



HAL
open science

Le transport des produits de santé : exigences actuelles et enjeux de l'implémentation du transport en température dirigée pour un site exploitant

Céline Gautier

► To cite this version:

Céline Gautier. Le transport des produits de santé : exigences actuelles et enjeux de l'implémentation du transport en température dirigée pour un site exploitant. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03533973

HAL Id: dumas-03533973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03533973v1>

Submitted on 19 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**LE TRANSPORT DES PRODUITS DE SANTÉ : EXIGENCES
ACTUELLES ET ENJEUX DE L'IMPLÉMENTATION DU TRANSPORT
EN TEMPÉRATURE DIRIGÉE POUR UN SITE EXPLOITANT**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par Mme Céline GAUTIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 11/01/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Présidente du jury :

Mme Annabelle GÈZE

Membres :

Mme Elisabeth VERCAMBRE (directrice de thèse)

Mme Martine DELÉTRAZ DELPORTE

M. Denis WOUESSIDJEWÉ

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
 Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
 Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équival.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équív.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier ma Directrice de thèse, Madame Elisabeth VERCAMBRE, qui m'a fait confiance tant dans le cadre professionnel que durant ce long travail de thèse. Son soutien, et sa disponibilité ont été sans faille. Elisabeth, merci pour le temps passé à me conseiller durant la rédaction de ma thèse, je t'en serai toujours très reconnaissante !

Je tiens à remercier Madame Annabelle GEZE, pour avoir accepté de m'encadrer en tant que tutrice universitaire et d'être ma présidente du jury. Votre aide m'a été précieuse pour répondre à mes nombreuses sollicitations et interrogations.

Je tiens également à remercier les professeurs Madame Martine DELETRAZ DELPORTE et Monsieur Denis WOUESSIDJEWÉ d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je tiens à remercier Monsieur Géraud PAPON, ainsi que les entreprises de transport ayant pris le temps de répondre à mes questions.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue durant ces longues années d'études, et cet aboutissement qu'est la thèse d'exercice.

A Cédric, qui a toujours cru en moi, et qui m'a donné de la force tout au long de ce travail de thèse. Merci pour tout !

A Pauline, qui m'a donné un coup de boost et de motivation pour me lancer dans ce travail de thèse.

A Tissar, qui a toujours été présente pour apporter son aide et ses encouragements.

A mes amis, merci pour votre soutien.

Avant-propos

La méthodologie utilisée dans le cadre de cette thèse d'exercice est basée sur une stratégie d'audit qui permet d'évaluer par thématique la conformité d'un prestataire, d'un transporteur, avec les attendus du laboratoire pharmaceutique au regard des produits qu'il va lui confier.

Cette stratégie se traduit par plusieurs chapitres :

- Définition des acteurs et des responsabilités
- Système de management de la qualité
- Système de management des fournisseurs et sous-traitance
- Contrôles de la documentation et enregistrements
- Gestion du risque
- Personnel et formations
- Site, installations et équipements (qualification, maintenance, calibration)
- Stockage et distribution
- Gestion réglementaire pendant le cycle de vie des produits
- Gestion de la sécurité, qualité produit et pharmacovigilance

Différents experts ont ainsi été interviewés, les questions ayant été reformulées pour correspondre à un travail de thèse d'exercice.

De plus, certaines questions ont été formulées en se basant sur les cahiers des charges annexés aux contrats juridiques, documents indispensables entre le laboratoire pharmaceutique Exploitant et un prestataire de transport.

Table des matières

Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Liste des abreviations.....	12
Glossaire	13
Introduction	16
Partie 1 : Le transport des produits de sante : exigences actuelles pour un site exploitant.....	18
1.1 LES PRODUITS DE SANTE	18
1.1.1 Définition.....	18
1.1.2 Statuts réglementaires.....	20
1.1.2.1 Les médicaments.....	20
1.1.2.2 Les compléments alimentaires.....	22
1.1.2.3 Les cosmétiques.....	23
1.1.2.4 Les dispositifs médicaux.....	24
1.2 LE TRANSPORT DES PRODUITS DE SANTE POUR UN SITE EXPLOITANT	26
1.2.1 Site Exploitant : définition, activités et responsabilités.....	26
1.2.2 Le transport : une activité à part entière	27
1.2.2.1 Définition.....	27
1.2.2.2 Les types de transport.....	28
1.2.2.3 La distribution des produits de santé dans leur cycle de vie.....	29
1.2.3 Le transport : multiples acteurs et rôles	34
1.2.3.1 Le site exploitant.....	34
1.2.3.2 Le transporteur sous-traitant.....	38
1.2.4 Les exigences réglementaires.....	41
1.2.4.1 Exigences relatives aux produits de santé	42
1.2.4.2 Exigences relatives au transporteur.....	43
Partie 2 : Les enjeux de l'implémentation du transport en temperature dirigee pour un site exploitant	46
2.1 IMPLEMENTATION DU TRANSPORT EN TEMPERATURE DIRIGEE	46
2.1.1 Définition.....	46
2.1.2 Les produits transportables.....	46
2.1.3 Notion de zones climatiques.....	47
2.1.4 Les outils et équipements nécessaires.....	49
2.1.5 Nouvelles exigences.....	57
2.1.6 Flux des produits de santé transportés sous température dirigée.....	60
2.2 LES ENJEUX POUR UN SITE EXPLOITANT	64
2.2.1 Enjeux pharmaceutiques et juridiques au regard du Code de la Santé Publique.....	64
2.2.2 Enjeu Qualité	67

2.2.3 Autres enjeux.....	71
2.2.3.1 Enjeu juridique (hors responsabilité pharmaceutique).....	71
2.2.3.2 Enjeu financier.....	74
2.2.3.3 Enjeu écologique.....	75
Conclusion.....	76
Bibliographie.....	79

Liste des tableaux

Tableau 1: Différentes catégories de dispositifs médicaux associées au potentiel risque pour le patient.	25
Tableau 2 : Représentation des différentes prestations en fonction de la classe du prestataire logistique.....	39
Tableau 3 : Numérotation des différentes zones climatiques en fonction des caractéristiques du climat.	48

Liste des figures

Figure 1: Représentation des principaux produits appartenant aux produits de santé (8).	19
Figure 2 : Schématisation du circuit de distribution des produits de santé par un fabricant.....	32
Figure 3 : Schématisation du circuit de distribution des produits de santé par un exploitant.....	32
Figure 4 : Schématisation du circuit de distribution des produits de santé par un exploitant intégrant la notion de transport primaire et secondaire.....	33
Figure 5 : Schéma représentant les différentes interactions entre les Services et Départements du site exploitant intervenant dans le transport des produits de santé.	38
Figure 6 : Exemples de véhicules utilisés dans le transport en température dirigée (51).	50
Figure 7 : Exemple d'un contenant « actif » (52).	51
Figure 8 : Photographie de plaques eutectiques (52).	52
Figure 9 : Exemple de contenant « passif » (52).....	52
Figure 10 : Exemple de contenant « semi-actif » (52).....	53
Figure 11 : Photo d'illustration d'un enregistreur de température.	54
Figure 12 : Exemple d'un graphique représentant des données de température pour un transport en température dirigée en +2°C/+8°C.....	54
Figure 13 : Exemple d'un graphique représentant des données de température pour un transport en température dirigée en +15°C/+25°C.....	55

Figure 14 : Exemple pour illustration d'un indicateur chimique WarmMark® déclenché (à droite) et non déclenché (à gauche) (55).....	56
Figure 15 : Exemple pour illustration d'un indicateur chimique ColdMark® déclenché (en dessous) et non déclenché (au-dessus) (55).....	56
Figure 16 : Autocollant devant être apposé sur chaque véhicule de transport en température dirigée prouvant que l'agrément sanitaire a été obtenu par le transporteur (56).....	58
Figure 17 : Flux des produits de santé transportés par voie routière sous température dirigée.....	60
Figure 18 : Flux des produits de santé transportés par voie aérienne sous température dirigée.....	62
Figure 19 : Flux des produits de santé transportés par voie maritime sous température dirigée.....	63
Figure 20 : Arbre décisionnel pour la gestion des excursions de température (Transport primaire).....	69
Figure 21: Arbre décisionnel pour la gestion des excursions de température (Transport secondaire).....	70

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ATP : Accord sur le Transport des denrées Périssables

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CSP : Code de la Santé Publique

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

DROMCOM : Département Région d'outre-mer et Collectivité d'outre-mer

FCA : Free Carrier

FRC : engin frigorifique renforcé de classe C

HFC : hydrofluorocarbures

IATA : association du transport aérien international

ICH : International Council for Harmonisation

IR : engin Isotherme Renforcé

MKT : Mean Kinetic Temperature

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QAA : Quality Assurance Agreement

SRA : Structures de Regroupement à l'Achat

SRA-EP : Structures de Regroupement à l'Achat – Etablissement pharmaceutique

%HR : Pourcentage d'humidité relative

Glossaire

Centrale d'achat : d'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique on entend par Centrale d'achat Centrale d'achat pharmaceutique, l'entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou des structures mentionnées à l'article D. 5125-24-16, à l'achat et au stockage des médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine.

Dépositaire : d'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique on entend par Dépositaire, l'entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1 ; ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la Pharmacopée mentionnés au 2° de l'article L. 4211-1 ou de produits officinaux divisés mentionnés au 4° de l'article L. 5121-1, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Exploitant : d'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique on entend par Exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1.

Fabricant : d'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique on entend par Fabricant, l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 et au 4° de l'article L. 5121-1.

Grossiste-répartiteur : d'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique on entend par Grossiste-répartiteur, l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état. Cette entreprise peut également se livrer, d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou des structures mentionnées à l'article D. 5125-24-1, à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Hub : plateforme logistique regroupant l'ensemble des activités liées au transport, au tri, à l'expédition et à la distribution de marchandises au niveau national et international. Cette plateforme est idéalement située proche des grandes villes, ports ou aéroports pour faciliter la chaîne d'approvisionnement des marchandises.

MKT : « *Mean Kinetic Temperature* » est la température cinétique moyenne qui exprime d'une manière simplifiée l'effet global des fluctuations de température pendant le stockage ou le transit de denrées périssables.

Plaques eutectiques : plaques accumulant du " froid " restituable.

Introduction

La France fait partie des plus grands consommateurs de médicaments dans le monde, notamment d'antibiotiques et d'anxiolytiques (1,2). La consommation totale de médicaments a atteint 37,8 milliards d'euros en 2017 (2).

L'attention accordée par les Français à la santé et au bien-être ne cesse de croître et a explosé durant la crise sanitaire de la Covid-19. Selon Kantar Panel Healthcare & OTC, leader national des études consommateurs, 85% des Français privilégient un mode de vie sain et une alimentation saine mais n'en restent pas moins des consommateurs de produits de santé. En moyenne, chaque individu en aurait acheté 33 unités en 2020, ce qui représente 1 acte d'achat toutes les 5 semaines, soit aussi souvent que des achats de desserts surgelés ou de bonbons ou bien encore un peu plus de 3 produits de santé à chaque acte d'achat, soit plus que lors d'une session de courses de produits d'Hygiène Beauté (3).

Les produits de santé achetés ne sont pas forcément consommés immédiatement : près d'1/4 des achats l'ont été pour être utilisés plus tard, surtout lors des premières semaines de la crise sanitaire en mars 2020, où l'on a constaté une ruée des Français en pharmacie pour stocker des anti-douleurs notamment (3).

Face à cette importante consommation, les laboratoires pharmaceutiques doivent assurer la disponibilité et la qualité des produits mis sur le marché, à la fois par une production intensive mais également par un circuit d'approvisionnement rigoureux. Le cycle de vie d'un produit est entrecoupé de multiples étapes de transport. Lorsque celui-ci est réalisé dans de mauvaises conditions, comme par exemple à une température inappropriée pour la bonne conservation des produits, la qualité peut se retrouver altérée, au détriment de la sécurité et de la santé du patient. Pour encadrer cette étape critique de transport, un certain nombre de règles ont été mises en place par les autorités de santé. Celles-ci doivent être obligatoirement respectées par les laboratoires pharmaceutiques et leurs prestataires de transport. Des changements réglementaires récents ont mis l'accent sur la maîtrise du risque et notamment des températures pendant les phases de transport et stockage (4).

Face à ces exigences, et pour assurer la sécurité des patients, les laboratoires pharmaceutiques et les transporteurs se sont tournés vers différents outils, comme la mise en place du transport en température dirigée.

Dans un premier temps, les exigences actuelles concernant le transport des produits de santé pour un site exploitant vont être présentées. Seront ensuite abordés les enjeux de l'implémentation du transport en température dirigée.

Partie 1 : Le transport des produits de santé : exigences actuelles pour un site exploitant

1.1 Les produits de santé

1.1.1 Définition

« La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » est la définition de la santé telle que décrite par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (5).

Un produit de santé est un produit qui doit, par conséquent, contribuer à atteindre et/ou maintenir cet état de complet bien-être physique, mental et social.

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est l'acteur public qui permet, au nom de l'État, l'accès aux produits de santé destinés à l'Homme et qui assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie (6) .

Le champ des compétences de l'ANSM est défini par l'article L 5311-1 du Code de la Santé Publique (CSP). Ainsi, d'après le CSP : « L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques.

L'agence participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au courtage, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise

sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique» (7).

Un produit de santé peut, ainsi, être un produit à finalité sanitaire ou à finalité cosmétique.

Une liste non limitative des produits de santé est dressée par l'article L 5311-1 du CSP dans laquelle 17 catégories différentes de produits de santé sont recensées.

Ainsi, les médicaments, les produits contraceptifs et contraceptifs, les biomatériaux et les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits sanguins labiles, les produits cosmétiques et autres catégories citées dans le CSP sont des produits de santé.

Le terme « produits de santé » englobe donc tout un ensemble de produits différents.



Figure 1: Représentation des principaux produits appartenant aux produits de santé (8).

1.1.2 Statuts réglementaires

Les produits de santé n'ont pas tous les mêmes statuts réglementaires. En effet, un statut réglementaire est essentiellement déterminé par la fonction du produit, mais aussi par son site d'application, et ses revendications (8). Quatre principaux statuts réglementaires seront abordés ci-dessous.

1.1.2.1 Les médicaments

Selon l'article L.5111-1 du CSP, un médicament est défini par sa présentation, sa fonction et son mode d'action. Ainsi, « 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. » (9).

Le médicament contient une ou plusieurs substances actives, et des excipients qui peuvent être d'origine chimique de synthèse ou naturelle. La substance active permet une action curative ou préventive, et les excipients servent à faciliter l'utilisation du médicament sans effet curatif ou préventif.

Plusieurs catégories de médicaments existent. Deux principales catégories peuvent être distinguées : les spécialités pharmaceutiques et les préparations magistrales.

Les spécialités pharmaceutiques sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Il s'agit par exemple de médicament

princeps ou générique. Pour pouvoir être disponible sur le marché français et délivrée aux patients, la spécialité doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Selon l'article L.5121-1 du CSP, on entend par préparation magistrale, « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible » (10). On distingue les préparations hospitalières et officinales.

Une préparation hospitalière est tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur (PUI) dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (10).

Une préparation officinale, quant à elle, est tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (10).

Un médicament peut se présenter sous différentes formes pharmaceutiques (par exemple : comprimé, solution buvable, solution injectable) et est accompagné d'une notice d'utilisation (optionnelle pour les préparations magistrales) et d'un étiquetage spécifique afin de donner les informations nécessaires à leur utilisation et leur conservation dans les conditions les plus appropriées.

Le médicament est régi par une réglementation contraignante, encadrant et surveillant de manière stricte son circuit de fabrication et de mise à disposition auprès des professionnels de santé et des patients (11).

1.1.2.2 Les compléments alimentaires

Le complément alimentaire est un produit de santé à la frontière du médicament et de la denrée alimentaire.

D'après la Directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret n°2006-352 du 20 mars 2006, on entend par complément alimentaire « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (12).

Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché. Une déclaration auprès de la Direction de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) est à réaliser par l'industriel. La DGCCRF examine leur composition et réalise des contrôles au même titre que les autres catégories de denrées alimentaires.

Les compléments alimentaires sont soumis à l'ensemble des dispositions générales du droit alimentaire mais aussi aux règles spécifiques définies par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, transposée en droit français par le décret n°2006-352.

Les ingrédients autorisés dans les compléments alimentaires sont listés par le décret n°2006-352 : vitamines, minéraux, plantes, arômes ainsi que les doses journalières maximales.

Le complément alimentaire n'est pas un médicament, il ne peut donc, par définition, revendiquer aucun effet thérapeutique. Par ailleurs, les allégations nutritionnelles et de santé, susceptibles d'être indiquées sur les produits, sont strictement encadrées et ne sont autorisées que si elles figurent dans l'annexe du règlement (CE) n ° 1924/2006, modifié en dernier lieu par le règlement (UE) n ° 1047/2012 (13).

La conformité des compléments alimentaires mis sur le marché est sous la responsabilité de l'industriel. Il doit s'assurer que son produit suit les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur.

1.1.2.3 Les cosmétiques

D'après l'article L. 5131-1 du CSP, un produit cosmétique est défini comme « toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les

ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles. » (14).

La réglementation applicable aux produits cosmétiques est définie par le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques et au CSP en France. L'article R5131- 3 du CSP dresse les listes des ingrédients pouvant faire partie de la composition d'un produit cosmétique. L'industriel doit faire une déclaration préalable pour l'ouverture de son site, et déclarer une personne responsable qualifiée.

1.1.2.4 Les dispositifs médicaux

D'après l'article L5211-1 du CSP, on entend par dispositif médical « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur

bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs » (15).

Les dispositifs médicaux sont également régis par le règlement (UE) 2017/745, dont la date de mise en place effective a été le 26 Mai 2021.

Les dispositifs médicaux sont classés en quatre catégories, en fonction de leur risque potentiel pour la santé.

Tableau 1: Différentes catégories de dispositifs médicaux associées au potentiel risque pour le patient.

Classe	Risque	Exemples de produits concernés
I	Faible	lunettes correctrices les véhicules pour personnes handicapées les béquilles
IIa	Potentiel modéré/mesuré	lentilles de contact les appareils d'échographie les couronnes dentaires
IIb	Potentiel élevé/important	préservatifs les produits de désinfection des lentilles
III	Élevé	les implants mammaires les stents les prothèses de hanche

Les règles d'évaluation et de contrôle spécifiques sont adaptées à chaque catégorie.

Le fabricant est responsable de la classification d'un dispositif médical. Pour ce faire, il s'appuie sur des règles de classification établies par l'annexe VIII de règlement (UE) 2017/745, en fonction de la finalité médicale que ce dernier revendique pour son produit.

1.2 Le transport des produits de santé pour un site Exploitant

1.2.1 Site Exploitant : définition, activités et responsabilités

D'après l'article R. 5124 -2 du CSP, un site exploitant est « l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousse et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit » (16).

A l'instar d'un site fabricant, un site exploitant doit obtenir une autorisation d'ouverture par les autorités compétentes françaises avant que celui-ci ne commence ses opérations spécifiques.

En France, la responsabilité pharmaceutique du site exploitant est assurée par un Pharmacien Responsable, un Pharmacien délégué ou un Pharmacien Responsable Intérimaire le cas échéant (17).

1.2.2 Le transport : une activité à part entière

Comme indiqué dans l'article R5124-36 du CSP, le Pharmacien Responsable doit veiller à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles (17).

Ainsi, le transport fait donc partie intégrante des activités d'un site exploitant, et est une activité clé dans la sécurité des produits de santé et par conséquent pour la santé des patients.

1.2.2.1 Définition

Le transport est défini comme l'action ou manière de transporter, de porter d'un lieu dans un autre (18).

Ainsi, le transport du médicament à usage humain ou vétérinaire et de tout autre produit de santé sous responsabilité pharmaceutique est défini par : l'action d'acheminer ces produits d'un lieu à un autre, en propre ou par un tiers, d'un établissement pharmaceutique à un autre établissement pharmaceutique ou à un destinataire autorisé (19).

1.2.2.2 Les types de transport

A l'heure actuelle, plusieurs modes de transport existent pour le transport de produits de santé en France, DROM-COM inclus : transport routier, maritime ou encore aérien.

Le transport terrestre est assuré par camion. Il s'agit du moyen de transport le plus direct avec des délais de transit courts. Ce mode de transport permet d'être « *Door-to-door* », ce qui signifie que la livraison arrive à l'adresse du destinataire. La réglementation encadrant le transport routier est stricte, à la fois dans le contrôle des conducteurs de camions mais aussi dans celui des produits transportés. L'attractivité du transport terrestre est impactée par le coût des carburants et est ainsi plus vulnérable face aux autres modes de transport existants (20).

Le transport maritime est quant à lui adapté au transport de gros volumes. Il permet le transit des produits sur de moyennes ou longues distances avec un temps de transit de 40 à 50 jours en moyenne. Le coût d'expédition d'une marchandise par bateau est généralement plus compétitif que par voie aérienne, ou terrestre. Les produits sont transportés dans des conteneurs, de manière hermétique et sécurisée. De plus, le transport maritime émet 5 fois moins de CO₂ que le transport routier et 13 fois moins que le transport aérien (21).

Le transport aérien de fret consiste à acheminer des produits de santé par avion. Des conventions internationales et des accords IATA (association du transport aérien international) encadrent ce type de transport. Même s'il est plus

coûteux, ce mode de transport permet les acheminements nécessitant des délais de livraison courts traversant de longues distances. Ainsi, le transport aérien est favorisé dans le cas de transports urgents, évitant les ruptures de chaînes logistiques. Les produits sont transportés dans des conteneurs et des palettes standardisées spécialement conçues pour des raisons de sécurité et pour faciliter les opérations de chargements/déchargements. Ce mode de transport est par conséquent adapté aux produits fragiles, à forte valeur économique, et à durée de vie limitée (22).

Enfin, un mode de transport supplémentaire tel que le transport ferroviaire pourrait être étudié. Ce mode de transport est particulièrement efficace que ce soit en terme de coût environnemental, de volume de transport ou de rapidité. Il est adapté aux transports longs et est plus sûr car souffre de moins d'accidents que les autres modes de transport (23).

1.2.2.3 La distribution des produits de santé dans leur cycle de vie

En France, il existe près de 950 établissements pharmaceutiques qui peuvent approvisionner en produits de santé les pharmacies de ville, et les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et médico-sociaux (24). Lors des approvisionnements, le transport est l'étape la plus critique, pouvant, pour la majorité des cas, faire intervenir plusieurs acteurs, et se renouveler entre chacun des acteurs.

La distribution des produits de santé peut être scindée en deux : la distribution en gros, et la distribution de détail.

Selon la directive 2001/83/CE, on entend par distribution en gros des médicaments « toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées, en amont, avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou, en aval, avec des pharmacies d'officine, des pharmacies à usage intérieur ou des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public dans l'Etat membre concerné» (25).

Les acteurs intervenant dans la distribution en gros de produits de santé sont les suivants : les fabricants, les Exploitants, les dépositaires, les hubs, les grossistes-répartiteurs, et les centrales d'achats pharmaceutiques.

Les fabricants et Exploitants peuvent vendre leurs produits de santé directement aux officines, pharmacies à usage intérieur et parapharmacies ou bien les vendre aux grossistes-répartiteurs. Les sites exploitants, comme les sites fabricants, peuvent faire appel à un site de stockage, qui s'ajoute dans le circuit de distribution.

Les dépositaires et les hubs, quant à eux, agissent pour le compte des fabricants et Exploitants et assurent la logistique de distribution en gros des produits de santé.

Les grossistes-répartiteurs achètent aux fabricants et Exploitants les produits de santé pour les revendre majoritairement aux officines (24).

Et enfin, les centrales d'achats pharmaceutiques sont des Structures de Regroupement à l'Achat (SRA) devenues Établissement Pharmaceutique (SRA-EP).

Il s'agit de regroupements de pharmaciens d'officine au sein d'une structure dotée d'une personnalité morale (société, groupement d'intérêt économique, association) dans le but de procéder à l'achat de médicaments non remboursables pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine adhérents (26).

Tous ces établissements pharmaceutiques doivent obtenir au préalable une autorisation d'ouverture de la part de l'ANSM.

La distribution de détail est ensuite assurée par les pharmacies de ville, les pharmacies à usage intérieur et les parapharmacies, qui réalisent leurs achats de produits de santé auprès des acteurs de la distribution en gros. Les produits de santé sont ensuite distribués auprès des patients.

Durant tout le cycle de vie des produits de santé, l'étape de transport, représentée par les flèches en Figures 2 et 3, intervient à de multiples reprises.

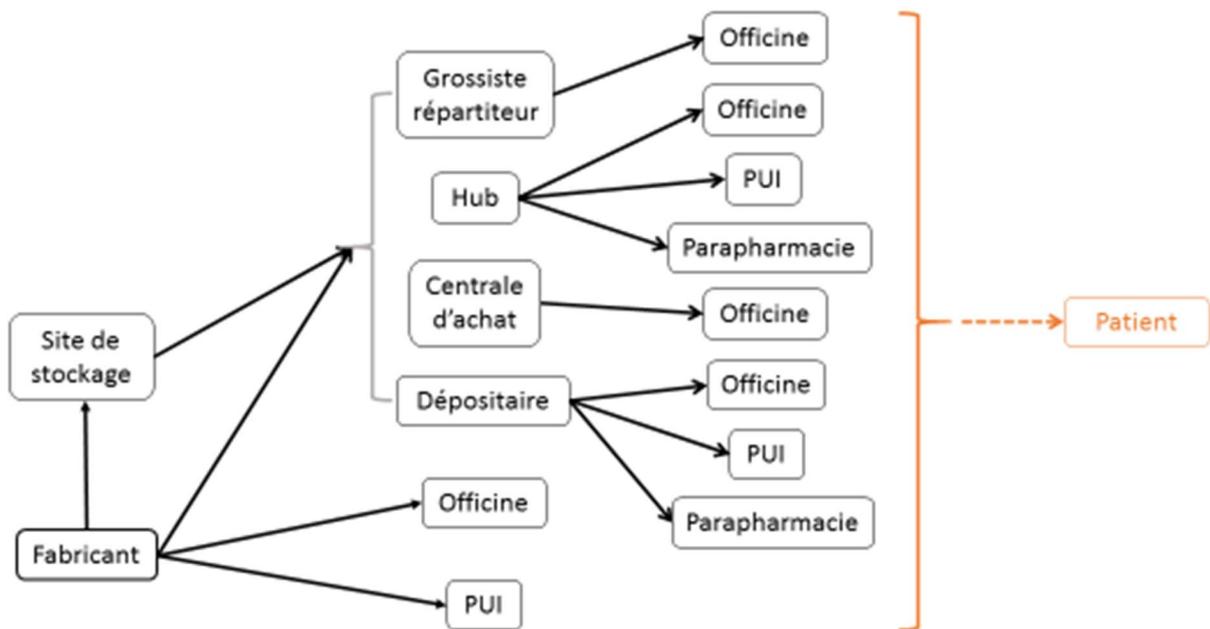


Figure 2 : Schématisation du circuit de distribution des produits de santé par un fabricant.

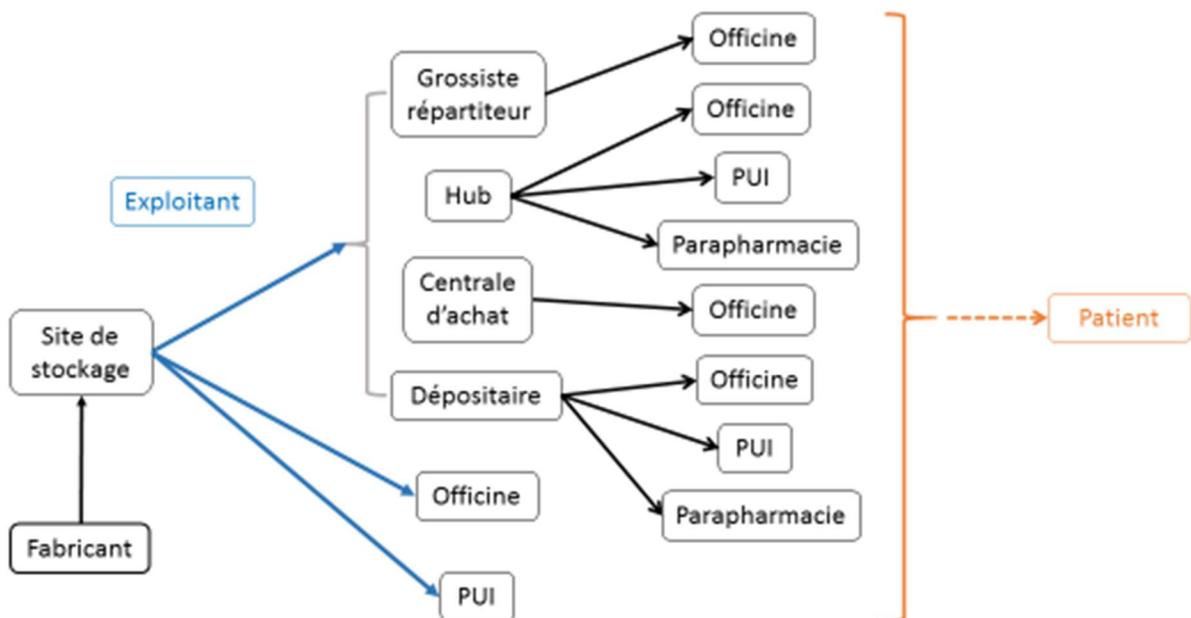


Figure 3 : Schématisation du circuit de distribution des produits de santé par un exploitant.

A chaque étape de transport, la vulnérabilité des produits est maximale. Ainsi, les responsabilités de chaque acteur doivent être définies en amont.

Afin de répartir les responsabilités, deux types de transport peuvent être identifiés (Figure 4) : le transport dit « primaire » et le transport dit « secondaire ». Le transport primaire est l'étape de transport des produits du site fabricant jusqu'au site de stockage. Le transport secondaire, quant à lui, englobe les étapes de transport du site de stockage jusqu'au client final du laboratoire.

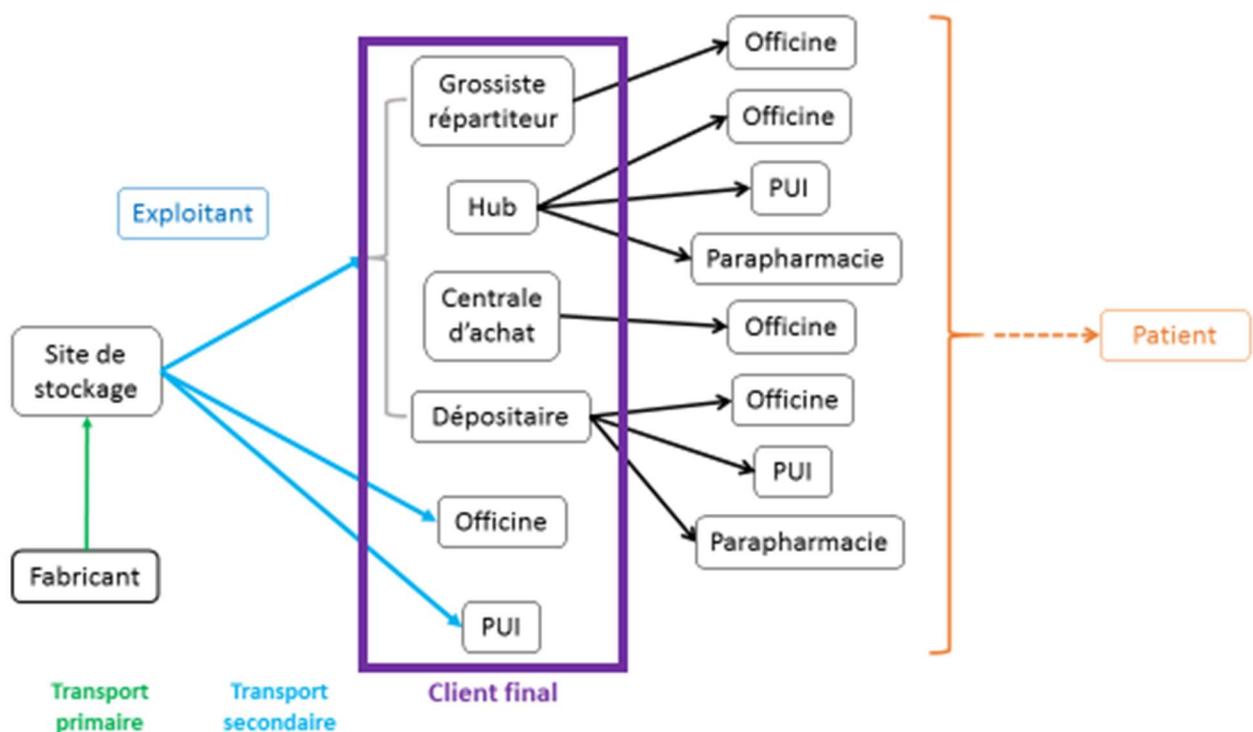


Figure 4 : Schématisation du circuit de distribution des produits de santé par un exploitant intégrant la notion de transport primaire et secondaire.

Le transport primaire est sous la responsabilité du site fabricant. Le transport secondaire est sous la responsabilité du site exploitant.

1.2.3 Le transport : multiples acteurs et rôles

L'acheminement des produits de santé, peut être réalisé en propre, ou bien sous-traité. Cette partie va aborder le transport par sous-traitance : voie privilégiée par les sites exploitants.

1.2.3.1 Le site exploitant

Le site exploitant est responsable, via le Pharmacien Responsable ou Pharmacien Responsable intérimaire, du transport des produits de santé.

Il assure le rôle de donneur d'ordre, c'est-à-dire qu'il doit préciser dans un cahier des charges les conditions dans lesquelles les produits de santé doivent être transportés et stockés, même de façon temporaire (27).

Sous cette casquette de donneur d'ordre se cachent en fait plusieurs Départements et Services.

Tout d'abord le Service des Achats. D'une manière générale, ce Service a pour mission de connaître le marché : état des lieux des offres dans son domaine d'activité, de recueillir les besoins et demandes des clients en interne, à savoir les autres Départements de l'Exploitant, mener le *sourcing* et le choix des prestataires, et enfin de négocier les tarifs (28).

Dans le cadre du transport en sous-traitance, le Service va lancer les appels d'offres pour sélectionner le transporteur le plus approprié aux besoins et critères de l'Exploitant. Les critères lui sont donnés à la fois par le Département Assurance Qualité et par le Département Supply Chain. Le Service négocie ainsi le meilleur

niveau de qualité, coût et service dans le respect des engagements éthiques du laboratoire exploitant (29).

Le Département Assurance Qualité a pour fonction la mise en œuvre de la politique d'assurance qualité (méthodes / organisation / process / audit). Le Département élabore et s'assure du respect des procédures, organise des audits qualité et formations, et veille aux indicateurs qualité qu'il a lui-même instaurés (30) (31).

Le Département Assurance Qualité a l'un des rôles clés dans le choix du transporteur. Il a pour mission d'évaluer la capacité du sous-traitant à réaliser les charges et missions qui lui seront confiées. Pour cela, un cahier des charges pharmaceutiques, appelé *Quality Assurance Agreement* (QAA) est rédigé, dans lequel sont décrites les missions confiées, le partage des responsabilités entre le donneur d'ordre et le sous-traitant, les procédures particulières à suivre par le sous-traitant, la formation du personnel aux Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), la conformité des locaux et matériels aux exigences, la traçabilité des livraisons, le traitement des anomalies et les actions à mettre en place, la gestion des situations de crise, ainsi que l'organisation des audits et de l'évaluation de la prestation de transport.

Le Département Assurance Qualité va mener un audit chez le transporteur, dans le but de s'assurer de la conformité du prestataire aux exigences avant tout démarrage de sous-traitance. Des audits réguliers sont ensuite réalisés chez le prestataire sur une fréquence déterminée. Le Département a également sous sa charge la gestion des non-conformités comme les produits détériorés, les vols, les excursions de température, ou encore le non-respect des consignes de transport. Ces non-conformités sont enregistrées et traitées soit par le biais d'une réclamation, ou d'une déviation transport. Il est également responsable de la gestion des retours des produits ainsi que des rappels de lots le cas échéant, et collabore avec le Département Supply Chain et le Service Clients.

Le Département Supply Chain a pour fonction de mettre en œuvre une politique de gestion des flux des produits en veillant au rapport coût-délai et à la qualité en conformité avec la stratégie du laboratoire exploitant. L'objectif final du Département est d'expédier les bons produits, au bon endroit, au bon moment, dans les bonnes quantités et en bon état, pour un moindre coût (32).

Lors d'un transport en sous-traitance, le Département Supply Chain va réaliser un plan de transport auquel le prestataire devra se tenir. Le plan de transport définit les types de liaison du départ à l'arrivée (terrestre, maritime ou aérien), les trajets prévisionnels empruntés, la localisation des potentielles ruptures de charge, ainsi que les délais attendus (19).

Le Service Clients a également une part de responsabilité dans le rôle du donneur d'ordre. Il est garant du respect des engagements clients et de la maîtrise du flux d'informations liées aux commandes. Il s'assure de la bonne mise en œuvre et du respect des conditions commerciales contractuelles négociées avec le client (33).

Le Service Clients est le Service choisi en priorité pour remonter des situations de transports non conformes aux attentes, et remonte ainsi les réclamations au Département Assurance Qualité.

Enfin, tous les engagements et les exigences devant être tracés, le Département Juridique prend également part dans la sous-traitance d'un transporteur. De manière générale, les missions du Département Juridique sont l'établissement de contrat et l'assistance juridique dans la gestion de litiges spécifiques et dossiers juridiques (34).

Dans le cas du transport en sous-traitance, le Département Juridique va donc rédiger le contrat avec le prestataire, y sera annexé le cahier des charges pharmaceutiques QAA, rédigé par le Département Assurance Qualité.

Le rôle de donneur d'ordre du site exploitant est donc assuré par plusieurs Départements et Services qui collaborent ensemble. Cependant, ayant une collaboration avec tous les Services et Départements décrits ci-dessus, le Département Assurance Qualité reste la pierre angulaire en matière de transport (Figure 5).

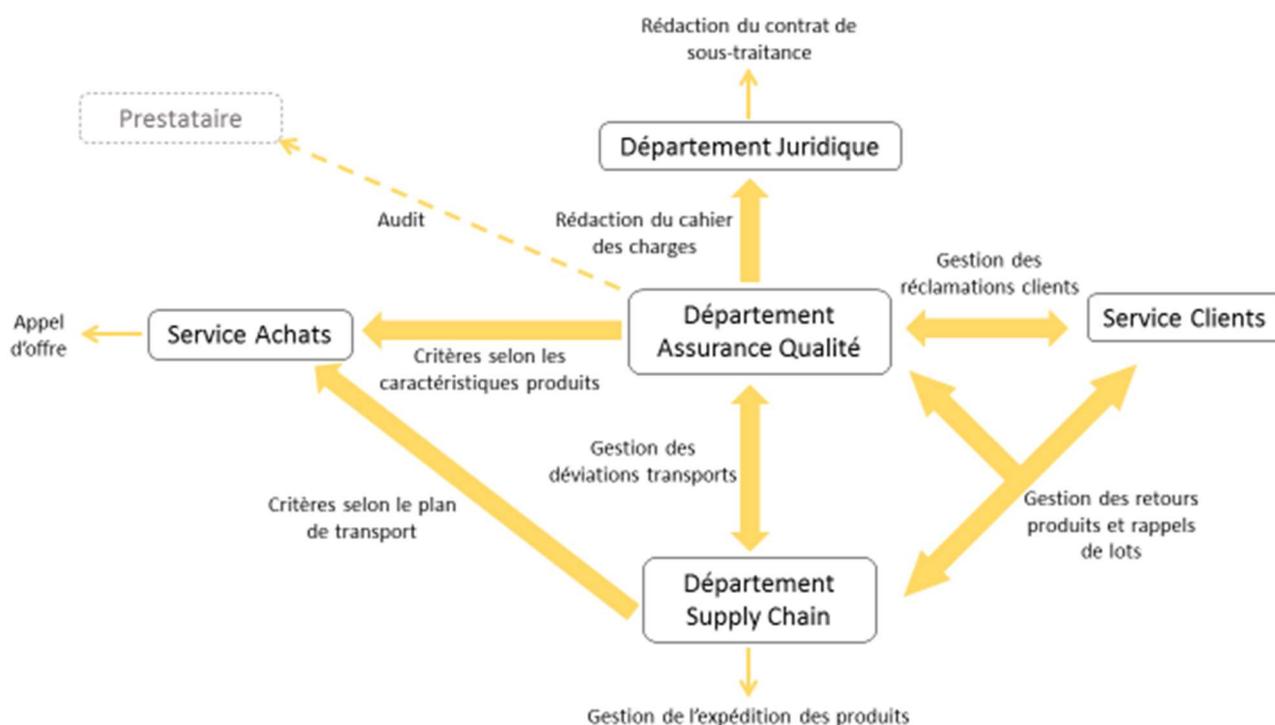


Figure 5 : Schéma représentant les différentes interactions entre les Services et Départements du site exploitant intervenant dans le transport des produits de santé.

1.2.3.2 Le transporteur sous-traitant

Le transporteur sous-traitant, ou prestataire logistique, est une entreprise qui se situe à un niveau intermédiaire entre un fournisseur ou distributeur de produits et le client final.

Un prestataire logistique est en charge de la gestion d'entrepôt, de la réception et du stockage des marchandises, de la préparation des commandes, de la gestion des stocks et du contrôle de l'environnement de l'entrepôt de stockage. Il est également responsable du transport et de la distribution des produits en manquant des flottes de transport couvrant l'intégralité du réseau de distribution, de l'entrepôt jusqu'au dernier kilomètre de distribution (35). Le dernier kilomètre est l'étape finale du processus de livraison des produits vers le lieu de destination indiqué par le client

(36). Le terme « dernier kilomètre » ne signifie pas littéralement qu'il reste un kilomètre avant la livraison du client final. De plus, cette étape finale peut faire l'objet de beaucoup de lignes dans le QAA puisque le donneur d'ordre a l'obligation du maintien des conditions de conservation du produit jusqu'au client final.

Un prestataire logistique peut aussi bien n'être spécialisé que dans une seule partie du transport.

Les prestataires logistiques sont répartis en cinq classes, présentées dans le Tableau 2, en fonction du domaine de la Supply Chain dans lequel ils sont experts et spécialisés. La référence utilisée pour leur classification est la référence anglaise *Party Logistics* (35).

Tableau 2 : Représentation des différentes prestations en fonction de la classe du prestataire logistique.

Classe	Type de prestation				
	Transport	Stockage	Activités à valeur ajoutée (préparation de commande, étiquetage, assemblage)	Coordination du processus logistique	Optimisation des opérations complexes (systèmes automatisés et intelligents)
1PL	✓				
2PL	✓	✓			
3PL	✓	✓	✓		
4PL	✓	✓	✓	✓	
5PL	✓	✓	✓	✓	✓

La classe 1PL, ou *First Party Logistics*, est le premier niveau d'externalisation. A ce stade, l'entreprise sous-traite aux agences de transport de façon régulière (et non ponctuellement) le transport de ses produits uniquement (37).

La classe 2PL, ou *Second Party Logistics*, est le second niveau d'externalisation. En plus du transport, le prestataire logistique s'occupe aussi du stockage des produits. Il doit donc avoir des capacités d'entreposage (35).

Le troisième niveau d'externalisation est la classe 3PL, ou *Third Party Logistics*. En plus du transport et du stockage des produits, le prestataire est également en charge d'activités à valeur ajoutée comme la préparation de commande, l'étiquetage de produits, ou encore l'assemblage (38).

Les deux dernières classes sont la 4PL, ou *Fourth Party Logistics*, et la 5PL, ou *Fifth Party Logistics*. De nouvelles fonctions s'additionnent à celles citées pour la 3PL.

Pour la 4PL, le prestataire est en charge de développer et mettre en place une solution intégrale pour l'ensemble, ou partie, du processus logistique, qu'il organise, gère, visualise, optimise en permanence et adapte selon les conditions du marché et/ou les souhaits des clients ou donneur d'ordre (39).

La 5PL consiste en la réalisation d'une prestation d'optimisation des opérations complexes. Le prestataire conçoit et organise des solutions logistiques permettant d'offrir des systèmes automatisés et intelligents capables d'améliorer la performance de la Supply Chain (40).

Quelle que soit sa classification, le prestataire agit pour le compte de son donneur d'ordre. Il est le garant de l'acheminement des produits de santé jusqu'au client final du site exploitant.

1.2.4 Les exigences réglementaires

L'étape de transport est soumise à des exigences réglementaires qui doivent être respectées par le laboratoire exploitant. Ce dernier peut agir en tant que fabricant, ou bien distributeur de produits de santé. Seules les exigences réglementaires du distributeur seront abordées.

Un distributeur est toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un produit de santé à disposition sur le marché. Pour rappel, les quatre produits de santé étudiés ici sont les cosmétiques, les dispositifs médicaux, les médicaments et les compléments alimentaires.

Ainsi, d'après le règlement (CE) No 1223/2009 relatif aux cosmétiques, « Les distributeurs s'assurent, lorsqu'un produit est sous leur responsabilité, que les conditions de stockage ou de transport ne compromettent pas sa conformité aux exigences prévues par le présent règlement. » (41).

Le règlement (UE) 2017/ 745 relatif aux dispositifs médicaux indique que « Les distributeurs veillent à ce que, tant que le dispositif est sous leur responsabilité, les conditions de stockage ou de transport soient conformes aux conditions fixées par le fabricant » (42).

Concernant les médicaments, d'après les BPDG, « Les conditions de stockage dans lesquelles les médicaments doivent être conservés sont maintenues pendant le transport dans les limites définies par le fabricant ou sur le conditionnement extérieur. » (43).

Les exigences en matière de transport des compléments alimentaires ne sont pas clairement définies.

Les exigences réglementaires concernent les produits de santé d'une part, et le transporteur d'autre part.

1.2.4.1 Exigences relatives aux produits de santé

Les produits de santé doivent être transportés dans des conditions appropriées telles que mentionnées dans les BPDG « Il incombe au distributeur en gros de protéger les médicaments contre la casse, l'altération ou le vol, et de garantir que les conditions de température sont maintenues dans des limites acceptables pendant le transport. » (43).

Ces conditions sont déterminées par les études de stabilités, selon les normes ICH (International Council for Harmonisation) Q1A (R2) et Q1B. D'une manière générale, un produit de santé doit être évalué dans des conditions de stockage qui testent sa stabilité thermique et, le cas échéant, sa sensibilité à l'humidité. Les conditions de stockage et la durée des études choisies doivent être suffisantes pour couvrir le stockage, le transport et l'utilisation ultérieure du produit (44). De plus, la

photosensibilité des produits doit être déterminée pour évaluer si l'exposition à la lumière peut entraîner des dégradations (45).

Ainsi, comme indiqué dans les BPDG, les médicaments doivent être stockés et transportés dans des conditions les protégeant de toute détérioration par des facteurs externes. En effet, la lumière, l'humidité, la température ou encore d'autres facteurs tels que les nuisibles, les conditions d'hygiène ou encore la pression atmosphérique peuvent faire l'objet de détérioration des produits (43). Par ailleurs, ils doivent également être séparés des produits susceptibles de les dégrader.

1.2.4.2 Exigences relatives au transporteur

Le rôle du transporteur dans l'intégrité du produit de santé est tout aussi important. Il a, envers son donneur d'ordre, une obligation de résultats. Ainsi en découle des exigences relatives au personnel, aux locaux et équipements, décrites dans les BPDG.

Premièrement, un acheminement correct des produits de santé repose sur le personnel impliqué. L'agence de transport doit disposer d'un personnel compétent et en nombre suffisant pour effectuer toutes les tâches dont il est responsable. Les responsabilités individuelles doivent être clairement formalisées et comprises par le personnel.

Tout le personnel impliqué de près ou de loin dans des activités liées au transport doit être formé aux exigences des BPDG et disposer des compétences et de l'expérience appropriées préalablement à l'exécution des tâches. La formation est

également adaptée aux spécificités du donneur d'ordre, décrites dans le cahier des charges. De plus, la formation doit aborder des aspects relatifs à la prévention de l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne pharmaceutique d'approvisionnement.

L'établissement et le respect des procédures couvrant la santé, l'hygiène et la tenue vestimentaire du personnel sont essentiels.

Dans un second temps, le matériel utilisé par le transporteur doit être adapté à son activité. Le transporteur doit garantir que sa flotte de véhicules et les équipements utilisés pour manipuler et acheminer les médicaments sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés et équipés de manière à éviter l'exposition des produits à des conditions affectant potentiellement leur qualité ou l'intégrité du conditionnement.

L'utilisation et l'entretien de tous les véhicules et équipements impliqués dans le processus de distribution, y compris le nettoyage et les précautions de sécurité doivent être décrites dans des procédures.

Les médicaments et autres produits de santé doivent être protégés des influences extérieures, notamment de la contamination. Le matériel utilisé par le transporteur ne doit avoir aucun impact négatif sur la qualité des produits.

Si le transporteur dispose de locaux, alors ils doivent être propres, secs et maintenus dans des limites de température acceptables. L'environnement de stockage des produits, même temporaire, doit être vérifié (température, humidité, lumière, propreté).

Une maintenance préventive doit être mise en place pour les équipements essentiels au bon fonctionnement des opérations de stockage et de transport (43).

Enfin, la traçabilité des opérations relatives aux produits de santé doit être effective (réception, entreposage, contrôles, chargement, transport, acheminement aux personnes autorisée) et permanente (27).

Partie 2 : Les enjeux de l'implémentation du transport en température dirigée pour un site exploitant

Le transport en température dirigée est une pratique développée pour les produits de santé devant respecter des plages de températures déterminées. Avec la parution en mars 2014 au Journal Officiel du texte des nouvelles BPDG de médicaments à usage humain de l'ANSM, applicable aux établissements pharmaceutiques et notamment les exploitants chargés des opérations de distribution en gros, le transport en température dirigée a connu une forte croissance, notamment pour le transport en température +15°C/+25°C (46).

2.1 Implémentation du transport en température dirigée

2.1.1 Définition

Le transport sous température dirigée, également appelé sous température régulée ou contrôlée, vise à assurer la qualité des produits transportés lors de variations de température ou à une température non appropriée, en maintenant une température adaptée à leur nature.

2.1.2 Les produits transportables

Les produits transportables en température dirigée sont des produits thermosensibles, c'est-à-dire des produits dont les propriétés varient en fonction de la température.

Les plages de températures de conservation des produits sont déterminées par les études de stabilité, nécessaires à l'enregistrement des produits pour leur autorisation

de mise sur le marché ; elles sont menées selon des protocoles particuliers donnés par les normes ICH Q1 et sont contrôlées régulièrement une fois l'AMM obtenue (47).

Grâce à la détermination de ces plages de température, les produits transportables peuvent être classifiés en trois catégories : les produits dits « congelés », les produits dits « froids » et les produits dits « ambiants ».

Les produits congelés sont des produits devant être stockés et transportés à des températures inférieures à -20°C .

Les produits froids sont des produits devant être stockés et transportés à des températures comprises entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$.

Les produits ambiants sont des produits devant être stockés et transportés à des températures comprises entre $+15^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C}$.

2.1.3 Notion de zones climatiques

Le climat étant variable entre les différents pays du monde, les normes ICH divisent le monde en cinq zones climatiques selon le taux d'humidité relative et la température. Ce partage est utile pour la réalisation des études de stabilité en fonction du pays dans lequel les produits seront commercialisés (48).

Les différentes zones climatiques sont représentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Numérotation des différentes zones climatiques en fonction des caractéristiques du climat.

Zone climatique	Caractéristiques
I	Climat tempéré
II	Climat méditerranéen / subtropical
III	Climat chaud et sec
IVa	Climat chaud et humide / tropical
IVb	Climat chaud et très humide

En fonction de la zone climatique, les paramètres taux d'humidité relative (%HR) et température mis en œuvre durant les études de stabilité vont varier comme suit :

- Zones I et II : 25°C / 60 %HR
- Zones III et IVa : 30°C / 65 %HR
- Zone IVb : 30°C / 75 %HR

La France métropolitaine appartient à la zone II et les DROM-COM appartiennent à la zone IVa selon les recommandations de l'ANSM.

2.1.4 Les outils et équipements nécessaires

Les conditions climatiques de plus en plus variables et extrêmes contribuent à l'accélération du modèle de transport en température dirigée et à l'adaptation des équipements requis.

Le maintien de la température peut être réalisé à deux niveaux : soit directement par le véhicule de transport, soit par un contenant spécifique dans lequel les produits sont transportés.

Quel que soit le mode de transport principal défini (routier, aérien, ou maritime), les étapes de pré-acheminement et de post-acheminement des produits seront réalisées par la route. Les véhicules sont donc un des outils essentiels.

Les véhicules utilisés pour le transport en température dirigée sont, d'après le Code du Transport « tout engin isotherme, réfrigérant, frigorifique ou calorifique tels que définis par les textes réglementaires en vigueur » (49).

Un véhicule isotherme est constitué d'une caisse isolée sur toutes ses surfaces afin de réduire les échanges de chaleur à travers les parois. Un véhicule frigorifique est muni d'un dispositif mécanique capable de générer du froid contrairement au véhicule réfrigérant qui possède un dispositif de froid non mécanique. Enfin, le véhicule calorifique permet d'élever la température à l'intérieur de la caisse vide (50). Dans le cadre du transport des produits de santé, les véhicules isothermes et frigorifiques sont majoritairement utilisés.

Différents gabarits de véhicules peuvent être utilisés : de la petite camionnette au tracteur avec semi-remorque en passant par le triporteur (Figure 6). Le système producteur de froid est soit intégré au véhicule, soit situé sur sa remorque. Des véhicules peuvent également posséder deux compartiments, par exemple un compartiment dont les consignes générales sont de ne pas sortir des spécifications maximales +2°C/+8°C et un compartiment de consignes générales +15°C/+25°C : c'est ce que l'on appelle des véhicules «bi-température ».



Figure 6 : Exemples de véhicules utilisés dans le transport en température dirigée (51).

Le choix du véhicule est guidé par la nature des produits à transporter, la température cible pendant le transport, la quantité de produits ou encore la distance à parcourir (51). Dans le cas où l'utilisation d'un véhicule à température dirigée n'est pas possible, différents types de contenants peuvent être mis à disposition.

Il existe trois types de contenants : actif, semi-actif, et passif (52).

Un contenant dit « actif » a besoin d'une source d'énergie externe (électricité ou batterie) pour fonctionner et assurer le maintien de la température (Figure 7).



Figure 7 : Exemple d'un contenant « actif » (52).

Un contenant dit « passif » est garni de plaques eutectiques ou d'un matériau à changement de phase qui servent de source d'énergie (Figure 8). Un microclimat est ainsi créé dans le rang de température cible en associant ces plaques eutectiques à un isolant (Figure 9).



Figure 8 : Photographie de plaques eutectiques (52).

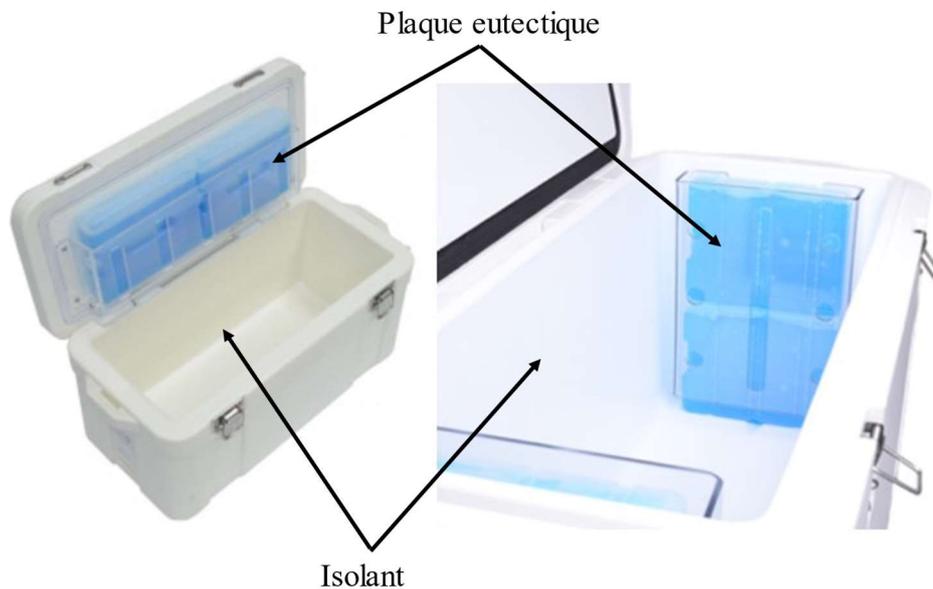


Figure 9 : Exemple de contenant « passif » (52).

Enfin, dans un contenant dit « semi-actif », la source de froid est passive et placée dans un compartiment isolé. L'échange de chaleur entre l'espace utile et la source de froid est régulé de manière thermodynamique, fonctionnant sans source d'énergie électrique (Figure 10). Il s'agit d'un transfert thermique entre le compartiment où se trouve la source de froid et les produits, le tout sans contact et à l'aide d'une unité de régulation thermique.

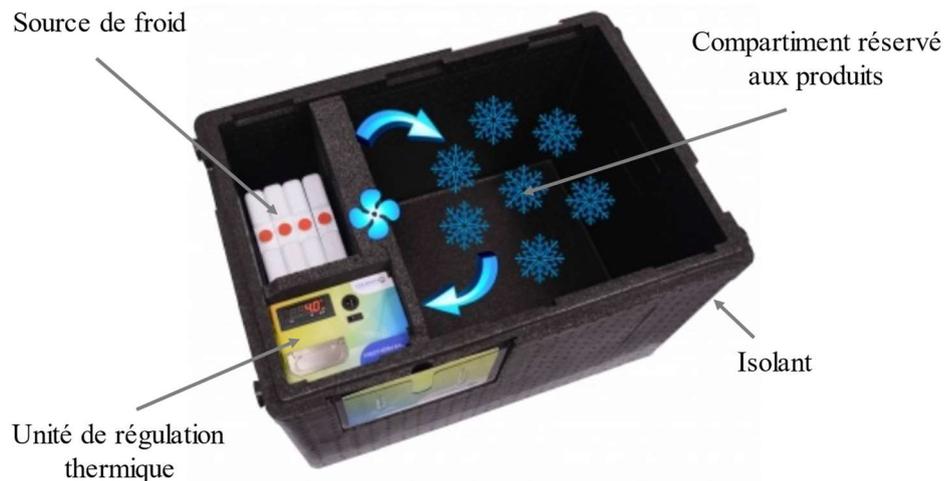


Figure 10 : Exemple de contenant « semi-actif » (52).

Ces différents contenants font partie des solutions privilégiées dans le cas de transports par voie aérienne ou maritime.

Le transport en température dirigée vise à maîtriser la température à laquelle les produits sont exposés durant toute la durée du transit. Ainsi, cette maîtrise doit être contrôlée grâce à des outils pouvant être des indicateurs de température ou enregistreurs de température. Ils peuvent être électroniques ou bien chimiques.

Un enregistreur de température (Figure 11) est un dispositif électronique qui, comme son nom l'indique, enregistre les données de température sur une période définie et permet de générer un rapport (53).



Figure 11 : Photo d'illustration d'un enregistreur de température.

Les enregistreurs de température sont également appelés « *dataloggers* » dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Ils sont également programmés selon la température cible du transport. Les données extraites sont représentées sur un graphique (Figures 12 et 13).

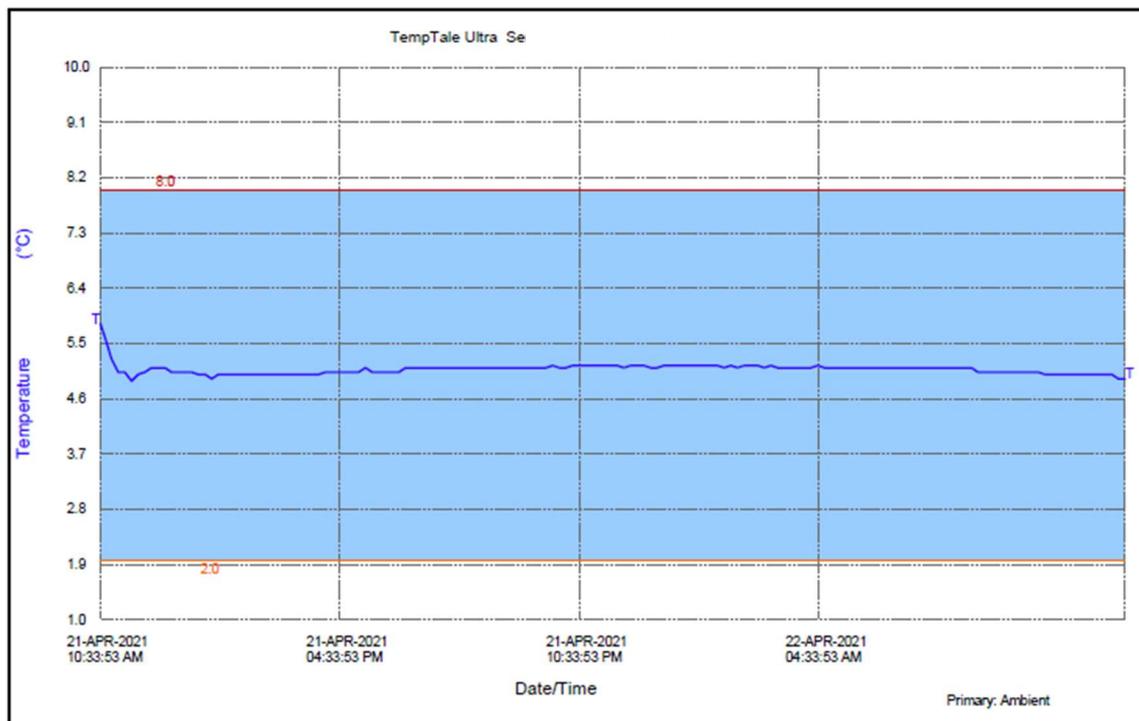


Figure 12 : Exemple d'un graphique représentant des données de température pour un transport en température dirigée en +2°C/+8°C.

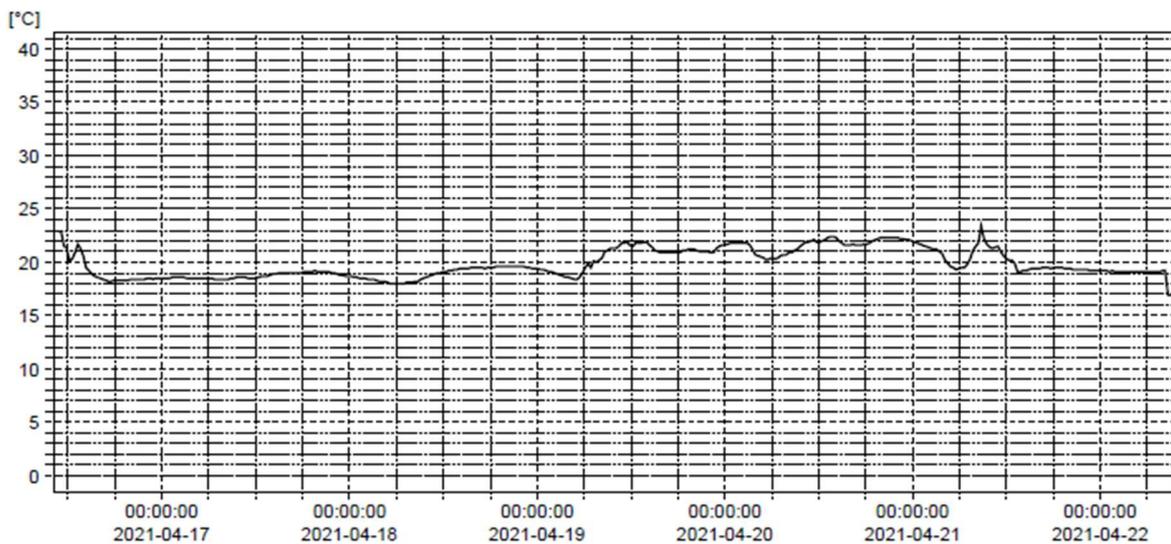


Figure 13 : Exemple d'un graphique représentant des données de température pour un transport en température dirigée en +15°C/+25°C.

Les enregistreurs de température électroniques peuvent être à usage unique ou bien réutilisables (54).

L'indicateur de température, quant à lui, permet de savoir si la température de consigne a été respectée ou non, mais aucun rapport ne peut être généré.

Il existe des indicateurs électroniques jetables, pour lesquelles des LED affichent ou non la conformité du transport, et des indicateurs chimiques irréversibles.

Il existe trois types d'indicateurs chimiques (55).

Le premier indicateur (Figure 14) est un indicateur chimique temps-température qui permet de vérifier si la température d'exposition du produit est passée au-dessus d'un certain seuil, ainsi que le temps total d'exposition. Cet indicateur possède des fenêtres qui se colorent de manière progressive lorsque la limite de température acceptable est dépassée.



Figure 14 : Exemple pour illustration d'un indicateur chimique WarmMark® déclenché (à droite) et non déclenché (à gauche) (55).

Le second indicateur (Figure 15) est un indicateur de température descendant qui permet de vérifier si la température de votre produit est passée en dessous d'un seuil.



Figure 15 : Exemple pour illustration d'un indicateur chimique ColdMark® déclenché (en dessous) et non déclenché (au-dessus) (55).

Enfin, un indicateur combiné avec les deux fonctions précédemment décrites permet d'alerter le client final si une exposition en dehors des limites de températures acceptables a eu lieu (55).

Les enregistreurs et les indicateurs de température peuvent être utilisés de manière concomitante mais en général, dans le cadre de transport en température dirigée, l'enregistreur de température sera privilégié pour sa précision et complétude de données.

2.1.5 Nouvelles exigences

L'utilisation de nouveaux outils dédiés au transport en température dirigée amène de nouvelles exigences.

Tout d'abord, le personnel doit être formé au transport en température dirigée, afin d'effectuer toutes les vérifications nécessaires avant, pendant et à la fin du transport des produits.

Les vérifications portent notamment sur le matériel utilisé. Le véhicule de transport doit porter l'agrément sanitaire « FRC » (engin frigorifique renforcé de classe C), comme représenté en Figure 16, puisque le recours à des engins spéciaux répondant aux spécifications ATP (Accord sur le Transport des denrées Périssables) pour le transport de denrées périssables est obligatoire (56). Cet agrément atteste de la bonne isolation de la remorque. La date de validité de cet agrément doit également être contrôlée et doit être inférieure à 5 ans.



Figure 16 : Autocollant devant être apposé sur chaque véhicule de transport en température dirigée prouvant que l'agrément sanitaire a été obtenu par le transporteur (56).

Il est de la responsabilité du transporteur de refroidir sa remorque pour atteindre la température de consigne donnée par le donneur d'ordre, ainsi que de vérifier la température de sa remorque et des produits avant le chargement.

D'après le Règlement 37/2005 de la Commission Des Communautés Européennes relatif au contrôle des températures pendant le stockage et le transport de denrées réfrigérées, congelées et surgelées les moyens de mesure doivent être conformes aux normes EN 12830 (fixe les caractéristiques techniques et fonctionnelles des enregistreurs de température destinés à équiper les moyens de transport et de stockage), EN 13485 (fixe les caractéristiques techniques et fonctionnelles des thermomètres destinés à équiper les moyens de transport et de stockage) et EN 13486 (fixe les conditions de vérification périodique des enregistreurs et des thermomètres) (57).

Les groupes froids doivent être soumis à de la maintenance, et les sondes présentes dans les remorques doivent être étalonnées annuellement par un groupe agréé Cemafruid.

Cemafruid est l'autorité compétente ATP. L'ATP est un accord des Nations Unies relatif aux transports internationaux et aux engins à utiliser pour ces transports signé par 48 pays et fixe les exigences de moyens nécessaires pour le transport sous température dirigée (58).

Enfin, les remorques doivent être qualifiées selon le *worst-case*, en fonction des saisons, c'est ce que l'on appelle les « tests de qualification ». Ces tests permettent de déterminer comment atteindre une température cible dans une remorque, quand l'environnement extérieur atteint des hautes températures comme +30°C voire +40°C.

Dans le cadre d'un transport « classique », le transporteur a la responsabilité d'acheminer les produits du bon point de consigne au bon client final. Avec la mise en place du transport en température dirigée, la notion de température cible s'ajoute aux responsabilités du transporteur.

2.1.6 Flux des produits de santé transportés sous température dirigée

Avec les nouvelles exigences inhérentes au transport en température dirigée, le transport des produits de santé se voit très cadré et millimétré. Le circuit de distribution doit être le plus robuste possible tant les étapes sont nombreuses et les acteurs concernés sont multiples.

Tout d'abord, le transport commence par camion après réception des consignes par le donneur d'ordre. Le transporteur doit alors s'assurer que son matériel est conforme, et que sa remorque est à la température de consigne. Le transporteur va chercher les produits au point de consigne. Il vérifie la quantité, qualité et température des produits. Après chargement, il repart en direction du point de livraison. Avant de remettre les produits au client, le transporteur s'assure qu'il n'y a pas eu d'anomalie durant le transport (Figure 17).

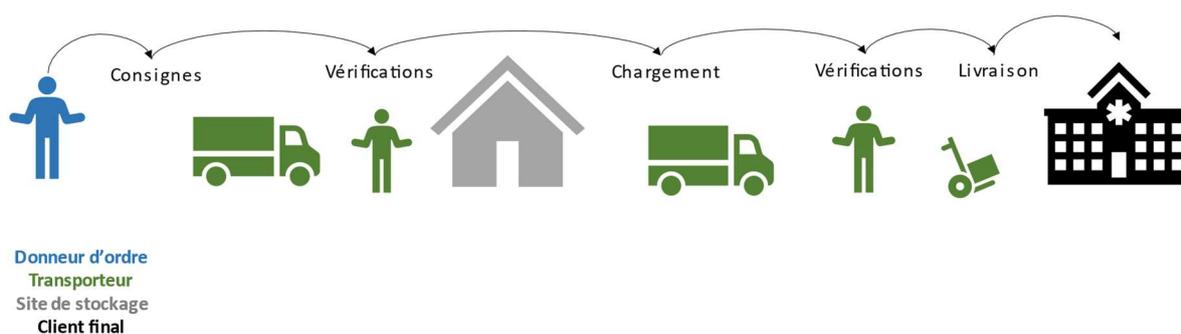


Figure 17 : Flux des produits de santé transportés par voie routière sous température dirigée.

Dans le cas du transport aérien et maritime, des acteurs supplémentaires sont impliqués.

Concernant le transport aérien (Figure 18), les produits sont récupérés au point de consigne et acheminés jusqu'au dépôt du transporteur. C'est dans son propre dépôt que le transporteur va préparer les marchandises pour l'envoi en utilisant des palettes avion, d'une taille d'environ 6 palettes europe. Les palettes sont ensuite acheminées par le transporteur jusqu'à la compagnie aérienne. Toute cette étape est appelée le pré-acheminement. La compagnie vérifie la quantité, qualité et le ticket de température du camion, puis les palettes sont stockées dans des chambres adaptées. Les palettes sont amenées sur le tarmac près de l'avion. Cette étape est critique car les produits ne sont pas en température contrôlée. La température cible est atteinte au sein des soutes en environ 2h, il faut donc privilégier les longs vols plutôt que les courts. Une heure avant l'atterrissage, les groupes froids sont arrêtés pour des raisons de sécurité. Les produits sont ensuite repris en charge via un transport routier jusqu'au client final.

Dans le cas de produits ultra-sensibles et/ou à forte valeur ajoutée, des petites caisses isothermes, appelées envirotainer, peuvent être utilisées. Il s'agit d'un emballage de froid actif qui doit être branché sur secteur, d'une contenance de 2 palettes europe qui doit être mis à la température cible avant chargement des produits. Les produits sont ensuite repris en charge par le transporteur selon les mêmes exigences que le transport routier. Cette étape est appelée le post-acheminement.

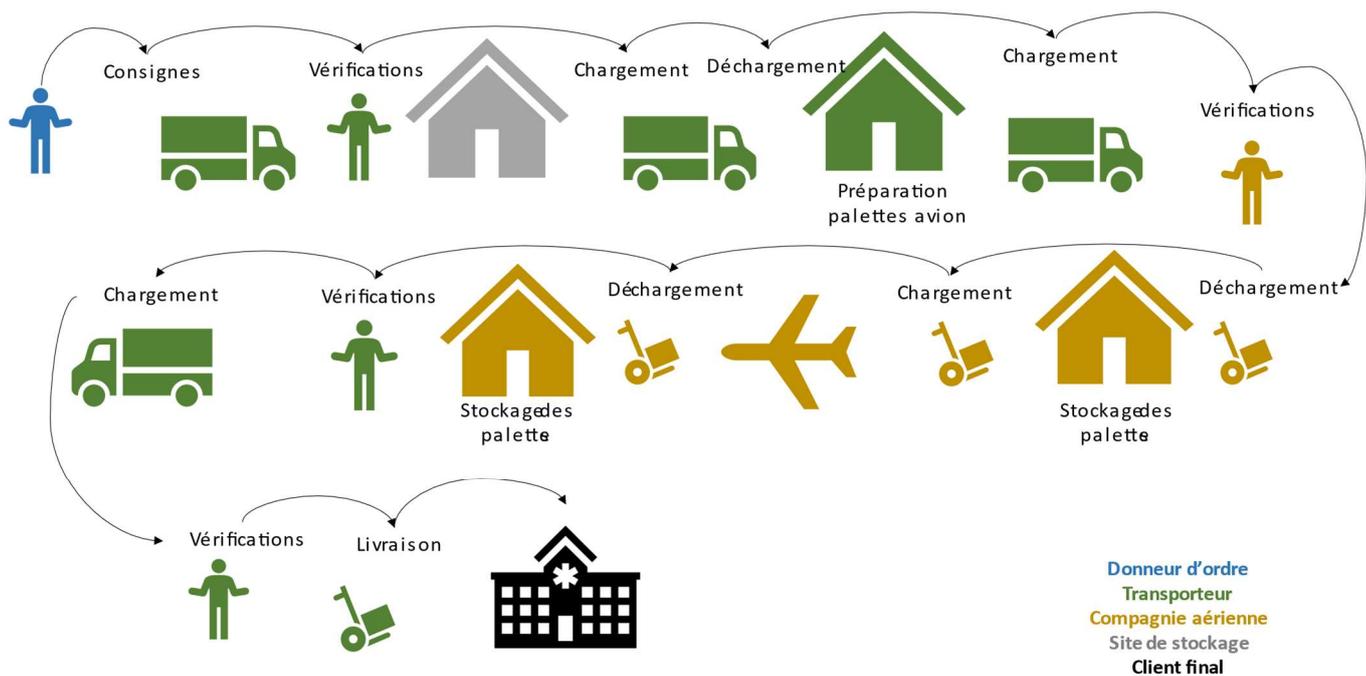


Figure 18 : Flux des produits de santé transportés par voie aérienne sous température dirigée.

Concernant le transport maritime (Figure 19), les containers appartiennent à la compagnie maritime. Une fois les produits récupérés auprès du point de consigne, les produits sont amenés au dépôt du transporteur en attente d'un container vide mis à disposition par la compagnie maritime. Il est de la responsabilité de la compagnie maritime de mettre le container à la température de consigne. Un *Pre-Trip-Inspection* doit être réalisé par la compagnie, c'est-à-dire s'assurer que le container fonctionne, qu'il est propre, sec, et sans odeur. Le transporteur est en charge de récupérer le container, de le ramener à son entrepôt, de charger les produits concernés et de ramener le container fermé et plombé à la compagnie maritime. La

2.2 Les enjeux pour un site exploitant

2.2.1 Enjeux pharmaceutiques et juridiques au regard du Code de la Santé Publique

La mise en place du transport en température dirigée par le site exploitant permet d'être en conformité avec les référentiels comme les BPDG et le CSP.

Cependant, les responsabilités pharmaceutiques et juridiques au regard du CSP doivent être clairement définies.

La responsabilité pharmaceutique de l'exploitant est inaliénable de la fabrication à la distribution des produits de santé. De ce fait, la responsabilité pharmaceutique du Pharmacien Responsable de l'établissement en charge de l'expédition, donc le site exploitant, est engagée tout au long des opérations logistiques tant que les produits de santé ne sont pas livrés à l'établissement pharmaceutique destinataire (client final). Ceci est également valable même si l'établissement en charge de l'expédition fait appel à un sous-traitant.

La responsabilité pharmaceutique engage personnellement le Pharmacien Responsable du site expéditeur de veiller à la conformité du CSP pendant l'acheminement des produits.

Le Pharmacien Responsable du site exploitant doit ainsi garantir que :

- la spécificité de conservation des produits expédiés est clairement indiquée grâce à une étiquette adéquate sur les emballages,
- un enregistrement de la température est prévu et mis à la disposition du site destinataire, pour des contrôles immédiats à réception,
- le transporteur affrété connaît le point de livraison de l'établissement pharmaceutique et les conditions de réception.

Le transfert de responsabilité pharmaceutique liée à la bonne conservation des produits de santé sous température dirigée se fait au moment de l'opération de réception des produits confiés. L'opération de réception est réalisée au sein de l'établissement pharmaceutique destinataire, doté soit d'un Pharmacien Responsable, soit d'un Pharmacien Chef ou d'un Pharmacien titulaire, selon les cas. L'acceptation de la livraison, c'est-à-dire l'émargement du bon de livraison, avec ou sans réserve, implique que les produits de santé passent sous la responsabilité de l'établissement pharmaceutique livré.

Dans le cas des DROM-COM, la responsabilité du Pharmacien Responsable du site expéditeur couvrent les opérations de : transport amont jusqu'au transitaire, stockage à l'aéroport ou port de départ dans les locaux du transitaire, transport aérien / maritime, stockage à l'aéroport ou port d'arrivée dans les locaux du transitaire, et enfin transport local jusqu'à l'établissement pharmaceutique destinataire.

Toutes ces activités sous la responsabilité du Pharmacien Responsable de l'établissement expéditeur ont pour conséquence la nécessité pour le Pharmacien Responsable du site exploitant d'engager des moyens de maîtrise et d'analyse de risque ainsi que d'évaluer la capacité des sous-traitants du transport à réaliser les charges et missions qui lui sont confiées.

Si l'établissement pharmaceutique expéditeur n'est pas le donneur d'ordre sur tout ou partie du transport et si, par voie de conséquence, l'établissement pharmaceutique destinataire se substitue à l'établissement pharmaceutique expéditeur en imposant son propre sous-traitant du transport, cet établissement pharmaceutique destinataire endosse la responsabilité du transport, et donc du respect de la température de conservation des produits, à partir de la prise en charge des produits par ce sous-traitant, et ce, jusqu'à la livraison dans ses locaux (59).

Les tâches liées à la responsabilité pharmaceutique du Pharmacien Responsable sont, généralement, déléguées à la Direction Qualité, car il s'agit d'activités qui sont à sa charge. Cependant, un Pharmacien Responsable ne peut pas déléguer sa responsabilité (43).

L'établissement d'un contrat et d'un cahier des charges entre l'établissement expéditeur, et le transporteur permet de clarifier les responsabilités juridiques de chaque partie. Le donneur d'ordre est responsable de donner ses exigences au transporteur, qui lui, est responsable de la mise en œuvre de toutes dispositions nécessaires pour répondre aux spécifications dont il a eu connaissance.

2.2.2 Enjeu Qualité

Le risque ultime redouté par un laboratoire pharmaceutique exploitant est le risque patient. Le Département Assurance Qualité se doit d'assurer la sécurité des patients notamment en garantissant l'intégrité des produits et en limitant la perte de chance pour le patient.

Les produits dits « froids » ont toujours été transportés de manière à respecter la chaîne du froid. Le principal impact concerne les produits dits « ambiants », représentant la majorité des produits disponibles sur le marché.

En effet, sans transport en température dirigée, les flux de transport étaient gérés en fonction des prévisions météorologiques, au risque de ne pas pouvoir honorer les envois de produits. Le transport était ainsi configuré en deux saisons : été et hiver. Cette gestion du transport a été fortement challengée lors d'inspections par les autorités de santé. Ainsi, il a été demandé à ce que soient réalisés une étude et un plan d'actions permettant le respect des conditions de température des produits « ambiants » dans le cadre des transports dits « longue distance » tels que ceux à destination des DROM-COM. Cette étude devait aboutir à établir des routes préférentielles de transport selon les conditions à risques, comme l'exposition au soleil. Ces routes préférentielles consistent en la réalisation d'un *mapping* des routes permettant d'éviter au maximum tout risque d'exposition des produits à des températures extrêmes : fortes chaleurs ou froids rigoureux.

Cette gestion du transport sans température dirigée pour les produits « ambiants » était donc un point extrêmement chronophage d'un point de vue logistique et était générateur d'écarts lors d'inspections. La mise en œuvre du transport en température dirigée pour les produits « ambiants », en plus des produits « froids » a alors permis à la fois la résolution de l'écart d'inspection et d'optimiser la logistique sans la contrainte météorologique.

Le transport en température dirigée permet de monitorer la température sur toute la durée du transit. Ce nouveau mode de transport détecte donc précisément les excursions de température.

Pour chaque transport primaire de produits de santé (Figure 20), le Département Assurance Qualité reçoit les rapports générés par les enregistreurs de température. Les produits ayant subi une excursion de température sont isolés chez le client final, en attente des instructions du Département Assurance Qualité. Les données d'enregistrement de température sont reportées dans un rapport. Ce rapport donne avec précision le détail des excursions de température subies par les produits, impactant potentiellement leur intégrité. L'analyse de ce rapport porte sur l'analyse des températures en général (valeur et durée de : température haute, température basse, excursion) et du MKT (*Mean Kinetic Temperature*) de manière spécifique, le tout par rapport aux données de stabilité. Ce MKT permet d'évaluer le risque produit : un MKT non conforme reflète un fort risque produit, et au contraire un MKT conforme signifie qu'il n'y a pas de risque produit.

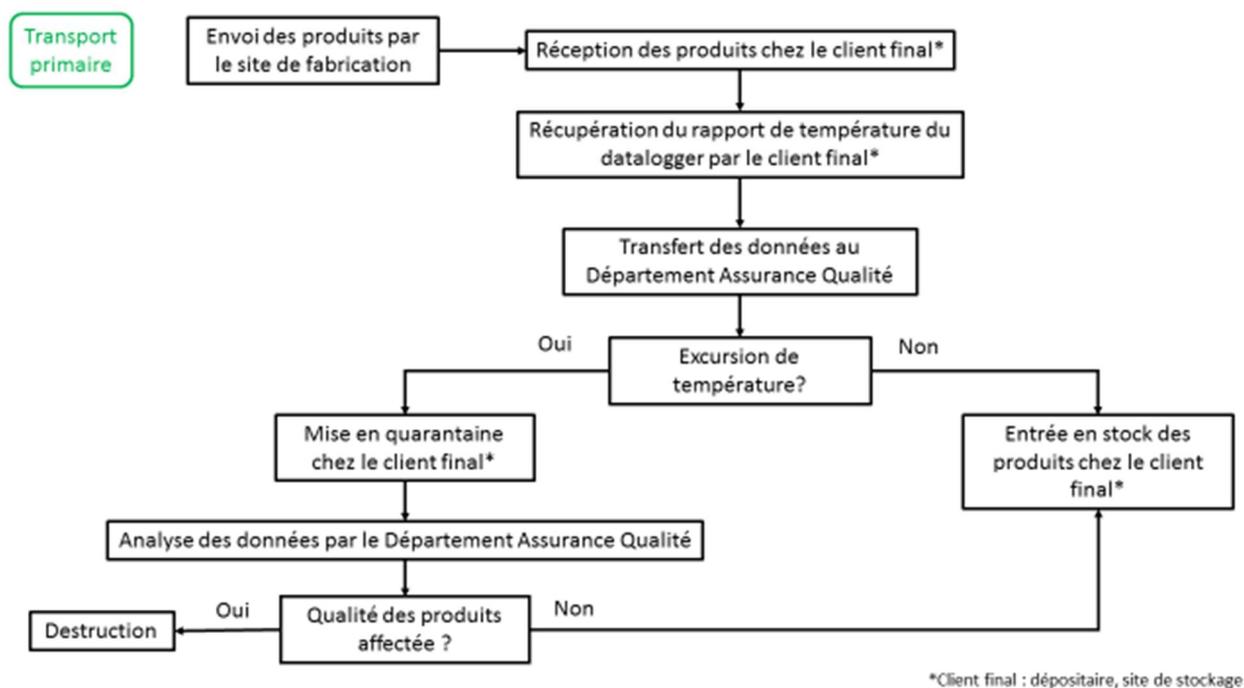


Figure 20 : Arbre décisionnel pour la gestion des excursions de température (Transport primaire).

Dans le cas de transport secondaire des produits de santé (Figure 21), si une excursion de température survient entre le dépositaire/site de stockage et le client final (pharmacie, parapharmacie, hôpital...), le transporteur place en quarantaine les produits concernés dans des hubs dans l'attente des consignes du Département Assurance Qualité du site exploitant et bloque la livraison en cours. Le Département Assurance Qualité n'est sollicité qu'en cas d'excursion de température. Si aucune excursion de température n'a eu lieu, alors la livraison suit son cours.

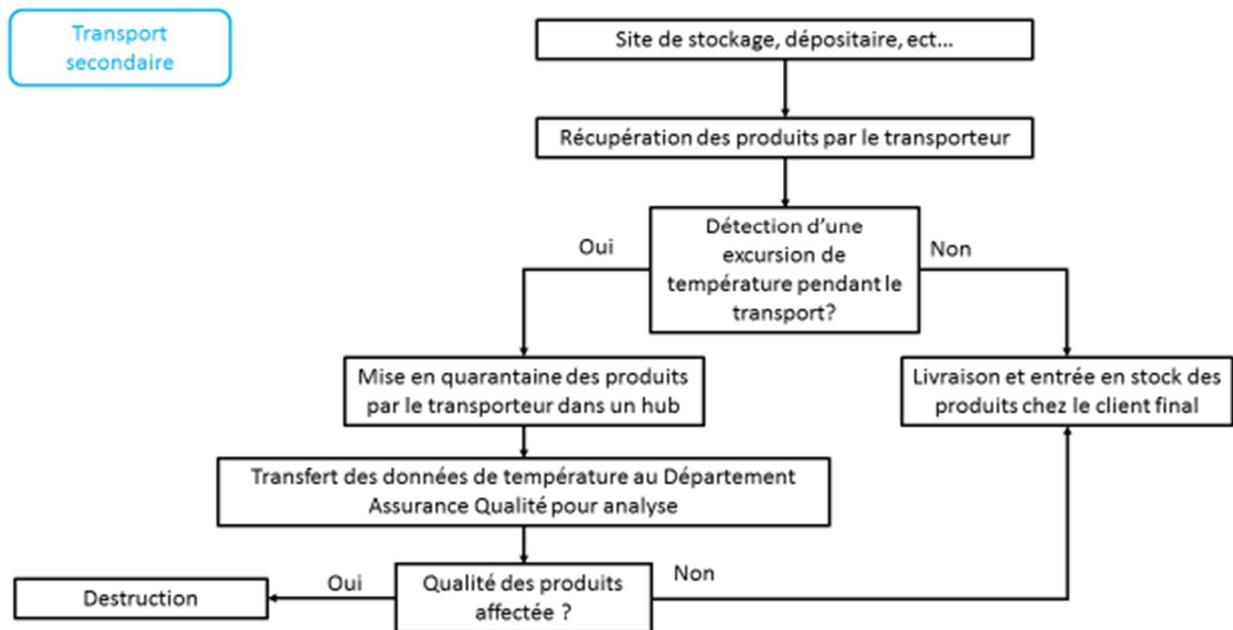


Figure 21: Arbre décisionnel pour la gestion des excursions de température (Transport secondaire).

En cas d’excursion de température, les produits sont donc placés hors du circuit de distribution classique durant toute la durée de l’analyse.

L’analyse ne peut être réalisée que sur la base des données de stabilité, que ce soit sur les données de stabilité des molécules ou les données de stabilité par lot, dans le cas de produits biologiques. Si le Département Assurance Qualité estime qu’il y aura une perte de chance pour le patient, durant le temps d’investigation, alors les produits sont recommandés et renvoyés en urgence à destination du client final.

Malgré la détection d'excursion de température, la précision et la traçabilité des enregistrements de température est un intérêt majeur pour le Département Assurance Qualité. En effet, l'investigation est réalisée sur le temps total de l'excursion de température, ainsi que sur la température maximale atteinte. Ainsi, la décision de remettre en circuit de distribution un produit de santé peut être prise sans risque pour le patient.

L'intégrité des produits de santé lors du transport est également impactée par les compétences du personnel intervenant durant cette étape. Ainsi, le Département Assurance Qualité doit formaliser de manière précise ses besoins dans le cahier des charges (demande de preuves, actions selon les cas, obligation de formation des chauffeurs...). Les besoins mentionnés dans le cahier des charges sont vérifiés dans le cadre d'audits externes.

2.2.3 Autres enjeux

2.2.3.1 Enjeu juridique (hors responsabilité pharmaceutique)

Afin d'encadrer l'étape de transport, et notamment les arrêts en douane, plusieurs types de contrats existent, regroupés sous le terme Incoterm®, définis par la Chambre de Commerce Internationale.

Les Incoterms®, contraction des termes anglais « *International Commercial Terms* », constituent un ensemble codifié des dispositions contractuelles standards relatives au transport des marchandises.

Ces règles d'usage définissent de manière codifiée les conditions de livraison des marchandises dans le cadre d'un contrat de vente. Plus précisément, les Incoterms® permettent de déterminer les obligations réciproques du vendeur et de l'acheteur, la répartition des coûts de transport, ainsi que le lieu de livraison qui représente le point de transfert des risques du vendeur à l'acheteur (60).

Tous les Incoterms® sont applicables au transport des produits de santé. Les Incoterms® n'ont pas d'impact sur le transport à proprement parler, mais ont un impact business sur les responsabilités de chaque partie. L'Incoterms® majoritairement utilisé dans le cadre du transport des produits de santé vers les DROMCOM est le FCA (*Free Carrier*). Avec cet Incoterms®, l'exploitant est responsable des produits et du transport jusqu'au transitaire. Dans ce cadre, le client est le seul responsable du choix de son transitaire. Par exemple, dans le cas d'un vol raté pour cause de grève, le client va demander un avoir au site exploitant, alors que le site exploitant n'est plus responsable. Cette responsabilité est clairement définie dans un contrat précisant la classification de l'Incoterms®.

Le contrat de transport établi par le Département Juridique permet de fixer les règles entre les deux parties. Le contrat fait mention des spécificités des produits (conditions de conservation et de transport), de la clientèle destinataire, du territoire

devant être desservi, la durée de validité du contrat, les obligations générales (respect du CSP, BPDG, exigences du laboratoire via le cahier des charges), la prise en charge des produits par le transporteur (incluant l'expédition, le transport, la livraison et l'émargement de la lettre de voiture), la reprise des produits et les frais associés, le système d'échanges de données, la qualité de service et l'indicateur de mesure, audit et suivi qualité, les dispositions financières, la propriété des produits, les responsabilités mutuelles, les assurances, la confidentialité, la sous-traitance, l'incessibilité, la prévention du travail clandestin, la résiliation du contrat, les conséquences de la cessation de contrat, loi applicable et attribution de juridiction, l'élection de domicile, l'intégralité, la déontologie, les annexes (dont le cahier des charges pharmaceutiques).

De plus, les produits de santé étant des denrées périssables, leur transport est soumis à l'ATP. Pour les transports nationaux, la réglementation nationale impose l'utilisation d'engins disposant d'une attestation de conformité technique ATP ou d'une attestation nationale. On peut déroger à cette obligation pour les transports de moins de 80 km sans rupture de charge, c'est à dire sans ouverture des portes (58).

2.2.3.2 Enjeu financier

L'implémentation du transport en température dirigée nécessite des équipements spécifiques. C'est ce qui engendre des coûts particulièrement importants contrairement à un transport « classique », mais qui permet de limiter la destruction des produits exposés à des températures de conservation inadéquates.

Le coût de destruction de lots de produits soumis à des excursions de température peut varier de 5000 euros à 3 voire 4 millions d'euros. En effet, ce coût est dépendant de la quantité de produits à détruire, mais également de la valeur des produits. Une fois que la décision de détruire les produits de santé est prise, le Département Assurance Qualité n'a plus d'impact, et le relais est pris par le Département Juridique, afin de déterminer qui est responsable des frais. Le contrat établi au préalable prend dans ce cas tout son sens.

De plus, selon la quantité de produits détruits, il peut apparaître un risque de rupture, et un impact sur l'image du laboratoire pharmaceutique.

Le coût du transport peut également impacter les livraisons et la disponibilité des produits de santé. En effet, préférer un envoi par voie maritime, environ 10 fois moins onéreux qu'un transport aérien peut être justifié. Cependant, un risque est à prendre, puisque la voie maritime est moins fiable que la voie aérienne. Cette voie est sujette aux aléas du marché et peut être impactée comme cela a été le cas avec la pandémie de la Covid-19, durant laquelle le taux de fiabilité de la voie maritime est passée de 70% à 30%, causé par la saturation des ports.

2.2.3.3 Enjeu écologique

La mise en place du transport en température dirigée, notamment en France Métropolitaine, pour tous les produits de santé « froids » et « ambiants » augmente fortement le nombre de véhicules présents sur les routes, et l'impact environnemental associé.

Les laboratoires sont soumis à la norme ISO14001 qui repose sur l'amélioration continue des performances environnementales. Le laboratoire doit, par conséquent, agir pour réduire au minimum les effets dommageables de ses activités sur l'environnement (61).

Le transport en température dirigée est particulièrement polluant : émissions de gaz à effet de serre causées par le transport lui-même, ainsi que le recours aux hydrofluorocarbures (HFC). Il s'agit de fluides réfrigérants qui contribuent fortement au réchauffement climatique, et qui tendent à être progressivement réduits suite à la réglementation de l'Union européenne en 2015 (62).

Aujourd'hui, plusieurs alternatives sont possibles pour remplacer les HFC traditionnels comme par exemple l'utilisation d'engins réfrigérants disposant d'un stockage de froid ou la cryogénie dans le cadre des livraisons à courte distance. Pour le transport sur une longue distance/durée, des équipements en R-452A qui sont tout de même à base de HFC, mais moins nocifs pour l'environnement que les HFC traditionnels peuvent être utilisés (62).

Le laboratoire doit préférer faire appel à des prestataires de transport ayant été sensibilisés sur l'impact environnemental du transport.

Cela peut passer par une implication dans des programmes d'économie d'énergie à grande échelle, tel que le programme ECLER, piloté par une entreprise experte du transport en température dirigée. Le programme permet de former les conducteurs aux éco gestes, d'insérer un marquage dans les véhicules et de digitaliser le transport.

Ce genre de programme a permis une économie de plus de 2 millions de litres de pétrole et de plus de 7600 tonnes de CO₂ en moins rejetés dans l'atmosphère (63).

La digitalisation du transport peut également passer par des logiciels intelligents permettant de remplir des espaces vides des camions et optimiser le chargement.

L'utilisation de solution réutilisable pour le transport peut également avoir un impact écologique positif car moins de déchets seront produits (exemple : réutilisation d'emballage intègre).

THÈSE SOUTENUE PAR : Céline GAUTIER

TITRE : LE TRANSPORT DES PRODUITS DE SANTÉ : EXIGENCES ACTUELLES ET ENJEUX DE L'IMPLÉMENTATION DU TRANSPORT EN TEMPÉRATURE DIRIGÉE

CONCLUSION :

Dans le but de respecter les exigences réglementaires des autorités relatives au transport des produits de santé, les laboratoires pharmaceutiques se trouvent dans l'obligation de mettre en place le transport des produits de santé en température dirigée. Les prestataires de transport, routier, maritime et aérien se sont donc adaptés à cette demande en proposant différents outils, en fonction des modes de transport. Les outils proposés par les prestataires de transport des produits de santé ont évolué pour ainsi permettre un enregistrement précis des températures durant toute la durée de transport et un maintien des produits dans les conditions de conservation requises. La mise en place du transport en température dirigée est un réel atout pour un site Exploitant en terme de respect de la qualité des produits. En effet, même si les outils détectent des excursions de température, le devenir des produits peut être ajusté selon des données de température précises. La sécurité patient ne s'en voit qu'améliorée. De plus, la distribution des produits de santé se trouve améliorée puisque le transport n'est plus soumis aux aléas météorologiques.

L'utilisation du transport en température dirigée a un impact financier sur le laboratoire, avec une augmentation des coûts des prestations, qui peut être contrebalancée par la diminution des coûts de destruction de produits en cas d'excursion de température. Le laboratoire montre ainsi son plein engagement vis-

à-vis du patient et du client en réduisant le risque d'indisponibilité des produits sur le marché.

Le transport en température dirigée est déjà un outil bien maîtrisé, mais, face aux enjeux environnementaux, financiers et de disponibilité des produits, d'autres modes de transport pourraient être étudiés par les sites exploitants et leurs prestataires de transports. Un nouveau mode de transport en température dirigée tel que le transport ferroviaire pourrait être envisagé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 14/12/2021

**LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE**



M. le Pr. Michel SÈVE

E. VERCAMBRE

09.12.2021



LE DIRECTEUR DE THESE

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE

A. Gèze



Bibliographie

1. L'impact du cycle de vie d'un médicament sur l'environnement [Internet]. la conscience des étudiants. 2021 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://laconsciencedesetudiants.fr/2021/04/28/limpact-du-cycle-de-vie-dun-medicament-sur-lenvironnement/>
2. Monod O. La France fait-elle partie des plus gros consommateurs de médicaments dans le monde ? [Internet]. Libération. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/checknews/2019/07/29/la-france-fait-elle-partie-des-plus-gros-consommateurs-de-medicaments-dans-le-monde_1740068/
3. L'évolution des usages des produits de santé [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.kantar.com/fr/inspirations/health/2021-evolution-usages-produits-sante>
4. Hors-Série Value Chain Pharma n°14 - Juin 2017 [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: https://strategieslogistique.com/IMG/pdf/hs_14_vcp_bd.pdf
5. Constitution [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/constitution>
6. En bref - ANSM [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
7. Article L5311-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033897163/
8. PRODUITS FRONTIERES VF.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.laboratoire-scientis.fr/theme/docs/PRODUITS%20FRONTIERES%20VF.pdf>
9. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
10. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
11. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Qu'est-ce qu'un médicament ? [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et->

maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament

12. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
13. Anonymous. Nutrition claims [Internet]. Food Safety - European Commission. 2016 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/nutrition_claims_en
14. Chapitre Ier : Produits cosmétiques. (Articles L5131-1 à L5131-8) - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171374/>
15. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021964486/
16. Chapitre IV : Fabrication et distribution en gros (Articles R5124-1 à R5124-73) - Légifrance [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178652/#LEGISCTA000006178652
17. Article R5124-36 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038446019
18. Larousse É. Définitions : transport - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/transport/79212>
19. Recommandations de bonnes pratiques appliquées au transport des produits de santé. [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/counterf_par_trade/doc_public_consult_200803/21_b_ordre_national_des_pharmaciens_de_france_en.pdf. :4.
20. Transport routier [Internet]. GEFECO. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.gefco.net/fr/glossaire/definition/transport-routier/>
21. Transport de Fret : Pourquoi choisir le fret maritime pour vos marchandises ? | Blog | QUALITAIR&SEA Commissionnaire et Transitaire de Transport [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.qualitairsea.com/blog-qualitair-sea-commissionnaire-et-transitaire-de-transport/guide-du-transport-international/articles/transport-de-fret-pourquoi-choisir-le-fret-maritime-pour-vos-marchandises>

22. Pourquoi choisir le fret aérien ? | Blog | QUALITAIR&SEA Commissionnaire et Transitaire de Transport [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.qualitairsea.com/blog-qualitair-sea-commissionnaire-et-transitaire-de-transport/guide-du-transport-international/articles/pourquoi-choisir-le-fret-aerien>
23. Quel mode de transport de marchandise choisir ? [Internet]. DLM Internationals. 2018 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.dlm-internationals.com/fr/mode-de-transport-de-marchandise-choisir/>
24. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le circuit de distribution du médicament en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>
25. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
26. Qu'est-ce-qu'une centrale d'achat pharmaceutique (CAP) | Pharma 10 [Internet]. [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <http://pharma10.org/qu-est-ce-qu-une-centrale-d-achat-pharmaceutique-cap>
27. 032-5-referentiel-transport-2011.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <http://certipharm.com/wp-content/uploads/2012/01/032-5-referentiel-transport-2011.pdf>
28. Organisation de la fonction achat : métiers et missions [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.manager-go.com/achats/organisation-des-achats.htm>
29. Responsable des achats industriels [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-des-achats-industriels>
30. Assureur qualité (industries de santé) [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.apec.fr/tous-nos-metiers/services-techniques/assureur-qualite-industries-de-sante.html>
31. Responsable assurance qualité [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-assurance-qualite>

32. Qu'est-ce que la supply chain ? Notre définition [Internet]. Amalo Recrutement. 2019 [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.amalo-recrutement.fr/blog/qu-est-ce-que-la-supply-chain-definition/>
33. Responsable service client (logistique) [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.apec.fr/tous-nos-metiers/commercial-marketing/responsable-service-client-logistique.html>
34. Fiche métier Responsable Juridique [Internet]. ESAM Ecole de Management, Ecole de Finance, Ecole de Droit. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.esam-ecoles.com/carrieres/guide-des-metiers-de-esam/responsable-juridique>
35. Mecalux. Le prestataire logistique : fonctions et défis [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.mecalux.fr/blog/prestataires-logistiques-entrepots>
36. Mecalux. La logistique du dernier kilomètre débute en entrepôt [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.mecalux.fr/blog/dernier-kilometre-logistique>
37. définition de First Party Logistics (1 PL) [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/first-party-logistics-1-pl.html>
38. définition de Third Party Logistics (3 PL) [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/third-party-logistics-3-pl.html>
39. définition de Fourth Party Logistics (4 PL) [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/fourth-party-logistics-4-pl.html>
40. définition de Fifth Party Logistics (5PL) [Internet]. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/fifth-party-logistics-5pl.html>
41. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.
42. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. :175.

43. Bonnes pratiques de distribution en gros - ANSM [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>
44. Tietje et Brouder - 2010 - International Conference On Harmonisation Of Techn.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
45. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 18 avr 2021]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
46. pharma I. Le transport bascule vers le 15/25 °C. 1 nov 2015 [cité 18 avr 2021]; Disponible sur: [/le-transport-bascule-vers-le-15-25-c,68447](#)
47. Hors-Série Value Chain Pharma n°14 - Juin 2017 [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://strategieslogistique.com/IMG/pdf/hs_14_vcp_bd.pdf
48. Climatic Zones for Stability Studies : Pharmaceutical Guidelines [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmaguideline.com/2010/12/different-climatic-zones-for-stability.html>
49. Article Annexe V - Code des transports - Légifrance [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033452897/2017-01-01
50. Les différents types de voitures frigorifiques [Internet]. Camion frigorifique. 2012 [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.camion-frigorifique.fr/types-voitures-frigorifiques/>
51. Transfrigoroute. Le transport frigorifique : zoom sur le matériel [Internet]. Transfrigoroute France est un organisme d'études techniques et économiques du transport à température dirigée. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: https://www.transfrigoroute.fr/Le-transport-frigorifique-zoom-sur-le-materiel_a374.html
52. Quelles solutions pour des emballages à température contrôlée [Internet]. Sofrigam. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://sofrigam.com/fr/article/62-queelles-solutions-pour-des-emballages-a-temperature-controlee-sofrigam>

53. Villemure M-C. Qu'est ce qu'un Data Logger ? [Internet]. Thermolabo. 2018 [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://thermolabo.com/quest-ce-quun-data-logger/>
54. Admin. Enregistreurs de température [Internet]. Newsteo. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.newsteo.com/fr/data-logger/enregistreurs-indicateurs-tempmate/>
55. Indicateur de température - Tous nos indicateurs de température [Internet]. Indicateur de temperature. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.indicateur-de-temperature.com/fr-4/>
56. Ardennes I des S de l'Etat. Réglementation du transport des denrées périssables [Internet]. 2017 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ardennes.gouv.fr/reglementation-du-transport-des-denrees-a1034.html>
57. Livre_Blanc-Transport-TomTom.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: https://sopac.com/wp-content/uploads/2020/11/Livre_Blanc-Transport-TomTom.pdf
58. Autorité compétente ATP France – Transport sous température dirigée [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.autoritecompetenteatp.cemafroid.fr/>
59. Recommandations-relatives-au-transport-des-produits-de-sante-sous-temperature-dirigee-Section-B.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://thermolabo.com/wp-content/uploads/2017/08/Recommandations-relatives-au-transport-des-produits-de-sante-sous-temperature-dirigee-Section-B.pdf>
60. Les nouvelles règles Incoterms® 2020 et la valeur en douane [Internet]. Le portail de la direction générale des douanes et droits indirects. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.douane.gouv.fr/les-nouvelles-regles-incotermsr-2020-et-la-valeur-en-douane>
61. Chaîne du froid des produits de santé : une logistique aux enjeux considérables [Internet]. Sofrigam. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://sofrigam.com/fr/article/27-chaine-du-froid-des-produits-de-sante-une-logistique-aux-enjeux-considerables>
62. Les enjeux du transport frigorifique [Internet]. TRANSPORT EXPRESS. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.transportexpress.fr/fr/actualites/enjeux-transport-frigorifique>

63. Où en est le programme ECLER de Cemafrica ? [Internet]. 2021 [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.decisionatelier.com/Ou-est-en-le-programme-ECLER-de-Cemafrica,15429>



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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 ».

Thèse soutenue par Céline GAUTIER

Titre : Le transport des produits de santé : exigences actuelles et enjeux de l'implémentation du transport en température dirigée pour un site exploitant.

Résumé : Face à une importante consommation des produits de santé en France, les laboratoires pharmaceutiques doivent assurer la disponibilité et la qualité des produits mis sur le marché. Le cycle de vie d'un produit est entrecoupé de multiples étapes de transport. Lorsque celui-ci est réalisé dans de mauvaises conditions, telle qu'une température inappropriée, la qualité du produit peut se retrouver altérée, au détriment de la sécurité et de la santé du patient. Pour encadrer cette étape critique de transport, des règles ont été mises en place par les autorités de santé. Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques et les transporteurs se sont tournés vers différents modes, comme la mise en place du transport en température dirigée. Actuellement, trois modes de transport en température dirigée coexistent sur le marché : routier, maritime et aérien. Ce nouveau mode de transport est un vrai avantage pour un site exploitant en terme de respect de la qualité des produits. Cependant, d'autres enjeux tels que l'impact financier ou environnemental doivent également être pris en compte.

Mots-clés : produits de santé, transport, température dirigée, exigences réglementaires, laboratoire pharmaceutique exploitant, qualité, sécurité

Filière : Industrie