



HAL
open science

Adaptation d'un site de distribution pharmaceutique face à l'évolution de la réglementation du transport : un appel d'offres transporteur pour s'y conformer

Melissa Lebrat

► To cite this version:

Melissa Lebrat. Adaptation d'un site de distribution pharmaceutique face à l'évolution de la réglementation du transport : un appel d'offres transporteur pour s'y conformer. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03546903

HAL Id: dumas-03546903

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03546903>

Submitted on 28 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.

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 7 mai 2021
par
Mélissa LEBRAT

**Adaptation d'un site de distribution
pharmaceutique face à l'évolution de la
réglementation du transport : un appel d'offres
transporteur pour s'y conformer**

Directeur de thèse : M. Eric BEYSSAC

Jury

Président : M. Eric BEYSSAC

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : M. Ghislain GARRAIT

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Cécile MONNET

Responsable Qualité,
Sanofi Winthrop Industrie

M. Luc HAVAGE

Responsable Transports France,
Sanofi Winthrop Industrie

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 7 mai 2021
par
Mélissa LEBRAT

**Adaptation d'un site de distribution
pharmaceutique face à l'évolution de la
réglementation du transport : un appel d'offres
transporteur pour s'y conformer**

Directeur de thèse : M. Eric BEYSSAC

Jury

Président : M. Eric BEYSSAC

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : M. Ghislain GARRAIT

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Cécile MONNET

Responsable Qualité,
Sanofi Winthrop Industrie

M. Luc HAVAGE

Responsable Transports France,
Sanofi Winthrop Industrie

REMERCIEMENTS

À Monsieur Éric BEYSSAC,

Merci d'avoir accepté d'être Directeur de ma thèse et Président du jury. Je vous suis reconnaissante du temps que vous avez accordé à relire cette thèse et des conseils que vous m'avez apportés.

À Monsieur Ghislain GARRAIT,

Vous avez accepté de faire partie du jury de cette thèse et je vous en remercie sincèrement.

À Madame Cécile MONNET,

Merci de faire partie de ce jury et d'avoir pris de ton temps pour me guider et me conseiller durant la rédaction de cette thèse. Je te remercie également pour tous tes conseils au quotidien qui m'ont permis de m'épanouir pleinement durant cette année.

À Monsieur Luc HAVAGE,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, ainsi que pour tout ce que tu as pu m'apprendre sur le domaine du transport au cours de ces années.

À Margareth, Malika, Franco et tout le site de distribution d'Amilly,

Merci pour votre bonne humeur de tous les jours et pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de ces années, c'était un réel plaisir de travailler avec vous. Je ne pouvais pas espérer avoir de meilleurs collègues pour débiter ma carrière professionnelle.

À mes parents,

Pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir encouragée tout au long de mes études. Je vous en remercie infiniment.

À mes amis pharmaciens,

Thiphaine, Nastia, Thomas, Thibault, Claire, Maxime, Vincent, Tessie, etc. Merci à tous pour ces merveilleuses années passées à vos côtés. Je garde en tête pleins de moments inoubliables avec vous et j'espère que malgré la distance, il y en aura encore d'autres.

À Marvin,

Un immense merci pour ton soutien sans faille durant l'écriture de cette thèse mais aussi pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Merci pour tout. Je t'aime.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	5
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : REGLEMENTATION DU TRANSPORT DES PRODUITS DE SANTE	10
1. La chaine d’approvisionnement du médicament.....	10
2. Contexte réglementaire du transport des produits de santé	12
2.1. L’Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé.....	12
2.2. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) N°2014/9 bis.....	14
2.2.1. Définitions et domaines d’application	14
2.2.2. Composition	16
2.2.3. Application au transport : focus sur le chapitre 9	16
PARTIE 1 : GESTION DU TRANSPORT DANS UN CENTRE DE DISTRIBUTION.....	20
1. Le circuit de distribution de Sanofi.....	20
2. Le centre de distribution d’Amilly	21
3. Documentation globale Sanofi et site d’Amilly	23
3.1. Documentation Qualité Globale et exigences.....	24
3.2. Documentation qualité du site d’Amilly.....	29
4. Gestion du transport au niveau du site d’Amilly Distribution.....	30
4.1. Transport amont.....	31
4.1.1. Réglementation du transport par la route	31
4.1.2. Maitrise de la température durant le transport	33
4.1.3. Contrôles à réception	33
4.2. Transport aval.....	38
4.2.1. Modes de transport.....	38
4.2.2. Maitrise des sous-traitants.....	40
4.2.3. Qualification du transport	46
PARTIE 2 : ADAPTATION DU SITE POUR LA MAITRISE DES CONDITIONS DE TRANSPORT DANS LA REGLEMENTATION	51
1. Etat des lieux	51
1.1. Moyens en place	51
1.2. Bilans des tests de qualification du transport	53

1.2.1. Bilan périodes chaudes.....	54
1.2.2. Bilan périodes froides.....	58
2. Conclusion de l'état des lieux et prise de décision.....	61
PARTIE 3 : DEROULEMENT D'UN APPEL D'OFFRES TRANSPORTEUR MESSAGERIE	63
1. Périmètre et contexte	63
2. Déroulement de l'appel d'offres	64
2.1. Procédure de communication	64
2.2. Préparation de l'appel d'offres.....	64
2.3. Déclenchement de l'appel d'offres	69
2.4. Analyse des dossiers des candidats.....	72
3. Audit des candidats retenus.....	74
PARTIE 4 : EFFICACITE DE LA SOLUTION MISE EN PLACE	76
1. Etat des lieux	76
2. Alertes météo.....	77
3. Bilan des tests de qualification : période chaude 2020.....	78
4. Bilan des tests de qualification : période froide 2020/2021	81
Conclusion	83
Références bibliographiques.....	84
Annexe 1 – Courrier d'information au client.....	86
Annexe 2 – Formulaire de retour de l'enregistreur de température.....	87

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I - Instructions de stockage de l'OMS selon l'étiquetage des produits.....	37
Tableau II - Répartition des transporteurs par types de transport à partir d'Avril 2019.....	53
Tableau III - Bilan des tests de qualification pour les périodes chaudes 2018 et 2019	54
Tableau IV - Excursions de température supérieures à 30°C survenues lors de l'été 2018	55
Tableau V - Excursions de température supérieures à 30°C survenues lors de l'été 2019	57
Tableau VI - Bilan des tests de qualification pour les périodes froides 2018 et 2019	59
Tableau VII - Synthèse des réponses obtenues après la RFI	67
Tableau VIII - Notation des transporteurs après la RFI	67
Tableau IX - Répartition des transporteurs par types de transport à partir de mai 2020.....	76
Tableau X - Bilan des tests de qualification pour les périodes chaudes 2019 et 2020	78
Tableau XI - Excursions de température supérieures à 30°C survenues lors de l'été 2020	80
Tableau XII - Bilan des tests de qualification pour les périodes froides 2019 et 2020	81

FIGURES

Figure 1 - Organisation de la chaîne d'approvisionnement du médicament.....	11
Figure 2 - Chaîne de distribution de Sanofi	20
Figure 3 - Répartition des sites de distribution Sanofi en France	21
Figure 4 - Flux de transport au niveau d'Amilly Distribution	22
Figure 5 - Représentation des flux produits sur le site d'Amilly	23
Figure 6 - Responsabilités au cours des différentes étapes du transport	31
Figure 7 - Ticket de relevé des températures	35
Figure 8 - Enregistreur de température de type Temptale.....	36

LISTE DES ABREVIATIONS

ADR : Accord for Dangerous goods by Road

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

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CDIS : Centre de Distribution

CMO : Contract Manufacturing Organization (sous-traitant)

EDI : Echange de Données Informatisé

GDP : Good Distribution Practices

FDA : Food and Drug Administration

FTL : Full Truck Load (camion complet)

HSE : Hygiène, Sécurité, Environnement

ISO : International Organization for Standardization

LTL : Less than Truck Load (camion incomplet)

OEA : Opérateur Economique Agréé

RFI : Request For Information

RFP : Request For Proposal

RFQ : Request For Quotation

RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises

TD : Température Dirigée

TND : Température Non Dirigée

INTRODUCTION

Le médicament est un produit soumis à de nombreuses réglementations tout au long de son cycle de vie. Historiquement les industries de santé ont cherché à maîtriser et mettre sous assurance qualité toutes leurs activités de fabrication afin d'obtenir un produit de qualité requise et répondant aux besoins des patients. Mais la qualité ne s'arrête pas aux portes des usines de fabrication et celle-ci doit être transmise à l'identique jusqu'au patient. C'est pourquoi, la distribution des produits de santé est soumise à des exigences réglementaires de plus en plus strictes.

Aujourd'hui, le circuit de distribution des médicaments devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. De plus, le transport des produits de santé est une étape pouvant exposer les médicaments à des facteurs difficilement maîtrisables tels que les variations de la température extérieure ou encore l'humidité.

Face à l'évolution des réglementations en termes de maîtrise des conditions de transport, la mise en place de ces exigences devient un challenge pour les industries pharmaceutiques. Les sites de distribution ont ainsi dû adapter leurs pratiques et mettre en œuvre les mesures nécessaires afin de maîtriser les risques associés au transport, notamment concernant les conditions de température auxquelles sont exposés les médicaments, quelles que soient les conditions de conservation à appliquer. L'objectif étant de maintenir la qualité et l'intégrité des produits jusqu'à la livraison chez le destinataire final.

Ce travail présente dans un premier temps la réglementation applicable à la distribution des produits de santé et la mise en application des exigences réglementaires à travers l'exemple du laboratoire pharmaceutique Sanofi.

Dans un second temps, nous verrons par le biais d'un cas concret avec le site de distribution d'Amilly, comment celui-ci s'adapte à cette nouvelle réglementation et les impacts que cela engendre.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : REGLEMENTATION DU TRANSPORT DES PRODUITS DE SANTE

1. La chaîne d'approvisionnement du médicament

La chaîne d'approvisionnement, appelée « supply chain » en anglais, constitue le réseau de tous les professionnels, activités et technologies impliqués dans la création et la vente d'un produit, et ce de la production des matières premières par les fournisseurs jusqu'à la mise à disposition finale aux consommateurs, en passant par tous les éventuels intermédiaires comme les producteurs, les transporteurs, les distributeurs. (1)

Ce réseau regroupe des organisations se trouvant à l'amont et à l'aval du processus de production. La chaîne d'approvisionnement du médicament peut ainsi être divisée en 3 grandes étapes :

- La supply chain amont,
- La production des médicaments et produits de santé,
- La supply chain aval.

L'organisation de la chaîne d'approvisionnement du médicament, de la production des matières premières jusqu'à la délivrance du médicament au patient peut ainsi être représentée de la façon suivante (figure 1) :



Figure 1 - Organisation de la chaîne d'approvisionnement du médicament

La supply chain en amont correspond donc à la production et la distribution des matières premières qui entreront dans la composition des médicaments. Ces matières premières peuvent être de deux types : les principes actifs et les excipients.

Les matières premières sont ainsi transportées par voie aérienne, maritime et/ou par voie routière vers les usines de production de médicaments.

Une fois les matières premières acheminées jusqu'à l'usine de fabrication, celles-ci sont stockées dans un espace nommé « magasin » en attendant que la production des médicaments commence. L'étape de production correspond à la transformation des matières premières en produits finis qui sont ensuite conditionnés dans des emballages primaires (exemple : blister) et secondaires (étuis) avant d'être stockés sous forme de palettes dans un espace dédié en attendant d'être expédiés.

La supply chain aval correspond à la distribution et au transport des médicaments jusqu'aux clients. Ce segment de la chaîne d'approvisionnement qui gère le produit fini du fabricant jusqu'au consommateur se nomme le circuit de distribution.

Selon les industriels, il existe différents types de circuit de distribution. Certains passent par des centres de distribution externes comme des grossistes-répartiteurs qui livreront ensuite les produits aux clients, alors que d'autres utilisent des centres de distribution internes. C'est le cas notamment du laboratoire Sanofi.

2. Contexte réglementaire du transport des produits de santé

La distribution des produits de santé est une étape très importante du cycle de vie du médicament. Aujourd'hui, le circuit de distribution des médicaments devient de plus en plus complexe et implique de nombreux intervenants. La distribution est donc soumise à une réglementation stricte et les exigences concernant les conditions de transport sont de plus en plus pointues.

Le monde de l'industrie pharmaceutique évolue sans cesse autour des « Bonnes Pratiques » qui sont les fondements de l'assurance qualité et qui couvrent les 3 phases majeures du cycle de vie des médicaments : les études cliniques, la fabrication et la distribution.

Les guides des bonnes pratiques diffèrent selon le type de législation régissant les pays. Par exemple, concernant la distribution des médicaments, les Etats-Unis dont l'autorité de santé est la Food and Drug Administration (FDA) sont soumis aux Good Distribution Practices (GDP). La France, dont l'autorité de santé est l'Autorité Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), suit le Code de la Santé Publique et les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) qui découlent de directives européennes qui sont les « Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use ».

2.1. L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé

En France, l'industrie pharmaceutique est sous la responsabilité du ministère de la Santé qui délègue à l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le contrôle de l'application des dispositions prévues par le Code de la Santé Publique.

L'ANSM vise à garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après l'autorisation de mise sur le marché.

Il existe un encadrement réglementaire strict et les établissements de distribution en gros des médicaments doivent répondre à plusieurs obligations.

Tout d'abord, toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique de distribution doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. Ce pharmacien est appelé le pharmacien responsable et il est personnellement responsable du respect des dispositions ayant trait à son activité. Il peut être assisté de pharmaciens délégués qui assurent cette même responsabilité au niveau de chacun des établissements.

De plus, toute personne qui participe à la distribution en gros des médicaments doit être titulaire d'une autorisation particulière d'exercer, précisant le lieu pour lequel elle est valable.

L'obtention de l'autorisation de distribution en gros est soumise au respect d'exigences strictes qui sont :

- De s'approvisionner et de ne livrer des produits qu'auprès de personnes habilitées (possédant une autorisation de distribution ou une habilitation à délivrer des médicaments au public),
- De disposer de locaux, d'installations et d'équipements adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments,
- De posséder un plan d'urgence en cas de retrait d'un lot du marché (retrait exigé par les autorités compétentes, par l'usine de fabrication ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché),
- De conserver pendant 5 ans la documentation liée aux transactions d'entrée et de sortie.

L'une des activités que développe l'ANSM en France est l'inspection des établissements exerçant des activités de distribution pour vérifier la bonne application de la réglementation relative à la distribution en gros des médicaments. Son objectif est de vérifier que les

opérateurs mettent en œuvre les conditions de garantie du maintien de l'intégrité de la chaîne de distribution et de la qualité des médicaments.

Ainsi, une attention particulière est portée sur l'application des dispositions prévues par le Code de la Santé Publique, notamment en termes de transport avec les articles R5124-36 et R5124-48 qui stipulent (2) :

- « *Le Pharmacien Responsable [...] veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles.* »
- « *Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 prennent les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.* »

2.2. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) N°2014/9 bis

Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) des médicaments à usage humain applicables en France à ce jour ont été publiées dans le Journal Officiel de la République française le 25 mars 2014 et au Bulletin Officiel Santé Protection sociale et Solidarité du Ministère des Affaires sociales et de la Santé du 17 juin 2014 sous le n°2014/9 bis. (3)

Cette édition a été élaborée à partir du guide de bonnes pratiques de distribution de médicaments à usage humain tel que publié par la Commission européenne, en application des articles 80 et 84 de la directive 2001/83/CE.

2.2.1. Définitions et domaines d'application

Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain s'appliquent à tous les maillons de la chaîne de distribution. Leur respect, tout au long des étapes de distribution, permet d'assurer au patient la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments jusqu'à leur livraison aux clients.

Selon l'article 1^{er}, paragraphe 17, de la directive 2001/83/CE, la distribution en gros des médicaments est définie comme : « *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* ». (4)

Les Bonnes Pratiques de Distribution s'appliquent aux établissements pharmaceutiques définis dans l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique (2) :

- Aux fabricants, aux importateurs, aux exploitants chargés des opérations de distribution en gros,
- Aux dépositaires, aux grossistes répartiteurs ainsi qu'à tout autre établissement pharmaceutique ayant des activités de distribution en gros de médicaments sur le territoire national ou à partir du territoire national,
- Aux personnes exerçant des activités de courtage de médicaments.

Ce guide fixe les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain y compris ceux destinés à être expérimentés sur l'homme. Son objectif est de garantir la qualité des médicaments jusqu'à leur livraison aux personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public ou à les utiliser. Il fixe également les dispositions relatives à la disponibilité des produits pharmaceutiques, à la sécurité d'approvisionnement, à la rapidité des livraisons et aux procédures de rappel/retrait. Ce dernier vise également à empêcher l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale.

De ce fait, le respect des BPDG doit permettre d'assurer le contrôle de la chaîne de distribution et, en conséquence, de maintenir la qualité et l'intégrité des médicaments.

2.2.2. Composition

Les BPDG se composent de 10 chapitres qui sont les suivants :

- Chapitre 1 : Gestion de la qualité
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et équipements
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Opérations
- Chapitre 6 : Réclamations, retours, médicaments suspectés d'être falsifiés et rappel ou retrait du marché
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Auto-inspections
- Chapitre 9 : Transport
- Chapitre 10 : Dispositions spécifiques applicables aux courtiers

Ces différents chapitres rappellent les principes fondamentaux qui doivent être respectés notamment en termes d'organisation générale comprenant : la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements dont les systèmes informatisés. Elles précisent également les conditions de mise en œuvre de certaines activités, telles que l'approvisionnement, la réception, le stockage, la préparation des commandes, le transport.

2.2.3. Application au transport : focus sur le chapitre 9

L'apparition d'un chapitre dédié au transport dans cette dernière version des BPDG montre le durcissement des exigences réglementaires et permet de définir plus précisément les obligations et responsabilités des distributeurs pour maîtriser les conditions de transport.

Ce chapitre est subdivisé en quatre sous-chapitres : Principe, Transport, Conteneurs, emballage et étiquetage et Produits nécessitant des conditions spéciales de transport.

Le sous-chapitre « Principe » introduit la notion de maintien des conditions de température dans des limites acceptables durant le transport. Il précise notamment :

- *« Il incombe au distributeur en gros de protéger les médicaments contre la casse, l'altération ou le vol, et de garantir que les conditions de température sont maintenues dans des limites acceptables pendant le transport ».*
- *« Indépendamment du mode de transport, le distributeur en gros doit prouver que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité. »*

Le sous-chapitre « Transport » exige clairement :

- Le maintien des conditions de stockage dans des limites définies par le fabricant ou sur le conditionnement secondaire pendant le transport.
- De signaler les excursions de température ou les dommages au distributeur en gros et au destinataire et d'enquêter sur ces excursions de température.
- De garantir que les véhicules et les équipements utilisés permettent d'éviter d'exposer les produits à des conditions susceptibles d'affecter leur qualité et leur intégrité.
- La réalisation d'une évaluation du risque relatif aux itinéraires de livraison afin de déterminer les points qui nécessitent de maîtriser la température.
- D'entretenir et étalonner régulièrement les équipements utilisés pour surveiller la température durant le transport.
- Que les livraisons soient réalisées uniquement à l'adresse indiquée sur le bordereau de livraison.
- De rédiger un contrat comportant toutes les exigences lorsque le transport est effectué par un tiers et de porter une attention particulière à la température, la propreté et la sécurité des locaux si des installations intermédiaires de stockages sont utilisées.

Concernant « les conteneurs, l'emballage et l'étiquetage », ceux-ci devront permettre une protection adéquate des médicaments contre la contamination et ne pas avoir une incidence négative sur leur qualité.

Les conteneurs et le conditionnement doivent être choisis selon plusieurs critères :

- Les exigences de stockage et de transport des médicaments,
- Les écarts maximums anticipés de la température extérieure,
- La durée maximale estimée du transport, en incluant les stockages intermédiaires.

Un écart de température peut être défini comme une variation de température en dehors des conditions de températures indiquées sur l'emballage extérieur du médicament et par le fabricant.

Enfin, le sous-chapitre « Produits nécessitant des conditions spéciales de transport » aborde les trois types de produits suivants :

- Les stupéfiants ou psychotropes,
- Les médicaments comprenant des matériaux hautement actifs et radioactifs,
- Les médicaments thermosensibles.

A propos des stupéfiants ou psychotropes, les BPDG indiquent qu'une chaîne d'approvisionnement sûre et sécurisée devra être maintenue et que les cas de vols devront être traités selon un protocole déterminé.

Les médicaments comprenant des matériaux hautement actifs et radioactifs doivent être transportés dans des conteneurs et véhicules adaptés et sécurisés.

Au regard des conditions de conservation des médicaments, il existe 3 catégories de produits :

- Produits ne nécessitant pas de conditions particulières de conservation,
- Produits à température ambiante contrôlée à conserver à une plage de température définie proche de la température ambiante (par exemple, stocker entre 15 et 25°C, ne pas stocker au-dessus de 25°C, ne pas stocker au-dessus de 30°C),
- Produits de la chaîne du froid et produits surgelés devant être stockés respectivement dans des conditions réfrigérées (+2 à + 8°C) ou congelées (par exemple -20°C).

Les médicaments thermosensibles sont des médicaments sensibles au chaud et au froid qui nécessitent donc des conditions de conservation particulières (par exemple 2-8°C ou 15-25°C)

devant être maintenues durant le stockage et le transport afin de conserver leurs attributs qualité tels que définis dans le dossier réglementaire.

Ainsi, ce sous-chapitre indique que deux types de moyens peuvent être utilisés pour garantir les conditions correctes du transport des médicaments thermosensibles entre le fabricant, le distributeur et le client :

- Des conditionnements thermiques ou des conteneurs, comme par exemple des blocs réfrigérants et des caisses isothermes,
- Des véhicules à température dirigée, c'est-à-dire des véhicules dans lesquels la température est régulée. Dans ce cas, les équipements permettant de surveiller la température devront être entretenus et calibrés.

Dans cette nouvelle version des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros, le point essentiel est donc l'introduction d'exigences en matière de maîtrise de la température au cours du transport des produits pharmaceutiques. Ces exigences ne concernent plus seulement les produits de la chaîne du froid et s'appliquent tout au long de la chaîne de distribution, c'est à dire aussi bien pour le stockage qu'au cours des différentes étapes de transport.

PARTIE 1 : GESTION DU TRANSPORT DANS UN CENTRE DE DISTRIBUTION

1. Le circuit de distribution de Sanofi

La chaîne de distribution de Sanofi utilise des centres de distribution, elle est récapitulée dans le schéma suivant (figure 2) :

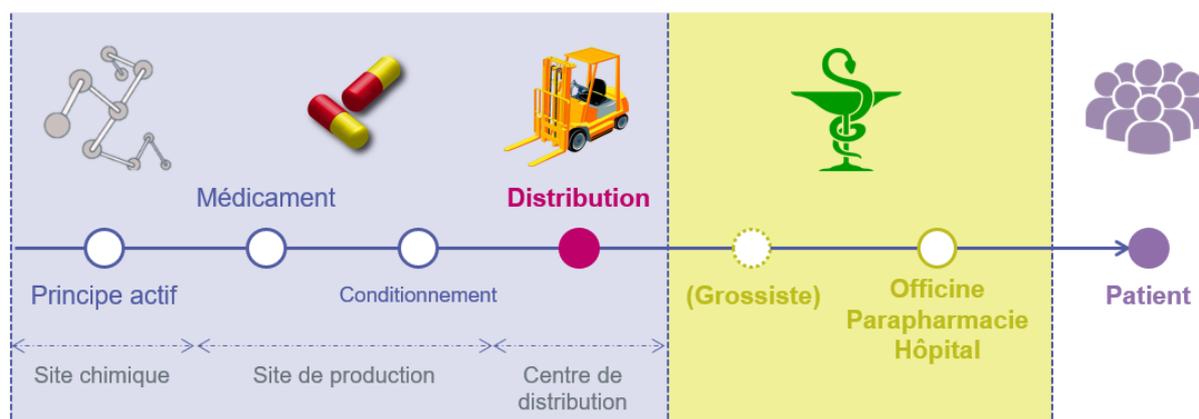


Figure 2 - Chaîne de distribution de Sanofi

Une fois la production du lot de médicaments terminée, les boîtes de médicaments sont mises en cartons puis des palettes sont constituées. Ces palettes de médicaments sont alors expédiées des usines de fabrication vers les centres de distribution dans lesquels elles seront stockées en attendant les commandes des clients. Le transport vers ces centres de distribution s'effectue par voie aérienne, maritime et/ou routière et peut être international ou national.

Les centres de distribution s'occupent alors de préparer les colis de médicaments et de les répartir en fonction des besoins de leurs clients. Les clients sont de différents types : des officines, des hôpitaux, des cliniques dans lesquels les médicaments seront dispensés aux patients, mais aussi des intermédiaires comme les grossistes-répartiteurs. Le transport vers ces clients s'effectuera généralement de façon plus locale, il s'agit donc le plus souvent d'un transport national réalisé par voie routière.

En France, Sanofi possède 4 centres de distribution (CDIS) qui présentent chacun leurs spécificités (figure 3) :

- Le CDIS de Val de Reuil est spécialisé dans la distribution des produits de la chaîne du froid (vaccins),
- Le CDIS de Croissy est spécialisé dans l'expédition des produits à l'international,
- Le CDIS d'Amilly livre les officines, les hôpitaux et les grossistes en France,
- Le CDIS de Saint-Loubès livre aussi les officines, les hôpitaux et les grossistes en France et livre également les départements et territoires d'Outre-mer.

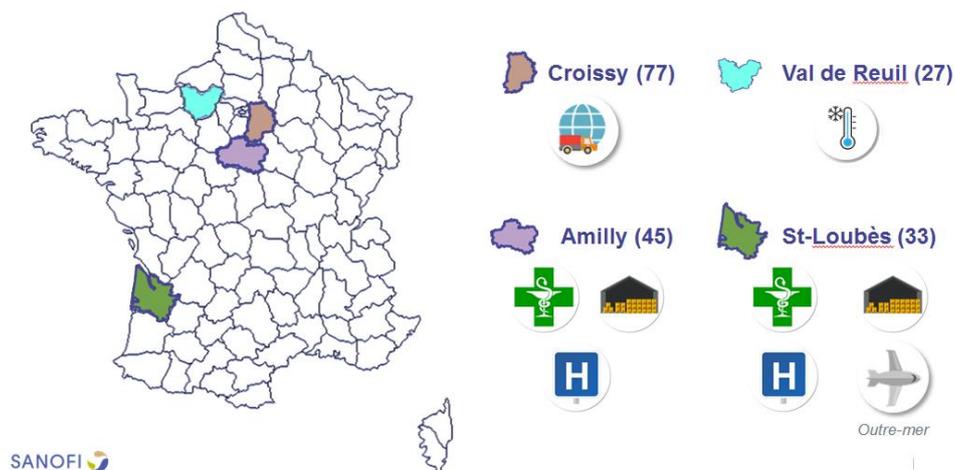


Figure 3 - Répartition des sites de distribution Sanofi en France

2. Le centre de distribution d'Amilly

Concernant le transport des produits pharmaceutiques au niveau du centre de distribution d'Amilly (figure 4), il existe 3 types de flux :

- **Transport amont** : c'est le transport de provenance des usines fabricantes, que ce soient des usines Sanofi ou des usines sous-traitantes (Contract Manufacturing Organization), vers le site d'Amilly Distribution.
- **Transport aval** : il s'agit du transport au départ du site d'Amilly Distribution vers les clients afin de livrer les commandes.

- **Transport Inter Site (TIS)** : c'est le transport entre les différents sites de distribution de Sanofi en France, afin de gérer au mieux les stocks et éviter les ruptures sur le marché.



Figure 4 - Flux de transport au niveau d'Amilly Distribution

Le transport amont au CDIS d'Amilly est un transport international en provenance de sites européens (sauf pour quelques spécialités importées hors Europe), et celui-ci est réalisé exclusivement par la route.

Les clients livrés par le centre de distribution se situent uniquement en France. Le transport aval au site d'Amilly est donc également réalisé exclusivement par la route. Il s'agit d'un processus externalisé qui est sous-traité à des transporteurs agréés par Sanofi. La responsabilité de cette opération reste cependant celle de Sanofi.

Les missions principales du site sont de réceptionner, stocker les produits pharmaceutiques, préparer et expédier les commandes aux clients tout en respectant les règles de distribution : le bon produit, en bonne quantité, au bon client, avec la bonne qualité et dans les délais.

La préparation des commandes clients est effectuée sur quatre lignes de préparation et répartie en 2 catégories :

- Les préparations détails (2 lignes) : préparation de petits volumes, l'unité de préparation est la boîte,
- Les préparations standards (2 lignes) : préparation de grands volumes, l'unité de préparation est le carton ou la palette.

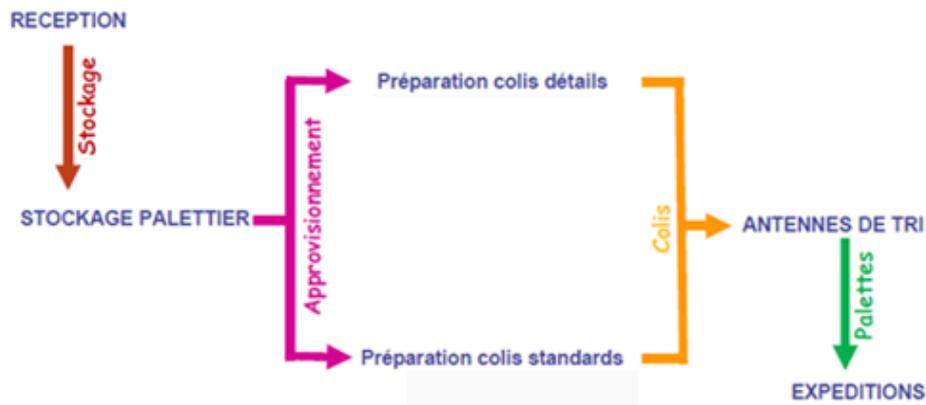


Figure 5 - Représentation des flux produits sur le site d'Amilly

Le site distribue près de 1300 références à environ 20 000 officines, 3000 hôpitaux et 200 grossistes localisés en France. La gamme de produits distribués comprend aussi bien des médicaments de prescription, d'automédication que des dispositifs médicaux, des compléments alimentaires et des produits cosmétiques.

Amilly Distribution possède une situation géographique stratégique. A proximité des grands axes routiers et à environ 120 kilomètres de Paris, cela lui permet d'approvisionner l'ensemble de ses clients dans les plus brefs délais. Les trois quarts des commandes sont préparées et livrées en 3 jours et plus de 98% en 5 jours.

Pour comprendre la gestion du transport des produits de santé au niveau d'un centre de distribution, il faut tout d'abord s'intéresser à la réglementation à laquelle sont soumis les sites de distribution ainsi qu'aux exigences internes au groupe Sanofi auxquelles est soumis le site de distribution d'Amilly.

3. Documentation globale Sanofi et site d'Amilly

Le site de distribution d'Amilly qui possède le statut de dépositaire doit répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros. De plus, les usines de fabrication livrant des produits pharmaceutiques au centre de distribution sont également soumises à l'application de ces Bonnes Pratiques.

Pour comprendre l'organisation du transport au sein du groupe Sanofi et au niveau du centre de distribution d'Amilly ainsi que les responsabilités de chacun des intervenants de la chaîne d'approvisionnement, il est essentiel d'analyser la documentation qualité en place.

Dans une entreprise telle que Sanofi, possédant de nombreux sites (fabrication, distribution, recherche, ...) il existe deux systèmes documentaires différents mais qui doivent néanmoins fonctionner ensemble :

- **Le système documentaire global** (géré par la qualité globale) : il a pour but de décrire l'interprétation et la compréhension des référentiels Qualité pour Sanofi et représente les exigences minimales devant être suivies par toutes les entités de manière à assurer la qualité des produits et la sécurité des patients.
- **Le système documentaire au niveau des sites opérationnels** : chaque site a la responsabilité d'évaluer, de comprendre, d'intégrer ces exigences dans son propre système qualité en les adaptant à son activité et ses spécificités et en les rendant compréhensibles pour l'ensemble du personnel.

3.1. Documentation Qualité Globale et exigences

Comme au sein de toutes les industries pharmaceutiques, Sanofi décline les exigences réglementaires ainsi que ses propres exigences qualité internes au travers de standards nommés Global Quality Standards (GQS), qui ont la nécessité d'être retranscrits dans la documentation locale de chaque site s'ils sont applicables, et donne des informations opérationnelles plus détaillées au travers de procédures nommées Global Operating Procedures (GOP). Les Global Operating Procedures peuvent être directement mises en application sur les sites sans être retranscrites dans la documentation.

Pour un site tel que celui d'Amilly, la conformité aux référentiels réglementaires passe donc par la conformité aux différents documents qualité globaux.

Au niveau du groupe Sanofi, le standard (GQS) « **Transport of Products** » reprend les exigences BPDG citées précédemment et donne des indications plus précises quant à la gestion de la qualité durant le transport. Ce standard s'applique à toutes les entités du groupe impliquées dans des activités de transport de produits pharmaceutiques incluant les expéditions inter-sites (par exemple des usines de fabrication vers les centres de distribution) et les expéditions domestiques (nationales) vers les officines, les hôpitaux et les grossistes.

Les exigences suivantes au regard de la sécurité du chargement et des températures de transport ont pu être relevées :

- « *Des équipements et des systèmes doivent être utilisés pour garantir que :*
 - *Les produits sont protégés contre la casse, la falsification et le vol,*
 - *Les conditions de température sont maintenues dans des limites définies telles que décrites par le fabricant ou sur l'emballage extérieur. »*
- « *Des mesures de sécurité doivent être prises pour prévenir ou dissuader les vols (par exemple, arrêter le moteur pendant la livraison, fermer les véhicules, se reposer dans des zones sécurisées, utiliser et contrôler les plombs de sécurité). »*

Concernant les véhicules utilisés, il est exigé que les véhicules soient en bon état, verrouillables, propres et inodores et doivent garantir une protection contre la poussière, les parasites et la contamination. Le co-chargement avec des pesticides ou des denrées périssables ou d'autres produits susceptibles de contaminer les produits n'est pas autorisé.

A propos de la qualification et de la vérification du transport, les responsabilités sont définies de la façon suivante :

- « *La qualification ou la vérification, selon le stade de développement, de toutes les activités jusqu'à la réception sur le site de destination, transport compris, est sous la responsabilité du site expéditeur. »*
- « *La qualification de toutes les activités en aval du transport, à partir du stockage après réception, est sous la responsabilité du site de destination. »*

Le site de distribution d'Amilly peut ainsi être considéré comme le site de destination lors de la réception de produits en provenance des usines de fabrication ou d'un autre centre de distribution et il peut être considéré comme le site expéditeur lors de l'expédition des produits vers les différents clients ou vers un autre centre de distribution.

Une évaluation des risques liés au transport doit être réalisée. Au regard de la gestion de la température, l'analyse de risque doit décider de l'utilisation d'un système de contrôle de la température ou non, en utilisant des systèmes d'expédition passifs (par exemple des conteneurs d'expédition isolés) ou des systèmes d'expédition actifs (par exemple des véhicules à température dirigée ou des conteneurs réfrigérés). L'analyse de risque doit également permettre de déterminer si la température de transport doit être surveillée (en routine ou périodiquement) ou non et s'il est possible de mettre en application une solution à température non dirigée avec vérification via une surveillance de température en routine ou non. Dans certains cas, il peut être décidé de ne pas effectuer de surveillance de température de routine mais de procéder à une vérification périodique de la température.

Lorsque la température est surveillée pendant le transport, des appareils étalonnés (enregistreurs de température) doivent être utilisés avec une configuration appropriée, y compris les paramètres d'alarmes et les intervalles d'enregistrement qui ne doivent pas dépasser 15 minutes. Enfin, sur une approche basée sur les risques, y compris les exigences techniques convenues avec le transporteur, les données de température fournies par l'imprimante du camion peuvent être utilisées.

En termes de contrats entre les différents acteurs du transport, le standard indique qu'un agrément qualité entre le site expéditeur et le site destinataire doit décrire les responsabilités de chaque partie concernant la gestion du transport. Il doit y avoir un agrément qualité ou un document approuvé connexe entre le site expéditeur et le transporteur en charge du transport, détaillant les responsabilités et les conditions de transport. Pour l'exécution des expéditions courantes entre deux sites sous la responsabilité de Sanofi, le site expéditeur est responsable du transport vers le site de réception sur la base de l'Incoterm désigné.

La nécessité de surveiller les transporteurs utilisés est également mentionnée. En effet, les transporteurs doivent être audités selon un calendrier prédéterminé ou en fonction du risque. L'audit doit inclure les véhicules et les centres de transit ou les plateformes logistiques utilisés pour retenir et trier les expéditions avant la livraison. Pour finir, la performance qualité du transporteur doit être périodiquement mesurée à l'aide d'indicateurs clés de performance (KPI) convenus.

Lors de la réalisation des expéditions, il est obligatoire d'effectuer un certain nombre de contrôles avant l'expédition des produits mais aussi moment de leur réception. Ainsi, concernant notamment la maîtrise de la température de transport, au cours de l'étape de chargement par le site expéditeur, la température du camion doit déjà avoir atteint le niveau requis pour que la température puisse être maintenue pendant la période de chargement.

Pour le transport d'un produit, les documents d'expédition doivent être préparés et ceux-ci doivent inclure au minimum les informations suivantes :

- Date d'envoi,
- Nom et adresse de l'entité responsable du transport,
- Nom et adresse du site destinataire,
- Une description des informations applicables relatives aux produits telles que :
 - Nom du produit, forme posologique et concentration (le cas échéant),
 - Quantité du produit, c'est-à-dire nombre de cartons et nombre d'unités par carton,
 - Numéro de lot attribué et date d'expiration,
 - Un numéro de suivi unique du transporteur pour permettre l'identification du bon de livraison.

Lorsqu'il s'agit de l'envoi de produits d'une usine de production à un centre de distribution, le produit doit être accompagné d'une documentation couvrant les aspects de fabrication (certificat d'analyse ou de conformité, par exemple) et toute donnée pertinente ou critère d'acceptation, tel que les conditions de transport (comme la température, mais aussi le numéro de plomb d'intégrité).

Pour finir, concernant l'étape de déchargement au site de réception, celui-ci doit également réaliser un certain nombre de vérifications au cours de la réception des produits. Le site doit vérifier la documentation fournie par le site expéditeur, réaliser un contrôle visuel à la réception (par exemple : conformité de l'identification et de l'étiquetage par rapport à la documentation fournie, intégrité de la preuve d'inviolabilité et de l'emballage), et enfin, examiner et contrôler les données de température enregistrées avec les paramètres de transport spécifiés.

En support à ce standard, la procédure opérationnelle (GOP) « **Technical Requirements for Products in Distribution** » décrit les exigences techniques et administratives relatives à la réception et à la distribution des produits dans les centres de distribution. Ce guide opérationnel s'applique pour tous les produits destinés au groupe Sanofi (Pharma, Genzyme, Pasteur), qu'ils soient produits par des usines internes ou externes, livrés à des centres de distribution.

Les exigences techniques et administratives détaillées dans la procédure concernent notamment les documents requis lors de la réception des produits, la façon de constituer les palettes et les cartons ainsi que la manière de les identifier.

Cette procédure apporte également des précisions sur :

- **Le type de camion utilisé** : « *Deux types de remorques peuvent être utilisés :*
 - *Caisses-remorques : parois et toit rigides (en métal, par exemple)*
 - *Camion / fourgonnette à température dirigée : parois isolées (par exemple, mousse de polyuréthane) et température interne régulée.*
 - *L'utilisation de Tautliners (parois en toile / camion bâché) est interdite. »*
- **La sécurisation du chargement** : « *Le camion doit être scellé avec un plomb pour les livraisons directes, le numéro doit être marqué sur les bordereaux d'expédition. »*
- **Les températures de transport** : « *Si disponible, le chauffeur doit fournir un ticket de trajet (trace de température complète) pour confirmer que les marchandises ont été transportées dans les paramètres de température requis. »*

Enfin, un agrément qualité entre le site expéditeur et le site receveur doit décrire les responsabilités de chacune des parties concernant le management du transport.

Au niveau du Groupe, un agrément qualité relatif aux transports des produits des usines de fabrication vers les centres de distribution et entre les sites de distribution possède une partie nommée « Opération de transport » qui stipule :

- Pour le **site expéditeur** : « *Lorsque des méthodes de transport spéciales sont utilisées (par exemple, des boîtes isothermes avec des batteries froides ou des camions en température dirigée), assurez-vous qu'elles sont qualifiées et qu'un système est en place pour montrer que les températures restent dans la plage requise. »*
- Pour le **site receveur** : « *Autoriser le stockage des produits dans du stock vendable après un examen satisfaisant des conditions de transport (par exemple température, intégrité) » et « assumer la responsabilité de la qualité et de la conformité de tout envoi ultérieur en tant que site d'expédition. »*

3.2. Documentation qualité du site d'Amilly

Un agrément qualité qui définit les aspects qualité pour les activités de distribution est signé entre Sanofi Aventis France (SAF), qui est le titulaire du dossier d'enregistrement ou le représentant local en France du ou des produit(s), et Sanofi Winthrop Industrie (SWI) dont le centre de distribution d'Amilly fait partie, qui distribue le ou les produit(s) pour le marché français.

La liste des produits impliqués ainsi que les conditions de conservation des produits sont définies dans un « **Specification Book** » qui fait partie de l'agrément qualité.

Sur le site d'Amilly, les conditions particulières de conservation figurant sur le conditionnement des produits sont les suivantes :

- « A conserver à une température ne dépassant pas + 25°C »,
- « A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C »,
- Mentions particulières de conservation « ne pas réfrigérer » ou « ne pas congeler »,
- « Pas de précautions particulières de conservation » : en l'absence de mention spécifique, c'est la conservation à température ambiante qui prévaut (la température ambiante s'entend pour un climat continental).

Par conséquent, les limites de température de stockage des produits réceptionnés puis distribués par le site d'Amilly sont définies dans le Specification Book entre 15°C et 25°C, par application des conditions de conservation les plus restrictives, et doivent être respectées à chaque étape du transport, pendant toute la chaîne de distribution.

Néanmoins, le Specification Book indique que durant la chaîne de transport, une température entre 2°C et 25°C avec des excursions de température ponctuelles autorisées entre 25°C et 30°C et entre 0°C et 2°C (d'après les recommandations de l'ANSM (5) en cas de vague de chaleur ou d'épisode de grand froid) est aussi considérée comme acceptable.

Ces rappels sur les réglementations en France et au niveau du groupe Sanofi nous amènent à nous intéresser à la gestion du transport au niveau du centre de distribution d'Amilly ainsi que les moyens mis en œuvre pour s'assurer du maintien de la qualité des produits au cours des différentes étapes de distribution.

4. Gestion du transport au niveau du site d'Amilly Distribution

Le circuit de distribution de Sanofi est composé de deux étapes de transport : le transport amont au centre de distribution d'Amilly en provenance des usines de fabrication et des autres centres de distribution, et le transport aval au centre de distribution qui correspond à la livraison jusqu'aux clients.

Comme vu précédemment dans la directive groupe « *Transport of Products* », le site expéditeur est responsable du transport jusqu'au site de destination. Ainsi, le site de distribution d'Amilly est responsable du transport lors des expéditions vers les autres centres de distribution et vers les différents clients :



Figure 6 - Responsabilités au cours des différentes étapes du transport

4.1. Transport amont

Bien que le centre de distribution d'Amilly ne soit pas responsable du transport amont, il est soumis aux responsabilités définies selon l'Incoterm avec le site expéditeur et doit réaliser des contrôles lors de la réception des produits afin de ne pas intégrer sur ses lignes de préparation puis d'expédier des produits dont la qualité a été altérée au cours de leur transport.

4.1.1. Réglementation du transport par la route

Lors du transport des produits pharmaceutiques des usines de fabrication vers le centre de distribution d'Amilly, ce sont généralement les usines qui sont responsables du transport, mais les responsabilités le long de la chaîne de transport entre le site expéditeur et le site receveur peuvent varier en fonction de l'Incoterm déterminé dans le contrat. L'Incoterm est lié à l'acheminement des marchandises et correspond donc à une des conditions du contrat commercial parmi tant d'autres.

Incoterms est la contraction des mots anglais "International Commercial Terms", soit en français : les termes du commerce international. Il s'agit des règles qui entourent et définissent les échanges internationaux, mais aussi nationaux et dont le but est de fournir un

ensemble de règles internationales pour l'interprétation des termes commerciaux les plus couramment utilisés en commerce extérieur. (6)

Les incoterms désignent les responsabilités et les obligations d'un vendeur et d'un acheteur dans les domaines suivants : chargement, transport, livraison des marchandises ainsi que les formalités et charges (assurances) liées à ces opérations. Ce sont ainsi des codes qui définissent les conditions de vente et de livraison de biens, la répartition des coûts et la répartition des risques (par exemple en cas d'avarie pendant le transport). Ainsi, ils déterminent précisément qui est en charge de quoi.

Il existe 11 incoterms définis par la Chambre de Commerce International qui sont codifiés par trois lettres, comme par exemple : FCA pour « Free-CARRIER » (en français : Franco transporteur) ou CIP pour « Carriage Insurance Paid to » (en français : Port payé, assurance comprise jusqu'à).

Concernant les transporteurs, ils ne sont pas directement soumis aux réglementations pharmaceutiques, mais des réglementations spécifiques encadrent le transport comme notamment en France le Code des Transports et le Code du Commerce.

En effet, dans le cadre du transport de marchandises par la route, l'entreprise doit être inscrite sur le registre des transporteurs géré par la Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement (DREAL) ainsi qu'au registre du commerce et des sociétés de la Chambre de Commerce et d'Industrie. L'exercice de la profession est soumis à l'obtention d'une attestation de capacité professionnelle. (7,8)

Enfin, un contrat de transport routier doit être établi à l'aide d'une lettre de voiture (CMR), qui est obligatoire dans les transports nationaux et internationaux. Une CMR (lettre de voiture) est un document formel et contractuel harmonisant les conditions générales d'une prestation de transport. Elle définit l'ensemble des règles encadrant la transaction entre le chargeur et le transporteur, ainsi que la responsabilité de chacun en cas de litige transport. Elle se fonde sur les dispositions de la Convention relative au transport international de Marchandises par la Route (abrégée en CMR) signée à Genève en 1956. (9)

La loi ne prévoit pas un nombre minimum de lettres de voiture à rédiger, mais il est d'usage de la réaliser en au moins trois exemplaires originaux : un pour l'expéditeur, un autre pour le destinataire, et le dernier pour le transporteur. L'exemplaire destiné au transporteur doit obligatoirement se trouver à bord du véhicule, en cas de contrôle routier.

4.1.2. Maitrise de la température durant le transport

Au regard des conditions de transport des produits, deux modes de transport sont utilisés lors du transport amont au site d'Amilly :

- **Transport en camion à température non dirigée (TND)** : transport dans un véhicule tôlé qui ne possède pas de système de maîtrise de la température.
- **Transport en camion à température dirigée/contrôlée (TD)** : transport dans un véhicule dont la température à l'intérieur de l'enceinte est maîtrisée par un système de régulation qui respecte des consignes de température définies.

Afin de maîtriser les températures auxquelles sont soumis les produits au cours du transport, les usines de fabrication et les centres de distribution réalisent la quasi-totalité des expéditions avec des camions en température dirigée.

Mais dans certains cas, comme lorsque le camion contient uniquement des produits sans précautions particulières de conservation, comme par exemple certains dispositifs médicaux (lancettes pour autosurveillance de la glycémie) ou produits cosmétiques (lingettes), dans ce cas-là les usines peuvent utiliser des camions à température non contrôlée afin de ne pas engendrer un surcoût de transport non nécessaire.

4.1.3. Contrôles à réception

Afin de garantir que le site de distribution d'Amilly n'intègre pas sur ses lignes de préparation et ne livre pas à ses clients des produits dont la qualité a été altérée au cours du transport, il est essentiel de réaliser des contrôles lors de la réception des produits provenant des usines de production et des autres centres de distribution.

➤ Vérifications qualitatives et quantitatives :

Lors de chaque réception, il est nécessaire de réaliser des contrôles qualitatifs et quantitatifs des produits contenus dans le camion.

Chaque camion réceptionné sur le site est accompagné d'une liste de colisage (appelée « packing list » en anglais) dans laquelle sont répertoriés tous les colis constituant l'expédition ainsi que les informations des produits contenus dans les colis et leur quantité.

Ainsi, à chaque réception, les opérateurs du service Réception contrôlent la cohérence des informations entre la liste de colisage, l'étiquette de groupage se trouvant sur chaque carton et les étuis des produits. Les informations vérifiées sont le code interne de chaque produit, le libellé, le numéro de lot et la date de péremption.

Les opérateurs vérifient également la cohérence entre la quantité de produit annoncée dans la liste de colisage et la quantité de produit reçu physiquement ainsi que l'aspect et l'intégrité des palettes et des cartons réceptionnés afin de s'assurer qu'ils n'ont pas été endommagés au cours du transport.

Enfin, le service Qualité vérifie la présence du certificat de conformité afin de s'assurer que le produit a bien été libéré par l'usine de fabrication pour pouvoir être distribué sur le marché et vérifie la cohérence des informations se trouvant sur le certificat de conformité et celles renseignées informatiquement lors de la réception des produits. Ces informations sont à nouveau le code interne de chaque produit, le libellé, le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption.

➤ Sécurisation du chargement :

De manière à sécuriser le chargement et le protéger contre les vols et la falsification, les portes des camions sont majoritairement scellées avec des plombs physiques possédant un numéro d'identification. Au moment de l'expédition, ce numéro est reporté sur la lettre de voiture. Lors de la réception des produits sur le centre de distribution, le plomb est alors coupé et la cohérence entre son numéro et celui inscrit sur la lettre de voiture est vérifiée. Si le plomb a été coupé avant réception ou si son numéro ne correspond pas avec celui inscrit sur la lettre de voiture, une investigation est alors menée auprès de l'usine de production et du transporteur afin de déterminer s'il s'agit d'une erreur ou si un vol est survenu au cours du trajet.

Pour prévenir des vols, certains camions possèdent un système de géolocalisation avec la possibilité d'ouvrir les portes uniquement lorsque le camion se trouve à l'adresse de livraison. L'ouverture des portes à un endroit autre que l'adresse du destinataire entraîne le déclenchement d'une alarme afin de prévenir le chauffeur et l'agence du transporteur et de dissuader les voleurs.

➤ Températures de transport :

A chaque réception d'un camion sur le site d'Amilly, les températures auxquelles ont été exposés les produits au cours du transport sont contrôlées.

Deux moyens sont utilisés pour contrôler les températures :

- Un **ticket** de relevé de température (figure 7) qui est édité directement à partir du camion lors de son arrivée sur le site. Ce ticket retransmet les températures enregistrées à intervalles réguliers par les sondes se situant à l'intérieur du camion. Ce type de relevé de température est principalement utilisé lors des expéditions directes entre le site expéditeur et le site d'Amilly.

ID PRKOLICE		X4545JE				
DL MODEL		TOUCHPRINT				
DL SERIJSKI BROJ		0110012005				
SET POINT 1: 21						
06/01/2021		°C				
11: SONDA 1	12: SONDA 2					
13: SONDA 3	14: SONDA 4					
04/01/2021						
	11	12	13	14	15	16
00:13	20.9	20.3	21.3	19.7		
00:28	21.0	20.5	21.6	19.8		
00:43	20.8	20.4	21.3	19.8		
00:58	21.0	20.4	21.5	19.8		
01:13	20.8	20.4	21.2	19.8		
01:28	21.0	20.4	21.5	19.8		
01:43	21.0	20.5	21.6	19.8		
01:58	20.9	20.3	21.3	19.8		
02:13	21.0	20.4	21.5	19.8		
02:28	21.0	20.5	21.6	19.8		
02:43	20.9	20.3	21.4	19.7		
02:58	21.0	20.4	21.5	19.8		
03:13	20.8	20.3	21.2	19.7		
03:28	20.9	20.3	21.5	19.7		
03:43	21.0	20.5	21.6	19.8		
03:58	20.8	20.4	21.2	19.8		
04:13	20.9	20.3	21.5	19.8		
04:28	21.0	20.4	21.6	19.8		
04:43	20.8	20.3	21.2	19.8		
04:58	20.9	20.3	21.5	19.7		
05:13	21.0	20.4	21.3	19.8		
05:28	21.0	20.5	21.6	19.8		
05:43	20.8	20.3	21.3	19.8		
05:58	21.0	20.4	21.5	19.8		
06:13	21.0	20.5	21.6	19.8		
06:28	20.8	20.3	21.2	19.8		
06:43	20.9	20.3	21.5	19.8		
06:58	21.0	20.4	21.6	19.8		
07:13	20.8	20.3	21.2	19.8		
07:28	20.9	20.3	21.4	19.8		
07:43	21.0	20.4	21.5	19.8		
07:58	21.0	20.5	21.6	19.9		
08:13	20.9	20.3	21.3	19.8		
08:28	21.0	20.5	21.6	19.8		
08:43	20.9	20.3	21.3	19.8		

Figure 7 - Ticket de relevé des températures

- Un **enregistreur de température** (figure 8) à usage unique qui a été allumé puis placé par l'expéditeur sur une palette ou dans un carton au moment du chargement du camion. Lors de la réception, celui-ci est éteint puis les données de température enregistrées peuvent être déchargées informatiquement en le branchant sur un ordinateur via un port USB. Un rapport avec une courbe de synthèse des températures de transport est alors édité et imprimé pour être joint au dossier de réception.

Ce type d'enregistreur est généralement utilisé lors des expéditions non directes avec rupture de charge, c'est-à-dire où plusieurs camions sont utilisés entre l'usine de production et le centre de distribution, et où le ticket de température du camion ne peut donc être utilisé car il ne comporterait pas le relevé de température de la totalité du trajet. Ces enregistreurs peuvent également être utilisés pour surveiller la température des expéditions réalisées avec des camions en température non dirigée.



Figure 8 - Enregistreur de température de type TempTale

La vérification de la conformité des températures de transport est réalisée directement par les opérateurs du service réception pour contrôler au plus près de la réception des produits. En cas d'excursion de température en dehors de la plage de température de 15-25°C ou de données incomplètes ou manquantes, l'opérateur bloque immédiatement les produits afin qu'ils ne puissent pas être utilisés sur les zones de préparation et prévient le service qualité de l'anomalie.

Une double vérification des températures de transport de toutes les réceptions est ensuite réalisée par l'Assurance Qualité.

Pour les réceptions dont les données de température sont incomplètes ou absentes, celles-ci sont demandées au site expéditeur. Dès leur obtention, les températures sont analysées et si elles sont conformes aux spécifications, les produits sont alors débloqués.

Lorsqu'une excursion de température a été détectée par le service réception, un membre du service qualité évalue l'impact de l'excursion sur la qualité des produits selon les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (10) L'OMS recommande l'utilisation des instructions d'étiquetage décrites dans le tableau I et indique qu'un « *écart ne peut être toléré seulement pendant une courte durée, par exemple pendant le transport local.* »

Tableau I - Instructions de stockage de l'OMS selon l'étiquetage des produits

Conditions de conservation figurant sur le conditionnement	Recommandation OMS pour les instructions de stockage
Ne pas stocker au-dessus de 30°C	Stockage de +2°C à +30°C
Ne pas stocker au-dessus de 25°C	Stockage de +2°C à +25°C

Ainsi, si les températures sont conformes aux recommandations de l'OMS, ou en cas d'excursion mineure, le produit peut être débloqué car l'excursion de température n'a pas d'impact sur la qualité du produit. Sur le site, il a donc été défini qu'une excursion mineure est une excursion de température de moins de 12h à une température n'excédant pas plus de 5°C la température limite supérieure définie par l'OMS ou dont la température n'est pas inférieure à la limite basse c'est-à-dire à 2°C.

En revanche, si les produits ont été exposés à des températures au-delà des limites définies pour une excursion de température mineure, une évaluation de l'impact sur la qualité des produits est alors réalisée conjointement avec l'usine de production afin de déterminer si les produits peuvent être utilisés ou s'ils doivent être détruits.

Dans ce cas, l'impact est évalué selon les données de stabilité des produits disponibles et selon les recommandations de l'ANSM concernant la conservation des médicaments en cas de conditions climatiques extrêmes, c'est-à-dire en cas de vague de chaleur ou d'épisode de grand froid (5).

Pour les médicaments à conserver à une température inférieure à 25°C ou à 30°C, l'ANSM donne les préconisations suivantes :

- **En cas de vague de chaleur** (mise au point de juin 2017) : « *Le dépassement ponctuel, de quelques jours à quelques semaines, de ces températures n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité de ces médicaments. En effet, en cas de vague de chaleur, les médicaments stockés dans des conditions normales au domicile des patients ou dans les pharmacies sont exposés à des conditions de stress thermique inférieures aux températures des épreuves de stabilité (qui ont montré l'absence de dégradation après une exposition de plusieurs semaines à une température constante de 40°C).* »
- **En cas d'épisode de grand froid** (mise au point de décembre 2009) : « *En règle générale, l'exposition de ces médicaments au froid (quelques heures) n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité de ces médicaments, toutefois la congélation doit être évitée, en particulier pour tous les liquides. Les formes solides telles que les comprimés ou les gélules peuvent être détériorées par le gel.* »

4.2. Transport aval

Le centre de distribution d'Amilly est responsable du transport des produits de santé jusqu'aux différents clients. Cette étape est sous-traitée à plusieurs transporteurs qui devront donc être contrôlés et maîtrisés. Le site doit également être garant de la conformité des températures auxquelles sont exposés les produits pendant leur transport, pour cela les températures sont surveillées au travers d'une qualification périodique.

4.2.1. Modes de transport

Afin de livrer les commandes aux clients, il existe différents modes de transport routiers utilisés au départ du centre de distribution selon la quantité de produits à livrer et le délai de livraison :

- Le transport de type **Affrètement** correspond au transport direct d'un camion complet (Full Truck Load, FTL), la commande est alors chargée au point

d'expédition (site de distribution) et déchargée au point de livraison (destinataire) sans manipulation des palettes. Le délai de livraison est alors de J+1. Le transport de type affrètement peut aussi être utilisé pour toute expédition à partir d'une palette (Less than Truck Load, LTL). Dans ce cas, la livraison peut être faite sans rupture de charge ou avec un déchargement puis chargement des palettes sur une plateforme du transporteur, le camion peut alors passer par plusieurs points de chargement et/ou de livraison afin de grouper les commandes pour optimiser son chargement. Le délai de livraison pour ce type de transport est généralement jusqu'à J+2.

- Le transport de type **Messagerie** concerne la livraison de commandes de taille moyenne, c'est-à-dire des commandes allant de 5 colis (ou supérieures à 30 Kg) à 3 palettes. Les commandes transitent par une ou plusieurs plateformes du transporteur pour être triées et le délai de livraison est de l'ordre de J+2.
- Le transport de type **Express** correspond à un transport de type Messagerie pour des commandes de petite taille, soit de moins de 5 colis (ou inférieures à 30 Kg) et avec des délais de livraison plus courts fixés à J+1.
- Le transport de type **Coursier** concerne la livraison de commandes urgentes généralement expédiées lors des périodes d'astreinte pharmaceutique, c'est-à-dire en dehors des heures d'ouverture du centre de distribution et pour la livraison de seulement certains médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur. Ce type de transport peut être sollicité 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. La commande est alors livrée au destinataire en quelques heures et sans rupture de charge.

En fonction du type de transport utilisé, l'unité d'expédition est différente :

- L'unité est la palette pour le transport de type affrètement et parfois pour le transport de type messagerie,
- L'unité est le colis pour les transports de type Express et Messagerie.

Cette unité d'expédition correspond également à l'unité de manutention pour le transporteur.

4.2.2. Maitrise des sous-traitants

D'après les BPDG, « *le donneur d'ordre est responsable des activités qu'il sous-traite* ». (3)

Pour cela, le donneur d'ordre doit évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et doit s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes et des lignes directrices des BPDG.

➤ Contrats :

L'achat d'un bien ou d'une prestation de service dans le respect du cadre des BPDG nécessite le recours à un contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.

Ce contrat doit énoncer clairement les responsabilités de chaque partie et fixer les conditions de service du sous-traitant. Il doit également mentionner que le sous-traitant doit donner l'accès à toute donnée pouvant impacter le respect des BPDG, qu'il peut être audité par Sanofi et aussi contrôlé par les autorités réglementaires. Enfin, le contrat doit préciser que toute modification de l'organisation du fournisseur ou sous-traitant ayant un impact sur le respect des BPDG et/ou sur la qualité du produit doit être notifiée et que des actions correctives doivent être mises en place en cas de déviation avec les conditions de service attendues.

Concernant plus spécifiquement les transporteurs, la livraison des produits pharmaceutiques ne pouvant avoir lieu que dans des locaux d'établissements ou d'organismes autorisés à recevoir ces produits et placés sous la responsabilité du destinataire, cette obligation est indiquée dans le cahier des charges signé avec le sous-traitant de transport.

Les transporteurs sont des sous-traitants considérés comme pouvant avoir un impact sur le respect des Bonnes Pratiques de Distribution et/ou sur la qualité des produits pharmaceutiques distribués par le site et dont l'activité n'est pas réalisée directement sur le site d'Amilly, il est donc nécessaire de mettre en place un agrément qualité entre le transporteur et le site (ou pour plusieurs sites lorsque le transporteur est utilisé par plusieurs sites). Il s'agit d'un contrat qualité qui définit les responsabilités respectives et les aspects qualité requis (système qualité en vigueur, niveau de qualité attendu pour les produits, réglementation applicable, etc.).

Les transporteurs peuvent eux aussi faire appel à une entreprise sous-traitante pour la réalisation de la prestation de transport.(11)

La pratique de la sous-traitance en chaîne est d'ailleurs l'une des difficultés liées au transport, car elle entraîne un manque de visibilité pour les laboratoires pharmaceutiques donneurs d'ordre.

➤ Evaluation des sous-traitants :

Afin de vérifier les conditions de service de chacun de ses sous-traitants, le site d'Amilly réalise régulièrement des évaluations.

L'évaluation s'effectue en deux temps :

- 1- **L'évaluation statique**, qui permet de réaliser une évaluation préalable de la capacité du sous-traitant à fournir des produits ou services conformes aux besoins et exigences du demandeur.
- 2- **L'évaluation dynamique**, qui permet de suivre chaque sous-traitant au fur et à mesure de ses prestations. Elle permet une analyse dans le temps des capacités du sous-traitant à répondre aux besoins.

Concernant les transporteurs, l'évaluation dynamique est réalisée au minimum une fois par an par un membre du service qualité et le responsable du service transport.

Un système de notation est utilisé pour évaluer le transporteur et les critères utilisés sont les suivants :

- Le service fourni est conforme avec les modalités du contrat,
- Le délai de prestation est conforme avec les modalités du contrat,
- La réactivité lors de la détection d'une anomalie est conforme avec les modalités du contrat,
- Les actions de correction des anomalies détectées sont mises en place et suivies.

Une note sur 10 permet ensuite de définir si le transporteur est jugé acceptable ou non acceptable :

- Si le transporteur obtient une note supérieure ou égale à 8, le sous-traitant est accepté et peut être reconduit si besoin,
- Si le transporteur obtient une note comprise entre 5 et 7, il est alors jugé comme non acceptable. Dans ce cas, une réunion est organisée avec le transporteur afin de l'informer des conclusions de cette évaluation et des points ayant obtenu une mauvaise note. Une nouvelle évaluation est ensuite réalisée dans un délai maximum de 3 mois. Si lors de cette nouvelle évaluation le transporteur est à nouveau jugé comme non acceptable, un plan d'action correctif est alors formalisé et suivi,
- Si le transporteur obtient une note inférieure à 5, il est également jugé comme non-acceptable. Cette fois, un plan d'action correctif est directement formalisé et suivi et une nouvelle évaluation est réalisée dans un délai de 3 mois. Si la note obtenue lors de cette nouvelle évaluation est supérieure à 8, alors le transporteur est jugé comme acceptable. Dans le cas contraire, il est à nouveau jugé comme non acceptable.

En cas d'inexécution des obligations du sous-traitant, même en présence d'actions, une rupture du contrat peut avoir lieu, dans le respect des termes de ce contrat.

➤ Audits :

Afin de s'assurer de l'exécution du service par les sous-traitants et les transporteurs et de vérifier le respect du cahier des charges, des audits périodiques sont menés par le site d'Amilly. L'audit s'applique uniquement aux sous-traitants intervenant hors du site de distribution.

Différents types d'audit peuvent être menés :

- **Audit de mise en place** de la prestation qui a lieu avant de commencer la prestation avec un nouveau transporteur ou au maximum 1 an après le début de la prestation.

- **Audit de routine** pour les transporteurs chez lesquels un audit a déjà été mené. La fréquence des audits de routine est définie en fonction du type de sous-traitant et de la nature de ses activités.
- **Audit pour cause** qui a lieu en cas de besoin (à la suite d'une déviation majeure, d'un changement majeur de processus, ...).

Les audits de sous-traitants ne peuvent être réalisés que par un auditeur qualifié ayant suivi une formation spécifique et participé à la réalisation de deux audits de sous-traitants en tant que co-auditeur sous la supervision d'un auditeur qualifié. Il s'agit du responsable de l'audit.

Préalablement à l'audit, le responsable de l'audit doit définir le périmètre d'audit, le lieu et la date en lien avec le sous-traitant et les éventuels autres sites utilisateurs du sous-traitant. Il doit également préparer l'agenda de l'audit et le transmettre au sous-traitant environ un mois avant le début de l'audit. Pour finir, le responsable de l'audit réunit les informations concernant le sous-traitant (anomalies observées, ...) et prépare la documentation nécessaire à l'audit.

L'audit débute par une réunion d'ouverture au cours de laquelle une présentation du sous-traitant est demandée puis l'auditeur présente l'agenda et les objectifs de l'audit. Ensuite, une visite des locaux et/ou des installations est réalisée en fonction du type de sous-traitant et du lieu de l'audit. L'audit se poursuit par la revue de la mise en place des actions correctives et préventives (CAPAs) du précédent audit s'il ne s'agit pas d'un audit de mise en place, puis le personnel est interviewé et la documentation est revue.

Les constats et preuves sont donc recueillis tout au long des entretiens avec les audités et de la visite sur site. Ils doivent être le reflet concret des observations réalisées des activités et de l'examen des documents disponibles.

L'audit se termine enfin par une réunion de clôture pour présenter au sous-traitant les points forts observés, les remarques (en cas de remarque critique, la criticité est donnée au cours de la réunion de clôture) et les prochaines étapes avec les délais définis.

Après l'audit, le responsable de l'audit classe les remarques en fonction de leur criticité selon des critères définis dans une procédure qualité globale :

- **Remarque critique** : non-conformité par rapport au référentiel applicable, présentant un risque significatif et inacceptable et nécessitant une action corrective urgente. Le risque est avéré, la conséquence a été observée.
- **Remarque majeure** : non-conformité par rapport au référentiel applicable, pouvant entraîner un risque significatif et inacceptable et nécessitant une action corrective. Le risque est potentiel, la conséquence n'a pas été observée.
- **Remarque mineure** : non-conformité par rapport au référentiel applicable, n'entraînant pas de risque inacceptable et ne remettant pas en cause la fiabilité du système, celle-ci nécessite une amélioration spécifique.

Le responsable de l'audit rédige ensuite le rapport d'audit et le transmet au sous-traitant pour que les CAPAs soient définies. Le rapport d'audit doit être envoyé au sous-traitant dans les 28 jours suivants l'audit (sauf en cas de remarque critique où le rapport doit être envoyé dans les 14 jours suivants l'audit). Par la suite, le sous-traitant doit transmettre ses CAPAs dans un délai de 28 jours à réception du rapport d'audit (21 jours en cas de remarque critique) puis l'auditeur a 14 jours après la réception du plan d'action pour le valider.

La mise en place des CAPAs est suivie jusqu'à la clôture de celles-ci et une revue de leur avancement est effectuée tous les 4 mois. L'audit peut alors être clôturé lorsque toutes les actions ont été mises en place.

Les transporteurs sont des sous-traitants régulièrement audités. La fréquence de base pour les audits est de 4 ans mais cette fréquence peut être modifiée en fonction du résultat de l'évaluation annuelle réalisée par le site pour ce transporteur. Un planning d'audit est établi annuellement au niveau du site d'Amilly en prenant ainsi en compte la fréquence basique d'audit et les évaluations.

En fonction des cas, le lieu de l'audit des transporteurs est décidé de la façon suivante :

- Si le transport réalisé par le sous-traitant est du transport sans passage du fret par une plateforme, alors l'audit aura lieu au siège social de l'entreprise ou sur la plateforme qui permet de voir les remorques utilisées.
- Si le transport réalisé par le sous-traitant est du transport avec passage sur une seule plateforme, alors l'audit aura lieu sur la seule plateforme utilisée.
- Si le type de transport réalisé par le sous-traitant est du transport avec passage par plusieurs plateformes, alors il convient de choisir une des plateformes selon les critères suivants :
 - Taille et diversité des activités réalisées,
 - Mise en évidence de problèmes,
 - Lieu de réalisation des précédents audits.

➤ Indicateurs et suivi des transporteurs :

La qualité de la prestation de transport est mesurée par des indicateurs sur le taux de litiges liés au transport et sur le respect des délais de livraison.

Un litige est une information émanant du client présumant une non-conformité concernant un processus ou un service (par exemple : colis dévoyé, erreur de quantité livrée, livraison retardée...). Les litiges liés au transport ont pour origine une erreur ou un problème survenu entre la remise de la commande au transporteur (après le chargement du camion) et la livraison chez le client.

Les indicateurs suivis pour les transporteurs couvrent les délais de livraison, les colis dévoyés ou perdus, les casses, les livraisons partielles et permettent de s'assurer de la récupération de tous les colis endommagés et dévoyés.

Une réunion est organisée avec chaque transporteur de façon périodique afin de revoir les indicateurs, de décider d'actions si besoin et de faire un point opérationnel ce qui permet une amélioration continue de la qualité de service du site.

4.2.3. Qualification du transport

Afin de vérifier la conformité des températures auxquelles sont exposés les produits pendant leur transport, le transport domestique France au départ du centre de distribution d'Amilly et à destination des clients finaux (officines, hôpitaux, grossistes...) est qualifié au travers d'une qualification de performance périodique.

La démarche de qualification s'appuie sur la nature de l'activité de transport. En effet, cette activité est par nature une activité dont l'ensemble des paramètres ne peut être contrôlé. Les paramètres tels que la météo, la durée du transport, les conditions de circulation ne sont ni prévisibles, ni maîtrisables. Une évaluation des risques est effectuée pour mettre en évidence les facteurs qui influencent le profil de température durant le transport.

L'objectif de la qualification est donc de démontrer la reproductibilité du processus de transport en vérifiant régulièrement la conformité des températures durant le transport. Pour cela, des tests de température au départ du site d'Amilly sont réalisés pour couvrir les différents facteurs d'influence de cette température de transport.

Les conditions climatiques n'étant pas prévisibles à long terme de façon certaine, les tests sont donc réalisés chaque mois tout au long de l'année selon un plan de tests défini. De cette façon, les conditions les plus chaudes (mois d'été) et les plus froides (mois d'hiver) seront couvertes mais aussi les conditions intermédiaires, ce qui permet d'obtenir une vision générale des températures durant le transport.

L'étude de température doit couvrir tous les secteurs livrés à partir d'Amilly Distribution, pour cela, un plan annuel de tests est élaboré pour définir les zones géographiques à tester chaque mois pour chaque transporteur, ainsi que le département pour chacune de ces zones.

Le choix du nombre de tests par transporteur se fait en fonction du nombre de secteurs livrés par ce transporteur. Donc plus un transporteur livre de nombreux secteurs géographiques, plus le nombre de tests réalisés sera grand.

Les tests sont réalisés pour chaque transporteur et chaque type de transport (en température dirigée et en température non dirigée) au départ du site d'Amilly.

➤ Stratégie de qualification du transport à température non dirigée (TND) :

La stratégie de qualification du transport à température non dirigée repose sur l'envoi des commandes contenant des enregistreurs de température pour tracer la température des produits pharmaceutiques pendant le transport au départ d'Amilly DC jusqu'à la réception chez le client.

Le jour de départ des commandes contenant des enregistreurs est changé chaque mois pour couvrir tous les cas de figures, à savoir :

- Départ du centre de distribution et arrivée chez le client la même semaine : ce cas est couvert par les départs du lundi, mardi et mercredi.
- Départ du centre de distribution en semaine S et arrivée chez le client en semaine S+1 : ce cas est couvert par les départs du jeudi et vendredi.

L'enregistreur de température est placé dans un colis détail de la commande choisie, avec les produits, afin d'enregistrer la température au plus proche du produit. En raison du nombre de tests réalisés, il n'est pas nécessaire de décider de l'emplacement du colis contenant l'enregistreur de température dans le camion, les différentes positions seront testées aléatoirement par les différents tests réalisés.

Pour chaque expédition devant être testée, un enregistreur est placé dans un colis avec un prêt à poster pour le retour de l'enregistreur, un formulaire à remplir par le client afin de connaître la date, l'heure et l'adresse de la réception du colis ainsi qu'un courrier expliquant au client comment éteindre l'enregistreur de température. (Annexes 1 et 2)

A réception de l'enregistreur retourné par le client, les informations suivantes sur l'expédition chez le client défini sont enregistrées dans un tableau de suivi des tests :

- Date et heure d'expédition du site d'Amilly,
- Date et heure de réception chez le client,
- Température maximale,
- Température minimale,
- Durée totale du transport,
- Durée de l'excursion de température le cas échéant.

➤ Stratégie de qualification du transport à température dirigée (TD) :

Dans ce cas, le transport ayant lieu en camion à température dirigée du départ du centre de distribution jusqu'à la livraison chez le client, il n'est pas nécessaire de mettre des enregistreurs de température dans les commandes. Il convient de récolter les données de température acquises par le transporteur pendant la durée du transport pour s'assurer de la conformité de celles-ci. Ceci permet de s'assurer de la conformité de la température pendant le transport mais aussi de tester la capacité du transporteur à transmettre les données de température pour une commande.

Les commandes sont sélectionnées selon les départements devant être testés, puis une demande est effectuée par mail directement auprès du transporteur.

A réception du relevé de température par le transporteur, les informations sur la livraison chez le client défini et les données de température sont enregistrées dans le tableau de suivi des tests.

➤ Critères d'acceptation :

A l'issue des tests, les courbes de température de chaque transport sont analysées. Pour cela, des critères de conformité de température ont été établis en se basant sur les documents suivants :

- Selon le Specification Book transmis par la filiale France, détenteur des autorisations de mise sur le marché (AMM) des produits, les conditions de conservation des produits distribués à partir du site d'Amilly sont « inférieur à 25°C ». De ce fait, les données de température sont statuées conformes lorsque les températures sont comprises entre +2°C et +25°C,
- Selon le document groupe « General Principles on Temperature excursions » qui indique que les produits ayant des conditions de stockage qui ne doivent pas excéder 25°C ou 30°C ont généralement des données de stabilités disponibles qui montrent qu'une exposition de plusieurs semaines à des températures de 40°C n'a pas d'impact sur la stabilité et la qualité des produits. Ainsi, plusieurs jours à des

températures d'environ 30°C mais n'excédant pas 40°C n'a pas d'effet indésirable sur la qualité des produits.

- Selon la mise au point de l'ANSM « Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur »,
- Selon la mise au point de l'ANSM « Mise au point sur la conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid ».

Ces positionnements sur les excursions de température permettent de conclure que les excursions de température entre 25°C et 30°C, ainsi que celles entre 0°C et 2°C n'ont pas d'impact sur la qualité des produits.

En termes de durée potentielle d'excursion, la durée du transport est courte (moins d'une semaine) au regard de la durée de vie du produit, par conséquent, lors de l'évaluation des résultats, il est considéré que :

- Quand les températures sont **inférieures à 0°C**, les températures sont **non conformes** et une investigation est menée pour comprendre la raison de l'excursion et évaluer son impact sur la qualité des produits.
- Quand les températures sont comprises **entre 0°C et 2°C**, les températures sont jugées **non conformes mais acceptées** car elles sont sans impact sur la qualité des produits,
- Quand les températures sont comprises **entre 2°C et 25°C**, les températures sont **conformes**,
- Quand les températures sont comprises **entre 25°C et 30°C**, les températures sont jugées **non conformes mais acceptées** car elles sont sans impact sur la qualité des produits,
- Quand les températures sont **supérieures à 30°C**, les températures sont **non conformes** et une investigation est menée pour comprendre la raison de l'excursion et évaluer son impact sur la qualité des produits,

Un rapport global est émis deux fois par an pour statuer sur la conformité du transport aval au départ du centre de distribution d'Amilly. Un rapport est rédigé pour la période chaude, c'est-à-dire qui prend en compte les résultats des mois d'avril à septembre et un pour la période froide qui couvre les mois d'octobre à mars.

Ce rapport permet d'analyser et d'interpréter les résultats obtenus lors des tests et de fournir une base de données sur le profil de température du transport domestique France. Il permet également de fournir les profils de température pour les prochains appels d'offres et statuer sur les moyens de transport à mettre en place.

PARTIE 2 : ADAPTATION DU SITE POUR LA MAITRISE DES CONDITIONS DE TRANSPORT DANS LA REGLEMENTATION

1. Etat des lieux

1.1. Moyens en place

Afin de respecter la réglementation du transport notamment en termes de maîtrise des conditions de transport, le site d'Amilly met régulièrement en place des changements et des mesures afin de s'adapter et d'améliorer la maîtrise des températures auxquelles sont exposés les produits au cours de leur transport jusqu'aux clients.

Le site a notamment mis en place des changements au mois d'avril 2019. Avant l'implémentation de ces changements, les différents modes de transports étaient réalisés de la façon suivante :

- Le transport de type express était réalisé par 2 transporteurs effectuant les livraisons en température non dirigée dans toute la France,
- Le transport de type messagerie était réalisé par 3 transporteurs différents : 2 transporteurs effectuant les expéditions en température dirigée dont un livrant la région parisienne et le second livrant la région Sud-Est. Ces départements sont considérés comme à risque de survenue d'excursions de température. Le troisième transporteur livrait toute la France en température ambiante mais celui-ci dispose d'une flotte de remorques en température dirigée, ce qui permet en cas d'alerte canicule ou de période de grand froid, de réaliser les expéditions en température dirigée pour les départements concernés par l'alerte météo.
- Le transport de type affrètement était réalisé par 2 transporteurs livrant en température dirigée et un transporteur livrant en température ambiante.

Les périodes de canicule et de grand froid sont des périodes de météo exceptionnelles. Elles sont définies de la façon suivante :

- **Canicule** : Une période de canicule correspond à une période d'au moins 72 heures pendant laquelle la température ne descend pas au-dessous de 20°C la nuit et dépasse 30°C pendant la journée. La variation de température entre le jour et la nuit est très faible.
- **Grand froid** : Une période de grand froid correspond à une période d'au moins 48 heures pendant laquelle la température est constamment inférieure à 0°C jour et nuit.

Les périodes de canicule et de grand froid sont des périodes pour lesquelles le site reçoit des alertes météo qui permettent alors de mettre en place du transport à température dirigée pour le transport de type messagerie et la livraison le samedi matin pour les expéditions du vendredi pour transport de type express, pour tous les départements concernés par l'alerte météo, afin de réduire les risques de survenue d'excursions de température au cours du transport.

Au mois d'avril 2019, les contrats avec les transporteurs expressistes et de type affrètement prenaient fin et c'est donc à cette période qu'il a été décidé de reconduire ou non les différents contrats.

Ainsi, il a été décidé de ne pas reconduire le contrat avec l'un des deux transporteurs expressistes car celui-ci proposait des coûts de transport trop élevés par rapport au contrat précédent. Les départements qui étaient livrés par ce transporteur ont été affectés au second transporteur expressiste.

Il a également été décidé de ne pas reconduire le transporteur réalisant de l'affrètement en température ambiante afin de sécuriser ce type de transport en améliorant la maîtrise des conditions de transport. Les départements qui étaient livrés par ce transporteur sont ainsi livrés par un transporteur en température dirigée réalisant déjà des expéditions pour le centre de distribution, ce qui permet d'avoir la totalité du transport de type affrètement réalisé en température dirigée.

Ainsi, depuis le mois d’avril 2019, afin de maîtriser les conditions dans lesquelles sont transportés les produits pharmaceutiques jusqu’aux clients, et en fonction de la flotte de remorques disponible pour les différents transporteurs, le transport au départ du site d’Amilly est donc réalisé de la façon suivante (tableau II) :

- La totalité des transporteurs qui effectuent du transport de type affrètement réalisent les expéditions avec des remorques en température dirigée,
- Le transport de type messagerie est également réalisé en température dirigée sauf pour un transporteur qui réalise les expéditions en température ambiante. En revanche, celui-ci effectue les expéditions en température dirigée pour les départements concernés lors du déclenchement d’une alerte météo,
- Le transport de type express est quant à lui réalisé en température ambiante, mais les délais de livraison de ce type de transport sont courts (à J+1).

Tableau II - Répartition des transporteurs par types de transport à partir d’Avril 2019

Affrètement	Messagerie	Express
3 transporteurs en TD	- 2 transporteurs en TD - 1 transporteur en TND avec passage en TD en cas d’alerte météo	1 transporteur en TND

1.2. Bilans des tests de qualification du transport

Afin d’évaluer l’impact des changements mis en place en avril 2019 sur les conditions de transport des produits au départ du site d’Amilly, il est nécessaire de comparer les résultats obtenus lors des tests de qualifications de performance du transport pour les périodes chaudes et pour les périodes froides testées avant et après la mise en place de ces changements.

1.2.1. Bilan périodes chaudes

Les périodes chaudes testées correspondent aux étés 2018 et 2019, c'est-à-dire les périodes d'avril à septembre 2018 et d'avril à septembre 2019.

Le tableau III récapitule ainsi les résultats obtenus au cours de ces deux périodes de tests pour le transport en température dirigée (TD) et pour celui en température non dirigée (TND).

Tableau III - Bilan des tests de qualification pour les périodes chaudes 2018 et 2019

		TD		TND		TOTAL
		25°C < T°C < 30°C	T°C > 30°C	25°C < T°C < 30°C	T°C > 30°C	
Avril à Septembre 2018	Nb de tests effectués	20		70		90
	Temps de transport mesuré (en h)	656		3415		4071
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	34	5	39
	Durée totale des NC (en h)	0	0	277,4	11,6	289
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	8,1%	0,3%	7,1%
Avril à Septembre 2019	Nb de tests effectués	36		61		97
	Temps de transport mesuré (en h)	1397		2594		3991
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	16	5	21
	Durée totale des NC (en h)	0	0	246	16	262
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	9,5%	0,6%	6,6%

➤ Avril 2018 à Septembre 2018 :

Durant l'été 2018, aucune excursion de température au-dessus de 25°C n'a été observée pour le transport réalisé en température dirigée.

Pour le transport en température non dirigée, 34 expéditions ont présenté des excursions de température comprises entre 25 et 30°C. Ces excursions ont donc été jugées acceptables car elles n'ont pas d'impact sur la qualité des produits contenus dans la remorque. Ces excursions sont survenues lors d'expéditions réalisées par les deux transporteurs expressistes, le

transporteur de type affrètement et le transporteur de type messagerie en dehors des périodes d'alertes météo.

De plus, 5 expéditions ont présenté des excursions au-delà de 30°C qui sont récapitulées dans le tableau IV. Parmi ces 5 expéditions, la température maximale observée est de 33,3°C pour l'expédition vers le département 34 et la durée maximale d'excursion observée est de 4,2h lors de l'expédition vers le département 83.

Au global, la température de transport est comprise dans la plage de température de 2°C-25°C pendant 92,9% du temps de transport testé. Les résultats obtenus sont donc satisfaisants puisque les non-conformités sont peu nombreuses, les températures maximales observées restent proches de 30°C et sont donc sans impact sur la qualité des produits et enfin, les durées d'excursions sont relativement courtes par rapport à la durée de vie des produits.

Tableau IV - Excursions de température supérieures à 30°C survenues lors de l'été 2018

Type de transport	Date de départ	Département	Durée en heure > 30°C	Température maximale observée
Express	20/07/2018	83	4,2	31,1°C
Express	24/07/2018	75	3,2	33,2°C
Express	24/07/2018	07	0,7	32,1°C
Express	23/08/2018	34	3,2	33,3°C
Messagerie	18/09/2018	07	0,3	30,1°C

Au cours de la période testée, 2 alertes canicules ont été déclenchées, la première pour la période du 28 juin au 4 juillet 2018 et la seconde du 23 au 31 juillet 2018.

Concernant les excursions supérieures à 30°C, 4 des 5 excursions ont été détectées pour les deux transporteurs réalisant du transport de type express pour lequel il n'y a pas de flotte de véhicules en température dirigée disponible. De plus, les expéditions vers les départements 75 et 07 ont eu lieu durant les périodes d'alerte canicule mais elles ont été expédiées en début de semaine donc elles ne rentraient pas dans les critères de l'alerte météo.

La seule excursion de température observée pour le transport de type messagerie n'a pas eu lieu au cours d'une alerte canicule c'est pourquoi l'expédition a été réalisée en température ambiante mais la durée de l'excursion est très courte (0,3 heures) et la température maximale (30,1°C) dépasse d'un dixième de degré les 30°C.

Lors des alertes canicules, 3 expéditions ont été sélectionnées pour placer un enregistreur de température dans l'un des colis afin de vérifier que le transporteur de type messagerie qui effectue habituellement les expéditions en température ambiante réalise bien le transport en température dirigée pour les départements demandés. L'ensemble des enregistreurs retournés ne présentent pas d'excursion de température ce qui confirme la bonne prise en compte du transporteur pour le passage en température dirigée.

➤ Avril 2019 à Septembre 2019 :

Lors de l'été 2019, il ne reste donc plus qu'un transporteur expressiste et un transporteur de type messagerie effectuant des expéditions en température ambiante ce qui explique la diminution du temps de transport mesuré lors des tests pour le transport en température non dirigée (tableau III).

Malgré l'augmentation du temps de transport mesuré pour le transport en température dirigée, aucune excursion de température n'est observée pendant les expéditions, et ce même pour le transport de type affrètement, ce qui démontre l'efficacité des moyens mis en œuvre pour maintenir les conditions de température requises de 2°C à 25°C durant la totalité du transport.

Pour cette période de qualification, toutes les excursions de températures observées concernent donc uniquement le transport réalisé en température ambiante. Il y a eu 16 expéditions qui ont présenté des excursions de température entre 25°C et 30°C, soit 18 de moins qu'au cours de l'été 2018. La durée totale de ces excursions de température est également en baisse par rapport à la période précédente, en effet celle-ci est passée de 277,4 heures à 246 heures.

Parmi les expéditions ayant présenté des excursions de température comprises entre 25°C et 30°C, 4 de ces expéditions ont été réalisées par le transporteur de type messagerie en dehors des périodes d'alertes météo et les 12 autres expéditions ont été réalisées par le transporteur expressiste également en dehors des alertes météo ou à destination de départements qui n'étaient pas concernés par les alertes.

De plus, 5 expéditions ont présenté des excursions de température supérieures à 30°C (tableau V), ce qui est identique à la période précédente. En revanche, la température maximale de 35,4°C survenue au cours de l'expédition vers le département 89 ainsi que la durée de cette excursion sont en hausse par rapport à la période de tests précédente. Cependant, les températures maximales observées au cours des excursions restent inférieures à 40°C et ce pendant des durées relativement courtes par rapport à la durée de vie des produits, donc ces excursions de température ont également été jugées sans impact sur la qualité des produits.

Tableau V - Excursions de température supérieures à 30°C survenues lors de l'été 2019

Type de transport	Date de départ	Département	Durée en heure > 30°C	Température maximale observée
Express	27/06/2019	72	1,7	32,0°C
Express	03/07/2019	34	1,7	33,4°C
Express	04/07/2019	39	1,2	32,3°C
Express	24/07/2019	89	8,2	35,4°C
Express	20/09/2019	61	2,7	31,2°C

Au cours de la période testée, 3 alertes canicules ont été déclenchées, la première pour la période du 25 au 28 juin 2019 et prolongée pour quelques départements jusqu'au 5 juillet, la seconde du 20 au 28 juillet 2019 et enfin la troisième pour la période du 2 au 18 août 2019.

Concernant les excursions supérieures à 30°C, la totalité des excursions a été détectée pour le transport de type express et 4 des 5 excursions ont eu lieu au cours d'alertes canicules mais ont été expédiées en début de semaine donc ces expéditions n'étaient pas concernées par les alertes météo. Cependant, ce type de transport ne possède pas de flotte de véhicules pouvant effectuer les expéditions en température dirigée et la durée de ce type de transport est courte (environ 24h) avec ainsi des excursions de température de courtes durées (8,2 heures au maximum).

Au total, le nombre de tests non conformes a diminué au cours de cette période pour passer de 39 à 21, ce qui représente une baisse de 7,1% à 6,6% en termes de durée d'excursion par rapport au temps total de transport testé. Ainsi, malgré des épisodes de canicule plus long et plus intenses durant l'été 2019 ayant entraîné des non-conformités légèrement plus longues

et avec des températures maximales plus élevées par rapport à l'été 2018, on peut observer une augmentation de 92,9% à 93,4% du temps de transport testé présentant des températures conformes comprises entre 2°C et 25°C. Ces résultats montrent l'impact positif de l'augmentation de la part de transport réalisé en température dirigée avec le passage en température dirigée de la totalité du transport de type affrètement.

Pour finir, lors du déclenchement des alertes canicules, 6 expéditions ont été sélectionnées pour placer un enregistreur de température dans l'un des colis afin de vérifier que le transporteur de type messagerie bascule bien en transport en température dirigée pour les départements demandés. Parmi les 6 enregistreurs de température reçus, un seul présente des températures conformes. De plus, 3 autres enregistreurs présentent des excursions de températures comprises entre 25°C et 30°C et dont le transporteur confirme avoir réalisé les expéditions en température non dirigée. Enfin, 2 enregistreurs ont montré des excursions de température supérieures à 30°C et pour lesquels aucune réponse n'a été obtenue de la part du transporteur, mais ces résultats montrent également une non prise en compte de la demande de passage en température dirigée par le transporteur.

À la suite des résultats obtenus lors de ces tests, la fiabilité du passage en température dirigée lors des alertes météo par le transporteur de type messagerie est donc remise en question.

1.2.2. Bilan périodes froides

Les périodes froides testées correspondent à la période d'octobre 2018 à mars 2019 et celle d'octobre 2019 à mars 2020.

Le tableau VI récapitule ainsi les résultats obtenus au cours de ces deux périodes de tests pour le transport effectué en température dirigée (TD) et en température non dirigée (TND).

Tableau VI - Bilan des tests de qualification pour les périodes froides 2018 et 2019

		TD		TND		TOTAL
		T°C < 0°C	0°C < T°C < 2°C	T°C < 0°C	0°C < T°C < 2°C	
Octobre 2018 à Mars 2019	Nb de tests effectués	25		67		92
	Temps de transport mesuré (en h)	774,2		3683,9		4458,1
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	0	5	5
	Durée totale des NC (en h)	0	0	0	10	10
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	0%	0,3%	0,2%
Octobre 2019 à Mars 2020	Nb de tests effectués	33		54		87
	Temps de transport mesuré (en h)	1225		3029		4254
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	0	0	0
	Durée totale des NC (en h)	0	0	0	0	0
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	0%	0%	0%

➤ Octobre 2018 à Mars 2019 :

Durant l'hivers 2018, aucune non-conformité n'a été détectée pour le transport en température dirigée, toutes les températures des tests se situaient donc entre 2°C et 25°C.

Néanmoins, 5 excursions de température ont été détectées pour le transport en température non dirigée. Il s'agit d'excursions de température inférieures à 2°C mais supérieures à 0°C donc la température de ces excursions est jugée non conforme mais acceptée car elle n'a pas d'impact sur la qualité des produits contenus dans la remorque. Ces excursions représentent un total de 10 heures de transport en dessous de 2°C et sont survenues lors d'expéditions réalisées par les transporteurs expressistes et le transporteur de type affrètement en dehors des périodes d'alertes météo. En revanche, aucune excursion de température en dessous de 0°C n'a été détectée.

Finalement, la température de transport est comprise dans la plage de température de 2°C-25°C pendant 99,8% du temps de transport testé. Les résultats obtenus sont donc satisfaisants puisque les non-conformités, dont les températures minimales relevées restent proches de 1°C, sont sans impact sur la qualité des produits et peu nombreuses.

Au cours de la période testée, une alerte météo pour période de grand froid a été déclenchée du 24 au 25 janvier 2019.

Durant cette alerte grand froid, une expédition a été sélectionnée pour y placer un enregistreur de température afin de contrôler la mise en place du transport à température dirigée par le transporteur de type messagerie. L'enregistreur retourné par le client confirme que malgré la consigne, la température dirigée n'est pas maintenue pendant la totalité du transport. Le transport a duré 168,5 heures dont 13,7 heures avec une température comprise entre 0°C et 2°C. La température minimale atteinte est de 1,7°C, ce qui reste proche de 2°C et donc sans impact sur la qualité des produits contenus dans la remorque.

Cette non prise en compte de la demande de passage en température dirigée est la première observée pour le transporteur, mais des difficultés ont été rencontrées par la suite au cours de l'été 2019, comme vu précédemment lors de l'évaluation des périodes chaudes.

➤ Octobre 2019 à Mars 2020 :

Pour rappel, lors de cette période il ne reste plus qu'un transporteur expressiste et un transporteur de type messagerie qui effectuent des expéditions en température ambiante par rapport à la période d'octobre 2018 à mars 2019.

Ces changements de transporteurs ont entraîné une augmentation de la part de tests réalisés pour le transport en température dirigée du fait de l'augmentation des départements livrés par un des deux transporteurs de type affrètement. Le nombre de tests effectués pour le transport en température ambiante a lui été diminué à la suite de la suppression du second transporteur expressiste. Bien qu'il y ait eu plus de tests réalisés pour le transport en température dirigée, aucune excursion de température n'a été observée pendant les expéditions, ce qui démontre l'efficacité des moyens mis en place, notamment pour le transport de type affrètement, pour maintenir les conditions de température requises de 2°C à 25°C durant la totalité du transport.

Au cours de la période testée, aucune alerte météo pour période de grand froid n'a été déclenchée. Finalement, lors de cette période de qualification aucune excursion de température inférieure à 2°C n'a été observée, que ce soit pour le transport en température dirigée ou le transport en température ambiante. Ces résultats montrent l'efficacité de

l'augmentation de la part de transport réalisé en température dirigée pour le maintien des températures de transport entre 2°C et 25°C pendant la totalité du transport.

Tout cela confirme que les conditions de transport sont adaptées à la bonne conservation des produits durant les périodes hivernales.

2. Conclusion de l'état des lieux et prise de décision

La réalisation des tests de qualification de performance au cours des différentes périodes chaudes et froides avant et après la mise en place des changements d'avril 2019 ont permis de montrer l'efficacité du passage en température dirigée de la totalité du transport de type affrètement.

De plus, toutes les excursions de température détectées au cours des périodes de tests sont survenues lors d'expéditions réalisées en température non dirigée, ce qui démontre l'efficacité du transport en température dirigée à maintenir les conditions de température requises durant la totalité du transport.

Au regard du durcissement de la réglementation du transport concernant la maîtrise des conditions de transport, le centre de distribution d'Amilly souhaite encore diminuer la survenue d'excursions de température au cours du transport des produits jusqu'aux clients. Pour cela, les tests de qualification ont démontré qu'augmenter la part de transport réalisé en température dirigée est un moyen efficace pour maîtriser les conditions de transport.

A la suite du passage de la totalité du transport de type affrètement en température dirigée, il ne reste plus que le transporteur expressiste et un transporteur de type messagerie qui réalisent des expéditions en température ambiante.

En revanche, le transport de type express est un transport pour lequel il n'existe pas de flotte de véhicules pouvant réaliser les expéditions en température dirigée. Il n'est donc pas possible de basculer ce transport en température dirigée, mais les expéditions pour ce type de transport sont de courtes durées (moins de 24 heures) par rapport aux autres types de transports.

Le centre de distribution peut donc agir seulement sur le transport de type messagerie.

Les périodes de tests ont permis de mettre en évidence les difficultés du transporteur de type messagerie à basculer d'un transport en température ambiante à un transport en température dirigée lors du déclenchement des alertes météo ce qui a entraîné l'apparition d'excursions de température malgré les alertes météo. Néanmoins, ce transporteur est le transporteur de type messagerie livrant le plus grand nombre de départements et celui-ci réalise également des expéditions vers des départements livrés par le centre de distribution de Saint-Loubès. Il n'est donc pas possible de supprimer ce transporteur pour attribuer les départements qu'il dessert à un autre transporteur de type messagerie réalisant déjà des expéditions pour les deux centres de distribution. Aussi, ce transporteur ne dispose pas d'une flotte suffisante de véhicules à température dirigée pour réaliser la totalité des expéditions en température dirigée toute au long de l'année.

Il a donc été décidé de réaliser un appel d'offres pour le transport de type messagerie afin d'intégrer un nouveau transporteur pouvant réaliser des expéditions en température dirigée dans le but de lui attribuer des départements actuellement livrés par le transporteur en température ambiante et donc de basculer celui-ci en totalité en température dirigée.

Pour finir, les tests de qualification ont montré la survenue d'excursions de température en dehors des périodes d'alerte météo, notamment lors des périodes chaudes. Ainsi, à l'issue de l'appel d'offres il sera également nécessaire de revoir les seuils de déclenchement des alertes météo ainsi que les actions à mettre en place lors du déclenchement de ces alertes.

PARTIE 3 : DEROULEMENT D'UN APPEL D'OFFRES TRANSPORTEUR MESSAGERIE

Le choix de nouveaux transporteurs se fait par des appels d'offres réalisés par la direction « transports » et la direction « achats » de la Supply Chain. La réalisation d'un appel d'offres implique les responsables sites pour lesquels le transporteur assurera un service, les responsables transports, les achats et les services qualité.

Un appel d'offres est une procédure par laquelle un acheteur potentiel demande à différents soumissionnaires de faire une proposition commerciale chiffrée en réponse à la formulation détaillée (cahier des charges) de son besoin de produit, service ou prestation (12).

1. Périmètre et contexte

L'appel d'offres « Messagerie France 2019 » est un appel d'offre transporteur pour la livraison des produits Sanofi en mode messagerie en 24/48h selon les canaux, au départ des centres de distribution d'Amilly et de Saint-Loubès vers les clients (Hôpitaux, Pharmacies, Grossistes et Collectivités) sur le territoire national métropolitain. Cela concernera donc toutes les expéditions au colis et jusqu'à deux palettes réalisées en température dirigée entre 15 et 25°C.

L'objet de l'appel d'offres est de mettre en concurrence les contrats en place prenant fin au 31 mars 2020 et de rechercher des fournisseurs alternatifs au transporteur de type messagerie réalisant les expéditions en température non dirigée pour sécuriser l'activité.

La mise en place de cet appel d'offres est donc prévue en avril 2020, et ce pour une durée de trois ans.

Les objectifs sont de sécuriser l'activité par l'augmentation du panel fournisseurs et la capacité de transport en température dirigée, de segmenter le panel fournisseurs par région pour couvrir efficacement le territoire français et d'augmenter le niveau de qualité.

2. Déroulement de l'appel d'offres

2.1. Procédure de communication

L'appel d'offres s'effectue à l'aide d'une plateforme nommée « e-sourcing ». Tous les documents et réponses relatifs à l'appel d'offres sont mis à disposition exclusivement sur cette plateforme.

Les soumissionnaires doivent respecter un schéma de réponse spécifique. Les réponses doivent être conformes aux modèles fournis, sans aucune modification. En effet, les offres qui ne répondent pas à cette exigence ne sont pas considérées comme valides.

Des conférences téléphoniques ou des réunions avec les fournisseurs peuvent avoir lieu pour répondre aux questions des soumissionnaires. Au cours de ces sessions, les soumissionnaires peuvent poser des questions directement aux contacts Sanofi. En dehors des sessions de téléconférence ou des réunions planifiées, toutes les communications entre les soumissionnaires et Sanofi doivent s'effectuer via la plateforme e-sourcing, au cours des sessions de questions / réponses. Aucun soumissionnaire ne doit contacter ou tenter de contacter le personnel Sanofi impliqué dans l'appel d'offres, autre que les contacts déterminés. En outre, les soumissionnaires ne doivent fournir aucune forme d'incitation spéciale aux représentants de Sanofi au cours du processus d'appel d'offres.

2.2. Préparation de l'appel d'offres

Préalablement à l'appel d'offres, il est nécessaire de réaliser une étape de recherche de potentiels fournisseurs qui seront par la suite intégrés ou non à l'appel d'offres. Pour cela, un panel de fournisseurs est consulté via l'envoi d'un questionnaire RFI « Request for Information » sur la plateforme e-sourcing qui correspond à une demande d'information. Le questionnaire est composé de questions ouvertes en vue de récolter des informations générales et opérationnelles sur l'activité du fournisseur comme notamment la capacité de transport ou encore la couverture géographique du transporteur, mais aussi des questions portant par exemple sur la qualité, la sécurité et la sureté. Ce questionnaire permet d'étudier

si le fournisseur répond aux attentes fixées et s'il peut donc être considéré comme un fournisseur potentiel pour l'appel d'offres.

Les 3 transporteurs de type messagerie actuellement en place au niveau des deux sites de distribution ont été consultés lors de la demande d'information RFI afin de mettre en concurrence leurs offres commerciales avec celles des nouveaux fournisseurs potentiels.

Lors de la demande d'information RFI, 10 nouveaux fournisseurs challengers ont également été consultés mais seulement 8 d'entre eux ont répondu à la demande et ont retourné le questionnaire complété.

Une fois les questionnaires RFI complétés et déposés sur la plateforme par les différents fournisseurs potentiels, une synthèse des réponses a été réalisée par le service Achats selon les 8 critères suivants :

- **Critère de dépendance financière** : situation dans laquelle « une entreprise se trouve dans l'impossibilité de substituer à son donneur d'ordre un ou plusieurs autres donneurs d'ordre lui permettant de faire fonctionner son entreprise dans des conditions techniques et économiques comparables » (13), c'est-à-dire lorsqu'une partie importante voire prépondérante du chiffre d'affaires est réalisée avec un ou deux clients ;
- **Sous-traitance** : utilisation de sous-traitants par le fournisseur et présence ou non d'un suivi des sous-traitants notamment par la réalisation d'audits ;
- **Qualité** : détention d'une certification BPD, détention d'autres certifications comme par exemple la certification ISO 9001 fondée sur les principes du management de la qualité (norme internationale éditée par l'International Organization for Standardization, soit l'Organisation internationale de normalisation en français) et la certification Opérateur Economique Agréé (OEA) Sécurité et Sûreté, et réalisation d'audits internes ;
- **Hygiène – Sécurité – Environnement (HSE)** : présence d'une politique de sécurité écrite, possession d'une autorisation pour le transport de produits dangereux (ADR, Accord for Dangerous goods by Road : accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route), système de suivi des remorques par géolocalisation ;

- **Responsabilité Sociétale des Entreprises (RSE)** : elle est définie par la Commission européenne comme « l'intégration volontaire par les entreprises de préoccupations sociales et environnementales à leurs activités commerciales et leurs relations avec leurs parties prenantes » (14), autrement dit, il s'agit de la contribution des entreprises aux enjeux du développement durable dont le périmètre est défini dans la norme ISO 26000. Les points évalués lors de la RFI sont notamment l'utilisation d'un système de traçabilité pour la consommation de carburant, la mise en place d'un suivi des émissions de CO₂, d'un programme ou d'une formation à la conduite écologique, l'utilisation de carburants alternatifs (gaz, camions électriques, ...) ;
- **Température des flux en messagerie** : réalisation des expéditions avec des camions en température ambiante et/ou avec des camions en température dirigée.
- **Assurances** : couverture du fournisseur par une assurance responsabilité civile ;
- **Système d'Echange de Données Informatisé (EDI)** : possession d'un système d'échange de données informatisé qui est un moyen pour deux entités d'échanger des informations selon un format standardisé et par le biais d'outils informatiques.

En prenant en compte les critères ayant un aspect qualité ou provenant d'exigences des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros, les réponses obtenues de la part des différents transporteurs (dont les noms ont été anonymisés afin de conserver la confidentialité) sont synthétisées dans le tableau VII.

Tableau VII - Synthèse des réponses obtenues après la RFI

Fournisseurs / Critères	Sous-traitance	Qualité (certifications)	HSE (Sécurité, ADR, géolocalisation)	Température des flux
Transporteur A	Oui et audit	Non	Non (mais géolocalisation)	Ambiante et TD
Transporteur B	Non	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur C	Oui et audit	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur D	Oui et audit	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur E	Non	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur F	Oui et audit	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur G	Non	Oui	Non (mais géolocalisation)	Ambiante et TD
Transporteur H	Non	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur I	Oui et audit	Oui	Oui	Ambiante et TD
Transporteur J	Oui et pas d'audit	Non	Oui	Ambiante
Transporteur K	Oui et audit	Oui	Oui	Ambiante et TD

La synthèse des réponses obtenues à la suite de la demande d'informations (RFI) a ensuite permis de réaliser une notation des différents transporteurs en attribuant une note entre 1 et 5 à chacun des 8 critères selon les réponses obtenues puis en pondérant ces différents critères selon leur degré d'importance (tableau VIII).

Tableau VIII - Notation des transporteurs après la RFI

Fournisseurs / Critères	1. Dépendance financière	2. Sous-traitance	3. Qualité	4. HSE	5. RSE	6. Température	7. Assurances	8. EDI	Notation /40	Notation pondérée
Transporteur E	5	5	4	4	3	5	5	5	36	4,5
Transporteur B	5	5	3	5	2	5	5	5	35	4,3
Transporteur H	5	5	3	4	3	5	5	5	35	4,3
Transporteur C	5	3	3	3	4	5	5	5	33	4,1
Transporteur D	5	3	3	3	3	5	5	5	32	4
Transporteur I	3	3	3	3	4	5	5	5	31	4
Transporteur F	5	3	4	5	2	3	5	5	32	3,9
Transporteur G	3	5	2	2	3	5	5	5	30	3,8
Transporteur K	3	3	1	5	1	5	5	5	28	3,5
Transporteur A	3	3	1	2	1	5	5	5	25	3,2
Transporteur J	3	2	1	2	3	0	5	5	21	2,3
Pondération par critère	5%	10%	20%	10%	10%	20%	20%	5%	100%	

A la suite des réponses obtenues lors de la demande d'information RFI et de la notation des transporteurs selon les différents critères, le transporteur J ayant obtenu la plus faible note ne sera pas intégré au processus d'appel d'offres car celui-ci dispose uniquement d'une flotte de véhicules à température ambiante, il n'effectue pas de suivi de ses sous-traitants et en termes de qualité, il ne possède aucune certification ni de département qualité et ne réalise pas d'audits internes.

De plus, les transporteurs A et G ont également présenté des résultats peu satisfaisants (tableau VII).

En effet, le transporteur A a obtenu la seconde plus faible note car il ne dispose pas de certification qualité ni d'autorisation pour le transport de matières dangereuses (ADR), il ne réalise pas d'audits internes, et enfin, il n'a pas de politique de sécurité et de développement durable (RSE) car celui-ci sous-traite la totalité de son activité.

Le transporteur G ne dispose pas non plus d'autorisation pour le transport de matières dangereuses (ADR), il n'a pas de politique de sécurité en place et ne dispense donc pas de formation sur la sécurité à ses employés, de plus, en termes de couverture géographique, ce transporteur livre uniquement la région parisienne, or Sanofi dispose déjà d'un transporteur de type messagerie couvrant uniquement l'Île de France.

A cette étape, il est donc déjà admis que ces deux transporteurs ne seront pas retenus à l'issue de l'appel d'offres mais ceux-ci ont tout de même été conservés pour le processus d'appel d'offres à des fins de benchmark, c'est-à-dire afin de comparer les offres des différents transporteurs et de les mettre en concurrence.

Il est à noter que les transporteurs B, D et H correspondent aux trois transporteurs de type messagerie actuellement en place au niveau des deux centres de distribution et que le transporteur E réalise déjà du transport de type affrètement pour le compte de Sanofi.

Finalement, à la suite de la demande d'information et après l'analyse des réponses obtenues, les 3 transporteurs de type messagerie actuels ainsi que 7 des 8 nouveaux fournisseurs potentiels ont donc été retenus pour l'appel d'offres.

2.3. Déclenchement de l'appel d'offres

En amont du déclenchement de l'appel d'offres, le service des achats prépare un certain nombre de documents afin de les déposer sur la plateforme quelques jours avant le lancement de l'appel d'offres, dont notamment :

- Le **règlement de la consultation** qui définit les conditions techniques et commerciales de l'appel d'offres « Messagerie France 2019 » ;
- Le **cahier des charges** correspondant à la définition du besoin par les deux sites de distribution impliqués dans l'appel d'offres, en termes de conditions techniques et pharmaceutiques attendues lors de la prestation de transport ;
- Le **projet de contrat**, qui correspond à un engagement réciproque entre Sanofi et le transporteur et qui a pour objet de définir les termes et conditions de la réalisation des prestations ;
- Le **contrat qualité (ou charte qualité transport)**, qui définit les critères qualité devant être mis en œuvre et suivis, en accord avec les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), lorsqu'un contrat de transport est conclu entre le prestataire et le donneur d'ordre ;
- Le **cahier des charges HSE**, décrivant l'ensemble des aspects Santé au travail, Sécurité et Environnement (HSE) applicables pour la réalisation de transport par route, comme par exemple les règles de sécurité sur les prestations à réaliser et la gestion des accidents ;
- La **charte de livraison**, qui reprend des règles à respecter lors de la livraison des commandes chez les clients, les délais à respecter selon le canal de livraison (grossiste, pharmacie, hôpital) et la conduite à tenir en cas de problème (par exemple si un colis est manquant ou abîmé) ;
- Le modèle de **surcharge carburant**, avec la formule utilisée pour calculer le pourcentage de la part du gasoil sur le coût total du transport. Le carburant est un des principaux postes de coût des transporteurs, donc pour tenir compte des évolutions du prix du pétrole, le prix du transport facturé est indexé sur celui des

carburants. Cette surcharge carburant est révisée mensuellement sur la base du montant moyen du prix du gazole à la pompe du mois précédent (15) ;

- La **grille de prix**, qui sera à compléter par les différents prestataires selon les tarifs proposés ;

Avant le déclenchement de l'appel d'offres et afin de pouvoir y participer, les prestataires retenus à la suite de la demande d'information devaient obligatoirement avoir déposé sur la plateforme e-sourcing avant la date fixée l'Engagement de Confidentialité signé ainsi que le nom de l'unique interlocuteur chargé du dossier.

En effet, concernant la confidentialité, le prestataire est tenu de traiter comme confidentielle l'intégralité des informations qui peuvent lui être fournies durant le processus d'appel d'offres. Chaque prestataire se porte garant, pour son personnel, du respect de cette obligation conformément au document d'accord de confidentialité qu'il a signé. Sanofi respecte également la confidentialité des propositions soumises par les soumissionnaires. Tout manquement à l'obligation de confidentialité a pour conséquence que le soumissionnaire défaillant est immédiatement disqualifié et exclu du processus de demande de proposition.

L'appel d'offres a ensuite été lancé en juin 2019. Le processus d'appel d'offres correspond à une demande de proposition, ou en anglais Request For Proposal (RFP), c'est-à-dire une demande d'offre technique proposée par les différents prestataires par rapport au cahier des charges établi par les deux centres de distribution, intégrant également une demande de prix, ou Request For Quotation (RFQ), de l'offre technique proposée.

Les soumissionnaires sont également informés qu'ils doivent soumettre la solution, les tarifs et les conditions les plus favorables qu'ils sont disposés à offrir en réponse à cette demande de proposition.

➤ Contenu de la proposition :

Afin que la proposition des prestataires soit complète et conforme aux attentes, les documents attendus devant être déposés sur la plateforme e-sourcing au plus tard le 1^{er} juillet 2019 par les transporteurs sont les suivants :

- L'**Accusé de Réception** de l'appel d'offres signé, attestant que le prestataire a bien reçu les différents documents préalablement déposés sur la plateforme par le service Achats de Sanofi ;
- L'**offre technique et commerciale** proposée répondant au cahier des charges établi par les deux centres de distribution ;
- Le fichier des **grilles tarifaires** complété ;
- Le fichier de la **Surcharge Carburant** complété ;
- Le **Cahier des Charges** de l'appel d'offres « Messagerie France 2019 » en indiquant ses commentaires ;
- Le **projet de contrat** en indiquant ses commentaires ;
- L'acceptation :
 - De la Charte Qualité Transport, tamponnée et signée ;
 - Du Cahier des Charges HSE, tamponné et signé ;
 - De la Charte Livraison, tamponnée et signée ;

➤ Présentation des offres :

Une fois que les prestataires ont déposé tous les documents nécessaires sur la plateforme, trois tours de soutenance sont organisés afin que les transporteurs présentent leur offre technique répondant au cahier des charges établi ainsi que leur offre tarifaire.

A l'issue du premier et du second tour se déroulant au cours du mois de juillet 2019, les propositions vont être analysées et les prestataires présentant des propositions non conformes aux attentes seront éliminés du processus d'appel d'offres.

2.4. Analyse des dossiers des candidats

Les critères d'évaluation permettant d'apprécier les propositions des prestataires sont notamment :

- Les conditions financières de la proposition : coût total pour Sanofi, résultats de la négociation globale, l'amélioration continue, la transparence de la structure de prix,
- L'acceptation des conditions contractuelles de Sanofi,
- La pertinence et l'exactitude de la proposition en fonction des besoins exprimés et aux formats requis,
- La conformité aux exigences Sanofi et/ou des autorités applicables en matière d'environnement, de santé et de sécurité (HSE) et de qualité,
- L'organisation du transporteur : structure, réseau, suivi d'activité, implantation géographique...),
- La capacité du prestataire à fournir un suivi mensuel de son bilan carbone, autrement dit un suivi de ses émissions de CO₂,
- La capacité du prestataire à innover et proposer une approche « Green » en termes de développement durable,
- La capacité du prestataire à rendre le service avec des engagements de résultats et de qualité,
- Être force de proposition d'un plan de progrès améliorant la performance de son activité.

Suite aux deux premiers tours de soutenance, un écrémage des participants ne répondant pas aux critères a été effectué. En effet, les prestataires ayant une taille critique, présentant une flotte limitée de véhicules en température dirigée ou encore proposant des prix trop élevés n'ont pas été retenus.

Ainsi, à l'issue des deux premiers tours, une liste restreinte de potentiels prestataires a pu être établie parmi lesquels figurent le nouveau transporteur I, ainsi que les transporteurs messagerie actuels (transporteurs B, D et H) et le transporteur E effectuant actuellement du transport de type affrètement pour Sanofi.

Une fois les réponses à l'appel d'offre analysées, les transporteurs présélectionnés devront être évalués sur le plan qualité afin de vérifier qu'ils répondent effectivement à la charte qualité. Cette évaluation se fera de préférence lors d'une visite, mais elle peut aussi se faire par l'envoi d'un questionnaire écrit.

Les transporteurs faisant généralement souvent appel à des sous-traitants, ceux qui sous-traitent doivent s'assurer que leurs sous-traitants respecteront la charte qualité qu'eux-mêmes ont signée avec Sanofi.

Puis, le troisième tour de soutenance réalisé au début du mois de décembre 2019 a permis de finaliser les négociations avec les différents prestataires pressentis et d'identifier ceux étant sélectionnés par le service Achats.

Une réunion entre le service Achats et les sites de distribution d'Amilly et de Saint-Loubès a ensuite été réalisée afin d'échanger sur les préconisations faites par le service Achats à l'issue des soutenances commerciales des prestataires et de valider les transporteurs retenus.

Finalement, il a été convenu que les trois transporteurs B, D et H actuellement en place au niveau des deux sites sont maintenus et reconduits avec les nouveaux tarifs négociés au cours de l'appel d'offres, et le nouveau prestataire sélectionné est le transporteur I.

A la moitié du mois de janvier 2020, les différents prestataires ont été informés des transporteurs retenus à l'issue de l'appel d'offres. Les marchés ont ensuite été attribués à chacun des transporteurs selon leurs couvertures géographiques après que la répartition des départements livrés par chacun des sites de distribution ait été revue afin d'optimiser les flux et de diminuer les coûts de transport. Ainsi, certains départements qui étaient initialement livrés par le transporteur D ont été transférés au nouveau transporteur I. Lors des tests de qualification du transport, le transporteur D avait présenté des problèmes de fiabilité lors des demandes de passage de la température ambiante vers la température dirigée en cas d'alerte météo. La diminution du nombre de départements livrés par le transporteur D a ainsi permis que celui-ci réalise la totalité de ses expéditions en température dirigée tout au long de l'année.

3. Audit des candidats retenus

Pour chaque sous-traitant auquel le centre de distribution d'Amilly fait appel, le site doit s'assurer de la conformité du sous-traitant par rapport à ses exigences ainsi que les exigences des BPDG. En effet, le donneur d'ordre « *a la responsabilité d'évaluer les compétences du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé et de s'assurer, dans le cadre du contrat et au moyen d'audits, du respect des principes et des lignes directrices des BPDG.* » (3)

C'est pourquoi, dans le cadre de l'appel d'offres, plusieurs audits (qualité et/ou opérationnels) ont été conduits pour qualifier le nouveau prestataire pressenti, c'est-à-dire le transporteur I, mais aussi pour maintenir une pression positive sur les prestataires actuels qui sont les transporteurs B, D et H.

Un audit de mise en place a donc été réalisé au niveau de la plateforme de tri du transporteur I au cours du mois de novembre 2019. Cet audit permet donc de vérifier au préalable que la prestation réalisée par le sous-traitant sera conforme aux exigences établies dans le cahier des charges et que l'intégralité des activités qui lui seront confiées seront maîtrisées.

Pour cela, plusieurs points ont été passés en revue et contrôlés au cours de l'audit. Le sous-traitant doit posséder des locaux sécurisés et adaptés à l'activité ainsi que des équipements adéquats. Il doit avoir un système de management de la qualité en place couvrant tous les processus attendus dans les BPDG, avec un système documentaire performant et un personnel formé et compétent pour réaliser les opérations confiées. Le transporteur doit également avoir des systèmes de gestion des projets et des changements, de gestion des anomalies, de gestion et de pilotage des activités de métrologies, que ce soit pour les équipements des locaux, mais aussi ceux des remorques, un système de gestion des nuisibles (animaux rampants et volants) et enfin, un système de gestion de ses sous-traitants.

A l'issue de l'audit, seulement une remarque mineure a été émise concernant la traçabilité des preuves de prise de connaissance par les membres du personnel lorsque la documentation est mise à jour. Pour rappel, une remarque mineure est une non-conformité par rapport au référentiel des BPDG nécessitant une amélioration spécifique par la mise en place d'une action

corrective mais cette non-conformité n'entraîne pas de risque inacceptable ou ne remet pas en cause la fiabilité du système.

De plus, trois commentaires ont également été émis au sujet du système documentaire, mais les commentaires ne nécessitent pas la mise en place d'actions correctives et correspondent plus à des conseils d'amélioration possible.

Ainsi, les résultats obtenus par le transporteur à la suite de l'audit ont été jugés très satisfaisants et ont mis en avant une très bonne compréhension des spécifications pharmaceutiques des produits Sanofi par le sous-traitant ainsi qu'un personnel motivé et impliqué.

Concernant les trois transporteurs de type messagerie actuellement en place, ceux-ci sont régulièrement audités dans le cadre d'audits de routine réalisés par le site d'Amilly ou par d'autres centres de distribution utilisant ces transporteurs. Des audits de ces transporteurs ont ainsi été réalisés au cours des années 2019 et 2020 afin de contrôler l'absence de dérive dans les pratiques des sous-traitants, de vérifier la bonne mise en place et l'efficacité des éventuelles actions correctives demandées lors de précédents audits et de mettre en place de nouvelles actions d'amélioration des systèmes existants.

Les différents audits menés ont dans l'ensemble présentés des résultats positifs ce qui a permis de conforter le choix des transporteurs retenus lors du processus d'appel d'offres.

PARTIE 4 : EFFICACITE DE LA SOLUTION MISE EN PLACE

1. Etat des lieux

L'appel d'offres « Messagerie France 2019 » a permis d'intégrer au niveau du site d'Amilly un nouveau transporteur réalisant les expéditions en température dirigée à partir du mois de mai 2020. Sa mise en place au niveau du site d'Amilly était initialement prévue en avril 2020 mais celle-ci a été reportée au mois de mai à cause du confinement national survenu au cours du mois d'avril à la suite de la crise sanitaire du COVID-19. L'intégration de ce nouveau transporteur a permis de diminuer le nombre de départements desservis par le transporteur qui réalisait les expéditions en température ambiante et ainsi, qu'à partir du mois d'avril 2020, celui-ci réalise également la totalité de ses expéditions en température dirigée.

Par conséquent, à la suite de la mise en place de ces changements, le transport au départ du site d'Amilly est donc réalisé de la façon suivante (tableau IX) :

- La totalité des transporteurs qui effectuent du transport de type affrètement réalisent les expéditions avec des remorques en température dirigée,
- La totalité des transporteurs qui effectuent du transport de type messagerie réalisent les expéditions avec des remorques en température dirigée,
- Le transport de type express est quant à lui réalisé en température ambiante.

Tableau IX - Répartition des transporteurs par types de transport à partir de mai 2020

Affrètement	Messagerie	Express
3 transporteurs en TD	4 transporteurs en TD	1 transporteur en TND

Désormais, afin de maîtriser les conditions de transport des produits pharmaceutiques, la quasi-totalité des transports réalisés au départ d'Amilly Distribution et à destination des clients est effectué en température dirigée, sauf le transport de type express qui reste le seul transport réalisé en température ambiante car, à ce jour, il n'existe pas de flotte de véhicules en température dirigée pour ce mode de transport.

2. Alertes météo

Avant la réalisation de l'appel d'offres, le déclenchement des alertes météo canicule et grand froid entraînait la mise en place d'un transport en température dirigée pour le transporteur de type messagerie réalisant classiquement ses expéditions en température ambiante, pour les livraisons dans les départements concernés par l'alerte météo.

Maintenant que la totalité du transport messagerie est réalisée en température dirigée et sachant que le transport de type express ne possède pas de véhicules pouvant réaliser des expéditions en température dirigée, les actions réalisées en cas de déclenchement d'une alerte canicule ou de période de grand froid ont dû être revues.

Désormais, lorsque le site d'Amilly reçoit une alerte météo, les expéditions réalisées en transport de type express qui sont chargées les vendredis doivent être livrées si possible le samedi matin, sinon ces expéditions ne doivent pas être remises au transporteur et doivent être reportées au lundi suivant ou alors expédiées via les réseaux de transport messagerie qui sont eux en température dirigée.

Ce nouveau processus d'alerte météo mis en place à partir du mois de juillet 2020 cible donc uniquement les week-ends, qui correspondent à des délais de livraison plus longs que ceux durant la semaine, c'est-à-dire des délais supérieurs à 24 heures.

En conséquence, il n'est donc plus nécessaire d'effectuer des tests de qualification de transport supplémentaires lors du déclenchement des alertes météo.

Il a été remarqué que la température diurne peut être parfois très élevée, avec un impact potentiel sur les produits, sans que l'alerte météo pour canicule ne soit déclenchée, notamment si la température nocturne est inférieure à 20°C.

De même pour les alertes grand froid, qui pouvaient parfois ne pas être déclenchées du fait que la température repasse légèrement au-dessus de 0°C au cours de la journée.

Les seuils de déclenchement des alertes météo ont donc également été revus. Les températures de déclenchement des alertes ont été optimisées et les durées de ces périodes ont été alignées sur la durée maximale d'une expédition en transport de type express réalisé durant la semaine.

Ces périodes sont maintenant définies de la façon suivante :

- **Canicule** : Une période de canicule correspond à une période d'au moins 24 heures pendant laquelle la température ne descend pas au-dessous de 25°C.
- **Grand froid** : Une période de grand froid correspond à une période d'au moins 24 heures pendant laquelle la température est constamment inférieure à 2°C.

3. Bilan des tests de qualification : période chaude 2020

Dans le but d'évaluer l'impact des changements mis en place suite à la réalisation de l'appel d'offres, les résultats obtenus lors des tests de qualification périodique du transport aval durant la période chaude d'avril à septembre 2020 sont comparés à ceux obtenus lors de la période chaude de l'année précédente.

Le tableau X récapitule ainsi les résultats obtenus au cours de ces deux périodes de tests pour le transport en température dirigée (TD) et pour celui en température non dirigée (TND).

Tableau X - Bilan des tests de qualification pour les périodes chaudes 2019 et 2020

		TD		TND		TOTAL
		25°C < T°C < 30°C	T°C > 30°C	25°C < T°C < 30°C	T°C > 30°C	
Avril à Septembre 2019	Nb de tests effectués	36		61		97
	Temps de transport mesuré (en h)	1397		2594		3991
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	16	5	21
	Durée totale des NC (en h)	0	0	246	16	289
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	9,5%	0,6%	6,6%
Avril à Septembre 2020	Nb de tests effectués	57		30		87
	Temps de transport mesuré (en h)	2795		1059		3854
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	18	5	23
	Durée totale des NC (en h)	0	0	319	16	335
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	30,1%	1,5%	8,7%

➤ Avril 2020 à Septembre 2020 :

Durant l'été 2020, il ne reste donc plus qu'un transporteur de type express qui réalise les expéditions en température ambiante ce qui explique la diminution du temps de transport mesuré pour le transport en TND. De plus, aucun test pour ce type de transport n'a été réalisé au cours du mois d'avril du fait de la période de confinement national liée à la pandémie de COVID-19. En effet, compte tenu d'une période à faible risque d'excursion et du besoin de priorisation des activités en raison d'un effectif réduit présent sur le site, l'apposition des enregistreurs de température et des courriers clients dans les colis n'a pas été effectuée pour ce mois-là.

Malgré une nette augmentation du temps de transport testé pour le transport en température dirigée, aucune excursion de température n'a été observée au cours des expéditions, ce qui démontre l'efficacité du passage de la totalité du transport de type messagerie en température dirigée pour maintenir les conditions de température requises de 2°C à 25°C durant la totalité du transport.

Au cours de cette période de qualification, toutes les excursions de températures observées, que ce soit des excursions comprises entre 25°C et 30°C ou supérieures à 30°C, concernent donc uniquement le transport réalisé en température ambiante par le transporteur expressiste.

Il y a eu 18 expéditions qui ont présenté des excursions de température entre 25°C et 30°C, soit 2 de plus qu'au cours de l'été 2019. La durée totale de ces excursions est également en légère hausse par rapport à la période précédente, mais chacune de ces excursions n'excède pas 24 heures sauf une expédition pour la Corse qui peut s'expliquer par une durée de transport plus longue que les autres expéditions. En revanche, ces excursions étant inférieures à 30°C, celles-ci n'ont pas d'impact sur la qualité des produits contenus dans les différentes expéditions et sont donc jugées acceptables.

D'autre part, 5 expéditions ont présenté des excursions de température supérieures à 30°C (tableau XI), ce qui est identique à la période précédente. Toutefois, la température maximale de 35,2°C survenue lors de l'expédition vers le département 30 ainsi que la durée maximale de 6,2 heures observée pour l'expédition vers le département 74 sont en légère baisse par

rapport à la période de tests précédente. En effet, la température maximale qui avait été observée lors des tests réalisés durant l'été 2019 était de 35,4°C et la durée maximale d'excursion était de 8,2 heures. De plus, ces 2 expéditions ont eu lieu lors de l'épisode de canicule le plus intense de l'été 2020, mais les départs ayant eu lieu un mardi et un mercredi, elles n'ont pas été concernées par le processus de report des expéditions en express chargées les vendredis.

Tableau XI - Excursions de température supérieures à 30°C survenues lors de l'été 2020

Type de transport	Date de départ	Département	Durée en heure > 30°C	Température maximale observée
Express	20/05/2020	62	4,5	31,0°C
Express	20/05/2020	6	2,2	31,8°C
Express	08/07/2020	44	0,3	31,0°C
Express	05/08/2020	30	2,7	35,2°C
Express	06/08/2020	74	6,2	31,8°C

Finalement, les températures maximales observées au cours des excursions restent inférieures à 40°C et ce pendant des durées relativement courtes par rapport à la durée de vie des produits, donc ces excursions de température ont également été jugées sans impact sur la qualité des produits.

Au total, le nombre de tests non conformes a très légèrement augmenté au cours de cette période pour passer de 21 à 23, ce qui représente une hausse de 6,6% à 8,7% en termes de durée d'excursion par rapport au temps total de transport testé. En revanche, le temps total de transport testé au cours de cette période est inférieur à celui-ci de la période précédente en conséquence des tests du mois d'avril qui n'ont pas été réalisés pour le transport en température non dirigée. Aussi, les mois de mai et d'août ont connu des épisodes de canicule très intenses dans la quasi-totalité de la France, ce qui peut expliquer la légèrement augmentation des excursions de température.

Ainsi, les résultats obtenus suite à cette période de qualification du transport sont satisfaisants et montrent que les conditions de transport au départ du site sont adaptées à la bonne conservation des produits puisque les excursions survenues sont de courtes durées et n'ont pas eu d'impact sur la qualité des produits transportés.

4. Bilan des tests de qualification : période froide 2020/2021

Les résultats des tests de qualification réalisés au cours de la période froide d'octobre 2020 à mars 2021 sont également comparés aux résultats des tests effectués lors de la période froide précédente et ceux-ci sont récapitulés dans le tableau XII pour le transport effectué en température dirigée (TD) et en température non dirigée (TND).

Tableau XII - Bilan des tests de qualification pour les périodes froides 2019 et 2020

		TD		TND		TOTAL
		T°C < 0°C	0°C < T°C < 2°C	T°C < 0°C	0°C < T°C < 2°C	
Octobre 2019 à Mars 2020	Nb de tests effectués	33		54		87
	Temps de transport mesuré (en h)	1225		3029		4254
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	0	0	0
	Durée totale des NC (en h)	0	0	0	0	0
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	0%	0%	0%
Octobre 2020 à Mars 2021	Nb de tests effectués	52		24		85
	Temps de transport mesuré (en h)	2884,9		1121,1		4006
	Nb de tests Non Conformés (NC)	0	0	0	1	1
	Durée totale des NC (en h)	0	0	0	4,3	4,3
	En % du temps de transport mesuré	0%	0%	0%	0,4%	0,1%

➤ Octobre 2020 à Mars 2021 :

Les changements mis en place au niveau des transporteurs ont entraîné une augmentation de la part de tests réalisés pour le transport en température dirigée et une diminution des tests effectués pour le transport en température ambiante.

Bien qu'il y ait eu plus de tests réalisés pour le transport en température dirigée, aucune excursion de température n'a été observée au cours de ces expéditions, ce qui démontre l'efficacité d'un transport en température dirigée à maintenir les conditions de température requises de 2°C à 25°C durant la totalité du transport réalisé au cours d'une période froide.

Au cours de la période testée, une seule excursion de température est survenue et celle-ci concerne le transport de type express réalisé en température non dirigée. Mais cette excursion est jugée mineure et donc sans impact sur la qualité des produits car elle descend en dessous de 2°C pendant 4,3 heures pour atteindre un minimum à 1°C ce qui reste une température positive.

Pour conclure, les résultats des tests de qualification du transport menés au cours de l'été et de l'hiver 2020 ont permis de mettre en évidence que le passage de la totalité du transport de type messagerie en température dirigée à la suite de l'appel d'offres « Messagerie France 2019 » a eu un impact positif sur la maîtrise des conditions de transport des produits au départ du centre de distribution d'Amilly. En effet, ce changement a permis de supprimer la survenue d'excursions de température pour ce type de transport.

Les seules excursions constatées concernent le transport de type express en température ambiante, mais à l'heure actuelle, il n'existe pas de flotte de véhicules en température dirigée pour ce type de transport mais les délais de livraison sont relativement courts et les excursions observées restent mineures et de très courtes durées au regard de la durée de vie totale des produits.

Ainsi, on peut considérer que les conditions de transport au départ du site d'Amilly sont adaptées à la bonne conservation des produits tout au long de l'année.

En conséquence à la grande augmentation de la part de transport réalisé en température dirigée, j'ai planifié au cours de l'année 2021 des campagnes de tests afin de vérifier la conformité des courbes transmises par les différents transporteurs notamment l'absence d'excursion de température lors des chargements et déchargements des camions au niveau des plateformes de tri des transporteurs, c'est-à-dire les périodes de rupture de charge au cours desquelles il y a un changement du système d'enregistrement de la température (par exemple passage des données d'une sonde d'un camion à celles d'une sonde située dans l'entrepôt du transporteur). Pour cela, des enregistreurs de température seront placés dans des colis et, en parallèle, les relevés des températures des expéditions concernées seront demandés aux différents transporteurs afin de contrôler leur cohérence avec les données enregistrées par les enregistreurs de température.

Conclusion

La distribution pharmaceutique est un domaine en plein essor, faisant l'objet d'une réglementation de plus en plus stricte notamment en termes de maîtrise des conditions de transport des produits pharmaceutiques. Afin de délivrer au patient un médicament conforme dont la qualité n'a pas été altérée, il est donc nécessaire de maîtriser les températures auxquelles sont exposés les produits durant leur transport.

Les industries pharmaceutiques doivent ainsi s'adapter à l'évolution des exigences réglementaires et mettre en œuvre des moyens pour maîtriser les conditions de transport des produits. Le transport étant une activité souvent sous-traitée, les transporteurs sont donc également impactés et doivent faire face à ces nouvelles réglementations, mais ils ne disposent pas toujours des moyens techniques et financiers.

Ainsi, le site de distribution d'Amilly a su améliorer la qualité du transport de ses produits jusqu'aux différents clients par la réalisation d'un appel d'offres transporteur, qui a permis la mise en place de moyens efficaces de maîtrise de la température, diminuant ainsi la survenue potentielle d'excursions de température pouvant dégrader la qualité et l'efficacité des produits de santé.

La maîtrise de la température des produits « classiques » devant être conservés à une température ambiante contrôlée est donc essentielle. Mais celle-ci devient d'autant plus cruciale pour les produits de la chaîne du froid comme les vaccins. En effet, la crise sanitaire du COVID-19 nous montre l'importance de gérer correctement la chaîne de distribution et surtout de savoir maîtriser le transport des produits à des températures extrêmes.

Le Doyen de l'UFR de pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le président du Jury,

Éric BEYSSAC,

Références bibliographiques

1. La chaîne d'approvisionnement [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://whatis.techtarget.com/fr/definition/chaîne-dapprovisionnement>
2. Code de la santé publique [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-santé-publique/toc-produits-santé-produits-pharmaceutiques-medicaments-usage-h-13e0f6d-texte-integral>
3. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros des médicaments à usage humain [Internet]. Ministère des affaires sociales et de la santé; 2014 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: https://solidarites-santé.gouv.fr/fichiers/bos/2014/sts_20140009_0001_p000.pdf
4. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil [Internet]. 2001 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
5. ANSM - Conditions climatiques extrêmes et produits de santé [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.santé.fr/dossiers-thématiques/conditions-climatiques-extrêmes-et-produits-de-santé>
6. Les Incoterms [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-dossiers/les-incoterms.html>
7. Transporteur routier de marchandises [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/F31849>
8. Code des transports - Article R1422 [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000031662326/>
9. Lettre de voiture CMR [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.supplychaininfo.eu/cmr-transport/>
10. World Health Organization. Guide to good storage practices for pharmaceuticals [Internet]. 2003 [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <http://digicollection.org/hss/documents/s18675en/s18675en.pdf>
11. Code des transports - Article L1432-13 [Internet]. [cité 8 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000023085391/>
12. Appel d'offres [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.definitions-marketing.com/definition/appel-d-offres/>

13. La dépendance financière [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.freelance.com/risques-juridiques-fournisseurs/dependance-economique/>
14. Responsabilité sociétale des entreprises [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.economie.gouv.fr/entreprises/responsabilite-societale-entreprises-rse#:~:text=La%20responsabilit%C3%A9%20soci%C3%A9tale%20des%20entreprises%20\(RSE\)%20%C3%A9galement%20appel%C3%A9e%20responsabilit%C3%A9%20sociale,l%C3%A9urs%20relations%20avec%20les%20parties](https://www.economie.gouv.fr/entreprises/responsabilite-societale-entreprises-rse#:~:text=La%20responsabilit%C3%A9%20soci%C3%A9tale%20des%20entreprises%20(RSE)%20%C3%A9galement%20appel%C3%A9e%20responsabilit%C3%A9%20sociale,l%C3%A9urs%20relations%20avec%20les%20parties)
15. Surcharge carburant [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.chronopost.fr/fr/surcharge-carburant>

Annexe 1 – Courrier d’information au client

Objet : Etude des températures durant le transport.

Madame, Monsieur,

SANOFI est conscient de sa responsabilité durant le transport de ses produits jusqu’à vous.

Les transporteurs que nous sélectionnons et auditions régulièrement offrent les meilleures garanties.

Toutefois, nous nous devons de procéder à des vérifications, et c’est pourquoi vous recevez aujourd’hui un enregistreur de température qui a été placé dans votre colis au départ de notre centre de distribution.

Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir :



- **Arrêter l’enregistrement** de température en procédant comme suit :
 - appuyez sur le bouton « Stop » pendant 10 secondes,
 - vérifiez l’apparition de l’icône « stop » en haut à droit de l’écran
- **Remplir le formulaire** joint avec les renseignements demandés en apportant toutes les précisions qui vous sembleront utiles.
- **Renvoyer l’enregistreur** de température et le formulaire en utilisant l’enveloppe Prêt à Poster jointe. Vous avez seulement à la déposer dans une boîte aux lettres sans affranchissement supplémentaire.

Nous vous remercions à l’avance pour votre soutien et votre coopération à cette étude.

En cas de questions, n’hésitez pas à joindre notre Service Client en composant le numéro habituel indiqué sur le bon de livraison.

Nous vous prions d’agréer, Madame, Monsieur, nos sincères salutations.

Annexe 2 – Formulaire de retour de l'enregistreur de température

Formulaire pour le retour de l'enregistreur de température

- Réception du colis contenant l'enregistreur de température :

Date _____ Heure _____

- Nom et adresse du réceptionnaire (cachet) :

- Observations :

- Cadre réservé à Sanofi :

Numéro de l'enregistreur de température :
Date et heure de réception :
Par :

Résumé :

La distribution pharmaceutique est un domaine en plein essor, faisant l'objet d'une réglementation de plus en plus stricte notamment en termes de maîtrise des conditions de transport des produits pharmaceutiques. Afin de délivrer au patient un médicament conforme dont la qualité n'a pas été altérée, il est donc nécessaire de maîtriser les températures auxquelles sont exposés les produits durant leur transport.

Les industries pharmaceutiques doivent ainsi s'adapter à l'évolution des exigences réglementaires et mettre en œuvre des moyens pour maîtriser les conditions de transport des produits.

Ce travail présente dans un premier temps la réglementation applicable à la distribution des produits de santé et la mise en application des exigences réglementaires à travers l'exemple du laboratoire pharmaceutique Sanofi.

Dans un second temps, nous verrons par le biais d'un cas concret avec le site de distribution d'Amilly, comment celui-ci s'adapte à cette nouvelle réglementation et les impacts que cela engendre.

Mot-clés :

- Distribution pharmaceutique
- Températures de transport
- Appel d'offres
- Maîtrise des conditions de transport