de la fin du délai d'implémentation afin de libérer de l'espace dans les zones de stockage, de limiter les erreurs lors des futures productions et de diminuer les coûts de stockage. Tout en étant vigilant aux zones géographiques, si la vente est toujours réalisable dans un autre pays, nous allons attendre que le BAT soit obsolète dans tous les pays pour détruire les stocks.

Une fois le BAT de chaque AC obsolète pour les deux pays, nous pouvons procéder à la destruction de tous les stocks, il s'agit évidemment du dernier recours car l'accumulation des coûts du début à la fin de vie d'un médicament sur l'usine est conséquente pour le budget de l'entreprise.

Troisième Partie : Discussion et conclusion

1. Enjeux économiques du conditionnement

Aux vues des deux premières parties de cette thèse, nous prenons conscience des enjeux pour notre société et pour les industriels de ces changements d'article de conditionnement. Le flux de mise sur le marché d'un médicament présenté sous un nouveau conditionnement demande une fine organisation, implique de nombreux acteurs et engendre des coûts.

Le marché des emballages pharmaceutiques était évalué à 73,49 milliards de dollars en 2020 et devrait atteindre une valeur de 118,01 milliards de dollars d'ici 2026 [37]. Est intégrés dans ces chiffres les coûts de fabrication des emballages pharmaceutiques à l'échelle mondiale.

La multitude d'acteurs indispensables au bon déroulement du processus le rend très complexe. De plus, les contraintes réglementaires associées à la fabrication des médicaments amplifient les ressources en personnels, en temps, et en argent. Des méthodes ont été définies au fil du temps pour assouplir certaines contraintes réglementaires et ainsi être plus performant sur ces trois derniers points. Par exemple, les procédures au niveau du service des affaires réglementaires sont simplifiées pour les changements minimes, d'où la séparation des variations en trois catégories, IA, IB et II, respectivement de la moins contraignante à la plus exigeante. Ensuite, nous avons étudié le cas d'un médicament destiné à deux pays différents mais fabriqué avec les mêmes articles de conditionnement, permettant de ne pas multiplier les designs d'emballage et tout le flux correspondant. Il en est de même pour les dépôts aux autorités simplifiés dans les pays suiveurs des pays d'origine.

Notons que l'acte de soumission d'un dossier d'évaluation aux autorités engendre des coûts : 2 500 euros pour les variations de type IB et 3 000 pour les variations majeures. Les variations de type IA sont quant à elles gratuites.

En considérant que 90% des changements sont d'origines réglementaires, l'ensemble du processus tend vers une harmonisation des packagings au regard de ces contraintes légales. Ainsi, lors de chaque changement, la question de l'harmonisation se pose :

- Doit-on effectuer des modifications non programmées initialement pour anticiper un éventuel changement réglementaire imminent ?

Dans certain cas, un changement sur un AC vise simplement l'harmonisation avec un autre pays qui a émis une nouvelle requête et dont la probabilité qu'un autre pays suive ce changement est significative. Cependant, ces modifications non indispensables immédiatement sont toujours ajoutées à un dossier

en cours de réalisation, s'il n'y a pas de changement de prévu, nous ne créons pas un nouveau dossier potentiellement inutile. Cela ne correspondrait pas aux valeurs d'harmonisation et de réduction des coûts.

Nous pouvons prendre également comme exemple, l'ajout des zones de réserve de vernis sur les faces de l'étui destinées à recevoir le point de colle garantissant l'inviolabilité du médicament, même si le pays ne demande pas encore de sécuriser l'intégrité de son médicament, nous pouvons ajouter ces zones afin d'être prêt et d'harmoniser nos étuis. Cet ajout n'a pas d'impact sur la balance bénéfice risque du produit mais potentiellement peut faire gagner du temps et des ressources à l'entreprise pharmaceutique.

- Doit-on effectuer des modifications non programmées initialement pour accompagner un changement réglementaire ?

L'exemple type rencontré pour le médicament TOT'HEMA est le changement de la technique d'impression des mentions variables, l'intégralité des spécialités pharmaceutiques conditionnées sur cette ligne va voir ses mentions imprimées au jet d'encre également afin de ne pas se contraindre à garder la machine à gaufrage. La requête n'étant pas indispensable pour le fonctionnement du site, nous allons attendre un changement réglementaire pour ajouter cette demande, puisque notre objectif est de ne pas se contraindre à un nouveau processus de changement d'article de conditionnement.

De plus, dans notre exemple les mentions sont aujourd'hui superposées sur l'étui du TOT'HEMA, donc à chaque changement sera ajouté ce détail afin de réduire les temps de changement de lot. En effet, l'opérateur ne perdra pas de temps à modifier les emplacements d'impressions des mentions variables. Ce type d'harmonisation permet aussi au fournisseur de gagner du temps lors de ses changements de lot pour les mêmes raisons.

- Peut-on retarder ou accélérer un changement pour constituer un seul dossier aux autorités ou à la production du site fabricant ?

Oui, à tout événement il est dans l'intérêt de l'entreprise de ne réaliser qu'un unique dossier, même si celui-ci n'est pas soumis à un dépôt réglementaire.

Ces questions font l'objet d'une réflexion collective basée sur les connaissances et l'expérience des collaborateurs de l'entreprise, appelée « stratégie de switch ». Chaque cas est étudié avec comme objectif de respecter la balance bénéfice-risque pour le patient.

Conclusion

En définitive, le conditionnement des médicaments se trouve au centre de l'organisation logistique d'une entreprise pharmaceutique, au carrefour avec le contrôle qualité, les affaires réglementaires, le marketing, la Supply Chain et la production.

La notion de stratégie de changement est l'aspect majeur pour aspirer à une organisation flexible, réactive et productive. Cette méthode de travail est possible grâce à une coordination de tous les services du site et à des procédures de travail robustes. De plus, l'association de la maîtrise des coûts, de la qualité et de la rapidité d'exécution est un triangle vertueux pour toutes les entités logistiques.

Le packaging, tel que nous l'avons abordé dans cette thèse, bénéficie d'un fort enjeu marketing, au travers de la force de vente et l'attraction du client, mais également réglementaire, marqué par l'assurance de la qualité du médicament mis sur le marché.

En outre, nous pouvons citer sa contribution aux enjeux économiques, environnementaux, techniques et également parmi les rôles cités au paragraphe 4 de la première partie de cette thèse. Nous comprenons alors que le médicament est indissociable de son conditionnement et que celui-ci nécessite d'une grande réflexion de conception.

Références bibliographiques

- [1] « Slogan ordre national des Pharmaciens », 2016. Consulté le: 28 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://media.lepharmaciendefrance.fr/doc/CNOP057_web.pdf
- [2] J-C Chaumeil, « Le conditionnement garant de la qualité du médicament », 2008. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/87781/le-conditionnement-garant-de-la-qualite-du-medicament>
- [3] Claire Seine, « Mise en place de la sérialisation sur une ligne de conditionnement d'un site pharmaceutique », 2018. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01906034/document>
- [4] Fabrice peltier, « Le packaging, image de marque », La revue des marques.2007. Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://la-revue-des-marques.fr/documents/gratuit/58/le-packaging-image-de-marque.php>
- [5] Ansm, « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication ». Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- [6] Begert Lucie, « Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients », 2018. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903/document>
- [7] V. Laure, *Ce que les vieilles boîtes de médicaments ont à nous dire*. [S.l.]: [s.n.], 2008.
- [8] Philippe Barat, « Conditionnement secondaire et rédaction de procédures dans un atelier de conditionnement », Université de Limoges, 1991. [En ligne]. Disponible sur: [file:///Users/marine/Downloads/P1991330%20\(1\).pdf](file:///Users/marine/Downloads/P1991330%20(1).pdf)
- [9] P. Poitou, « Les missions du conditionnement en terme de sécurité et de bon usage du médicament », 2003. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/87780/les-missions-du-conditionnement-en-terme-de-securite>
- [10] E. Charlotte, « Promotion des médicaments OTC auprès du public et ses limites », 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://nantilus.univ-nantes.fr/vufind/Record/PPN256060681>
- [11] « Article R5121-138 - Code de la santé publique - Légifrance ». 1 janvier 2022. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044944581
- [12] « Article R5121-139 - Code de la santé publique - Légifrance ». 17 avril 2017. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034432960

- [13] « Notice des médicaments ou produits soumis à autorisation (Articles R5143-4 à R5143-5) - Légifrance ». Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006187373/2000-12-24>
- [14] Afmps, « Directive : étiquetage des médicaments ». 2023. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/POST/MAH/95-fr-etiquetage_de_medicaments.pdf
- [15] Parlement européen, « Directive 2011/62/UE du Parlement Européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés. » 6 août 2011. Consulté le: 29 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:174:0074:0087:fr:PDF>
- [16] RAYMOND Jean-Baptiste, « LA SERIALISATION PHARMACEUTIQUE : ETAT DES LIEUX ET MISE EN APPLICATION AU SEIN DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES », 1993. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: [file:///Users/marine/Downloads/THph_2017_RAYMOND_Jean-Baptiste%20\(1\).pdf](file:///Users/marine/Downloads/THph_2017_RAYMOND_Jean-Baptiste%20(1).pdf)
- [17] Arielle Be Ekedî Ngando, « La sérialisation : contexte et enjeux pour le laboratoire pharmaceutique exploitant », 2018. Consulté le: 28 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01849798/document>
- [18] DAIANE LOEFFLER, « Les principaux défis de la gestion des fournisseurs pour l'industrie pharmaceutique - », *SoftExpert Excellence Blog*, 26 juin 2023. <https://blog.softexpert.com/gestao-de-fornecedores-para-a-industria-farmaceutica/> (consulté le 29 août 2023).
- [19] Anne Marchesseau, « Mise en place d'une évaluation des fournisseurs au sein d'un site exploitant », 2016. Consulté le: 29 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01325046/document>
- [20] La rédaction JDN, « BAT (Bon à tirer) : définition, traduction et synonymes », 5 février 2019. Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.journaldunet.fr/business/dictionnaire-du-marketing/1198061-bat-bon-a-tirer-definition-traduction-et-synonymes/>
- [21] E. Lamiab, « Qu'est-ce qu'un BAT (Bon à Tirer) et quel est son rôle ? | AntheDesign », *Agence web, création et refonte de site internet, référencement*, 28 janvier 2018. Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anthedesign.fr/print-2/bat-bon-a-tirer/>
- [22] Composit, « Agence Compos'it - Qu'est-ce qu'un BAT ou "bon à tirer" ? », *Compos'it*, 23 août 2021. Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.compos-it.fr/blog-definition-bat/>

- [23] T. Segeon, « Le conditionnement des formes sèches et son dossier de lot: exemple des comprimés et des gélules », other, UHP - Université Henri Poincaré, 2005. Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734463>
- [24] Ansm, « CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION BPF », Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/partie_i-chapitre_4frdef.pdf
- [25] Feroyard Aurelie, « constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament a usage humain et ses différentes procedures d'enregistrement en europe », 2014. Consulté le: 30 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document>
- [26] J.-H. Trouvin, « L'évolution de l'expertise sur le médicament », *Trib. Santé*, vol. 27, n° 2, p. 61-78, 2010, doi: 10.3917/seve.027.0061.
- [27] « Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) ». Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;jsessionid=A5739BDCA1EB60611C62D5B5C7E09711?sequence=1
- [28] « Bonnes pratiques de fabrication », *Wikipédia*. 8 juin 2023. Consulté le: 23 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bonnes_pratiques_de_fabrication&oldid=205009655
- [29] *Code de la santé publique*. Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://codes.droit.org/PDF/Code%20de%20la%20sant%C3%A9%20publique.pdf>
- [30] M. de la S. et de la Prévention et M. de la S. et de la Prévention, « Etiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) », *Ministère de la Santé et de la Prévention*, 4 septembre 2023. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique> (consulté le 4 septembre 2023).
- [31] « L'ANSM publie ses recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide », *ANSM*. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-ses-recommandations-sur-letiquetage-des-conditionnements-des-medicaments-sous-forme-orale-solide> (consulté le 1 septembre 2023).
- [32] « Site ansm », *ANSM*. <https://ansm.sante.fr/> (consulté le 1 septembre 2023).
- [33] Commission regulation, « Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures ». 24 novembre 2008.
- [34] « Evidence. Vous aveugle, quand elle ne crève pas les yeux. Gustave Flaubert ». 1880 1821.

- [35] « Notice patient - TOT'HEMA, solution buvable en ampoule - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=65161713> (consulté le 31 août 2023).
- [36] « TOT'HEMA - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tot-hema-10474.html> (consulté le 31 août 2023).
- [37] modor intelligence, « Taille du marché des emballages pharmaceutiques, valeur, rapport 2022-27 », 2022. Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/pharmaceutical-packaging-market-industry>

Résumé et mots clés

Le conditionnement pharmaceutique est indissociable du médicament, en effet, c'est lui qui lui confère sa protection, contre les influences extérieures telles que l'air, la vapeur d'eau, les micro-organismes et d'autres contaminants. Du point de vu logistique, l'emballage est un moyen de protéger les produits de la détérioration pendant le stockage, le transport à destination du client et la réception par ce dernier. De plus, la manipulation et l'entreposage sont facilités puisque le produit est standardisé.

Lorsque le conditionnement est modifié, un fabricant de produits pharmaceutiques pense en premier lieu à l'enregistrement, à savoir le processus d'acquisition de l'autorisation de mise sur le marché d'un produit. Ceci constitue un défi en soi, mais il faut également avoir conscience d'autres difficultés moins évidentes. Le processus de changement de packaging des médicaments implique de nombreux acteurs, contraintes et coûts.

Il est soumis à la stricte réglementation des produits pharmaceutiques, tel que les Bonnes Pratiques de Fabrication et autres référentiels. L'ensemble de la chaine de distribution est impacté, la nécessité d'ajuster finement le processus est indispensable afin de s'affranchir de coûts superflus de stockage, fabrication, personnel, destruction, etc.

Mots clefs : Article de Conditionnement, Packaging, Médicament, Bon à Tirer, Variations Réglementaires, Production Pharmaceutique.

Serment de galien

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Annexes

Annexe 1 : BAT complet n°532864-02-18 étui TOT'HEMA

 CLIENT : INNOTHERA PRODUIT : TOT'HEMA x20 Serbie N° code produit : 532864-02-18 Carton : 325g CARTONEX Adresse Cx : 1 5752 68 COULEURS : ☒ ENCOUPURE ☒ NOIR ☒ PMS 300 + 10x T1 (N2) (B100446)	DATE : 07/03/2018 OPERATEUR : Sylvie DELORME VALIDE PAR : Jacques CHAUVENET N° T1-CHU/EAU	EPREUVE N°1 BON A TIRER Validation client : BEAUCHA MP Dominique
---	--	---

Format 49L : 121,0x41,5x166,8mm

Braille T1(N2)/B100446

tot'hema



tot'hema®
50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,70 mg/10 mL
gvožde(II)-glukonat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

ATC: B03AE10

tot'hema®
50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,70 mg/10 mL
gvožde(II)-glukonat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

ORALNI RASTVOR

50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,70 mg/10 mL
gvožde(II)-glukonat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

Nosioc dozvođe: Predstavništvo Laboratoire Innotech International Beograd
Milenija Popovika 5 v. Beograd • Novi Beograd

Lek je namenjen za odrasle, decu i odojčad iznad jednog meseca starosti.
Čuvati van domašaja dece!
Pre upotrebe pažljivo pročitati uputstvo!
Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju!
Čuvati na temperaturi do 25°C.
Neopotrešeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.
Broj i datum rešenja: 515-01-7164-12-001 od 12,06,2013.

3 400970 000999

tot'hema®
50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,70 mg/10 mL
gvožde(II)-glukonat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

ORALNI RASTVOR

Jedna ampula sa 10mL oralnog rastvora sadrži:
Gvožde(II)-glukonat (izraženo na gvožđe).....50mg
Mangan-glukonat (izraženo na mangan).....1,33mg
Bakar-glukonat (izraženo na bakar).....0,7mg

20 ampula po 10mL

Pomoćne supstance: glukoza, tešina; saharoza; etanol.

Oralna upotreba.

Samo na recept

Annexe 2 : Textes sources pour la création d'un conditionnement primaire :

PHLEBODIA® 600 mg, comprimé pelliculé
diosmine
PHLEBODIA® 600mg, film-coated tablet
diosmin
Laboratoires INNOTHERA

LOT/BATCH
FAB/MFG
EXP

Annexe 3 : Textes sources pour la création d'un étui :

FACE 1

Sympathy®

20mg/75mg/124,35mg film-coated tablets

Eschscholziae californicae folium cum flores extractum siccum/
Crataegi folium cum flores extractum siccum/Magnesium oxide

40 film-coated tablets

FACE 2

Симпатил

20 mg/75 mg/124,35 mg филмирани таблетки

Сух екстракт от листа и цвят на Калифорнийска ешхолция/
Сух екстракт от листа и цвят на Глог/Магнезиев оксид

40 филмирани таблетки

FACE 3

Всяка таблетка съдържа: Сух екстракт от листа и цвят на Калифорнийска ешхолция - 20 mg / Сух екстракт от листа и цвят на Глог - 75 mg / Магнезиев оксид 124,35 mg (еквивалентен на 75 mg магнезий). **Помощни вещества:** азорубин (E122) и други. **Показания:** за симптоматично лечение на повишена нервна възбуда при възрастни; при леки нарушения на съня; при нарушения, дължащи се на повишена сърдечна възбудимост при възрастни със здраво сърце. Преди употреба прочетете листовката. **Перорално приложение.**

Composition of one tablet: Eschscholziae californicae folium cum flores extractum siccum - 20mg / Crataegi folium cum flores extractum siccum - 75mg / Magnesium oxide, heavy - 124,35mg equivalent to 75mg elemental magnesium. Excipient which must be well-known for a safe use by some patients: azorubin (E122). **Therapeutic indications:** for symptomatic treatment of increased nervousness in adults, minor sleep disorders, disorders caused by increased excitation in adults with healthy heart. Read the package insert carefully before use. **Oral use.**

FACE 4

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
Да се съхранява под 25°C.

Лекарственият продукт се отпуска без лекарско предписание.

Регистрационен № 20040274

Притежател на разрешението за употреба:
LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22 Avenue Aristide Briand, 94110 ARCUEIL, Франция

Keep away from children.
Store at temperature below 25°C.
Without medical prescription.

FACE 5

LOT
ПАРТ.№

MFG

ПРОИЗВ.:

EXP
ГОДЕН ДО:

FACE 6

Симпатил

40 филмирани таблетки

Сух екстракт от листа и цвят на Калифорнийска ешхолция/
Сух екстракт от листа и цвят на Глог/ Магнезиев оксид

Annexe 4 : BAT complet n°533226-12-18 étui TOT'HEMA

 CARTONEX COULEURS : ● DÉCOUPE + 5mm T1(N2) 00445 + Réserve de vernis V3/PV01953	CLIENT : INNOTHERA PRODUIT : TOTHEMA x20 Serbie N° code produit : 533226-12-18 Carton : 325g Adresse Cx : I 5752 82	DATE : 17/04/2019 OPERATEUR : Sylvie DELORME VALIDE PAR : Jacqueline CHAUVEAU N° THOUSEAU	EPREUVE N°1 BON A TIRER Validation client : Dominique BEAUCHAMP Signature numérique de Dominique BEAUCHAMP DN : cn=Dominique BEAUCHAMP, o=INNOTHERA CHOIZY, ou=Centre de Qualité, email=d.dominique@innothera.com, serial=1 Date : 2019.04.25 13:00:18 +0200	Braille T1(N2) / B100446 tot'hema
	Les documents à l'usage des clients de lecture des codes et de positionnement des couleurs sont fournis en français. Les couleurs sont fournies en français. Les couleurs sont fournies en français.			

Format étui : 121,5x41,5x166,8mm

ATC: B03AE10

tot'hema®

50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,70 mg/10 mL

gvožđe(II)-glukonat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

ORALNI RASTVOR

Reserve de vernis
V3/PV01953

Nosilec dozvole: PREDSTAVNIŠTVO LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL BEOGRAD
Milenija Popovića 5 v, Beograd • Novi Beograd

3 400970 000999

Lek je namenjen za odrasle, decu i odojčad iznad jednog meseca starosti.
 Čuvati lek van vidokruha i domašaja dece.
 Pre primene leka pročitati priloženo Uputstvo za lek.
 Lek se izdaje uz lekarski recept.
 Čuvati na temperaturi do 25 °C.
 Broj i datum dozvole: 515-01-05137-17-001 od 18.12.2018.

tot'hema®

50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,70 mg/10 mL

gvožđe(II)-glukonat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

ORALNI RASTVOR

Jedna ampula sa 10 mL oralnog rastvora sadrži:

gvožđe(II)-glukonat (izraženo na gvožđe)	50 mg
mangan-glukonat (izraženo na mangan)	1,33 mg
bakar-glukonat (izraženo na bakar)	0,7 mg

20 ampula

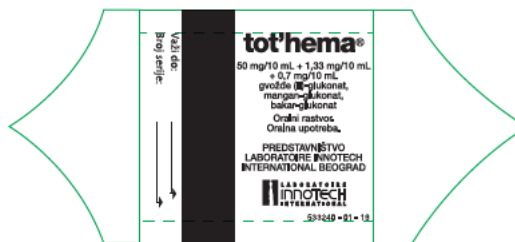
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: glukoza, tečna; saharoza; etanol.
 Oralna upotreba.

Annexe 5 : EHD complet n°533240-01-19 ampoule TOT'HEMA

LAMRI
Jennifer

Signature numérique
de LAMRI Jennifer
Date : 2019.03.04
17:47:34 +01'00'

LABORATOIRE innotech INTERNATIONAL		AMP-TOTHEMA-49,5x49,5-E du 30 mai 2018	
		Ampoule TOTHEMA Serbie - Montenegro	533240-01-19 VERSION 1 EHD 1 DATE : 14/02/2019
Intervenant Studio : Marc Penne	Format : NA Grammage : NA	Nature de la Modification : Renouvellement	
Gestionnaire BAT Chouzy : Odile Bouchère Tel : 02 54 51 22 23	COULEURS ☐ Blanc		Ref : NA Code Lætus : NA Taille mini Police utilisée : 6 points

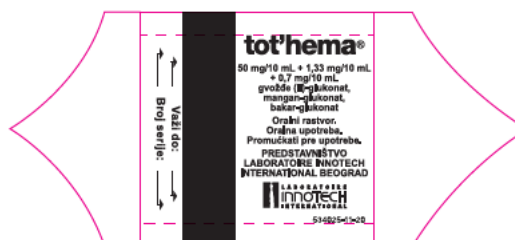


Sur le transparent BAT
imprimeur, la longueur
du bandeau peut être
allongée à 52 mm par le
fournisseur

Annexe 6 : EHD complet n°534025-11-20 ampoule TOT'HEMA

LABORATOIRE innotech INTERNATIONAL		AMP-TOTHEMA-49,5x49,5-F du 20 octobre 2021	
		Ampoule TOTHEMA RS/ME 11-20 (SERBIE, MONTENEGRO)	534025-11-20 VERSION 1 EHD 1 DATE : 10/08/2022
Intervenant Studio : Sébastien Anglement	Format : NA Grammage : NA	Nature de la Modification : Variations «shake before use», conditions conservation 30°C, posologie	
Gestionnaire BAT Chouzy : Maxime Guillou Tel : 02 34 35 80 60	COULEURS ☐ Blanc		Ref : NA Code Lætus : NA Taille mini Police utilisée : 6 points

Renan COULON le 02/09/2022



Sur le transparent BAT
imprimeur, la longueur du
bandeau peut être allongée
à 52 mm par le fournisseur

Annexe 7 : EHD complet n°533324-05-19 étui TOT'HEMA

Approved
Branka Jelenkovic 06.10.2022
eCTD 0001- 0002-0009

Renan COULON
le 10/10/2022

LABORATOIRE innotech INTERNATIONAL	ETUI-TOTHEMA-121,5x41,5x168,8-H du 22 février 2022		
	ETUI TOTHEMA 20 ampoules - 20AMP RS/NE 05-19 (Serbie, Montenegro)	533324-05-19 VERSION 1	Ancien code Article : 533226-12-18
Intervenant Studio : Sébastien Angement	Format : 121,5x41,5x168,8 mm Grammage : 325g/m ²	EHD 2 DATE: 21 septembre 2022	Nature de la Modification : Variations shake before use, conditions conservation : 30°C, posologie
Gestionnaire BAT Choisy : Maxime Guérou Tél : 02 54 51 22 00	COULEURS PMS Process Black Découpe PMS 200 - Broché PMS Reflex Blue Réserve de vernis		
			Ref : IKA Code Lattus : IKA Taille mini Police utilisée : 8 points

Information destinée uniquement à Innotech.
Pour le fournisseur, ne pas utiliser cette information
pour archiver un BAT, se référer aux indications fournies
par le Gestionnaire BAT dans le mail de demande de
création du nouveau BAT.

Plan 5752 T1 (N2)
Texte braille : tot'hema



Annexe 8 : IC n°102057 médicament TOT'HEMA

Instruction de conditionnement			
102057	- 55	TOT'HEMA 20AMP RS/ME VTE 11-20	TOTHEMA

PEREMPTION



MARQUAGES

AMPOULE : mentions légales par jet d'encre



LOT

--	--	--	--	--	--	--	--

EXP

		/					
--	--	---	--	--	--	--	--

ETUI : mentions légales par jet d'encre



LOT

--	--	--	--	--	--	--	--

EXP

		/					
--	--	---	--	--	--	--	--

CAISSE AMERICAINE : rangement automatique

24 boîtes / carton

Emis par : Frédérique Durand

Le : cf process Ennov 3000/18

Vérfié par / Le

cf process Ennov 3000/18

Approuvé par / Le

cf process Ennov 3000/18

le 02/09/2022

RECTO

VERSO