



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°26

T H E S E

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 8 mars 2024 Par

Mme Nadège CHAVAREN

Née le 30 mars 2000 à Feurs

RESPECT DES CONDITIONS DE CONSERVATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX DURANT LE PROCESSUS DE FABRICATION DE CHIMIOTHÉRAPIES : PERFORMANCES D'UNE SOLUTION PAR PLAQUES RÉFRIGÉRANTES

JURY

Président du jury :	M. PIROT Fabrice, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier
Directeur de thèse :	M. FORGES Fabien, Pharmacien Hospitalier
Tutrice pédagogique :	Mme RANCHON Florence, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier
Autre membre du jury :	M. MAGE Hadrien, Chargé d'Affaires Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

Maude BEAUDOIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 - Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 - Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 - Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 - Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 - Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 - Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 - Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 - Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 - Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 - Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
 - Madame Delphine HOEGY (PHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
 - Madame Elise BELAIDI (PU)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
 - Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
 - Madame Pascale COHEN (PR)
 - Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
 - Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
 - Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
 - Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
 - Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
 - Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
 - Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
 - Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
 - Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
 - Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

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

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

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



Remerciements

Professeur Fabrice Pirot, vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous en remercie.

Docteur Fabien Forges, je te remercie de m'avoir encadrée et accompagnée pendant cette thèse, toujours avec bienveillance et efficacité. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi !

Docteur Florence Ranchon, je vous remercie d'avoir accepté d'être ma tutrice pédagogique pour ce projet.

Monsieur Hadrien Mage, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Vos précieux conseils m'ont permis de mener à bien ce projet.

A l'équipe pharmaceutique de l'Unité de reconstitution des chimiothérapies de Saint Etienne, merci de m'avoir confié ce travail et accompagnée tout au long de mon stage de cinquième année hospitalo-universitaire.

A mes parents que j'aime plus que tout, merci de m'avoir permis de mener ces études sereinement, en m'offrant un cadre toujours apaisant et aimant et en m'ayant toujours encouragée même dans les moments difficiles.

A ma maman, merci d'avoir pris le temps de m'aider tout au long de mon cursus dans la relecture de mes rapports et les nombreuses révisions.

A mon frère, à tous les moments de détente que l'on a passé ensemble pour me sortir la tête du cursus scolaire, un grand merci à toi.

A toute ma famille, merci d'avoir toujours cru en moi.

A Juliette et Manon, mon trinôme, dans les projets de cours comme dans la vie. Ces deux dernières années auraient été bien différentes sans vous à mes côtés. Merci pour tout ce que vous m'apportez, plein de belles choses nous restent encore à partager !

A **Marine**, mon binôme de pharmacie, une rencontre fortuite le premier jour de rentrée et nous ne nous sommes plus jamais séparées, les inséparables comme on nous prénommait. Merci à toi pour tous ces moments vécus et à ceux qui nous restent à partager !

A la meilleure équipe Isara, **Maelenn, Pauline et Valentine** (sans vous oublier Juliette et Manon), merci pour tous ces moments de détente et rigolade passé ensemble. J'ai rencontré pendant mes études de véritables amies, qui je le sais, le resteront bien après.

A **Chloé et Benjamin**, mes pharmaciens les plus persévérants que je connaisse. Votre amitié met très précieuse.

Table des matières

Remerciements	11
Liste des Abréviations	15
Index des Tableaux.....	16
Index des Figures.....	17
Index des Annexes.....	18
Introduction	19
Partie 1. La chaîne du froid du médicament	21
1.1. Définition de la chaîne du froid	21
1.1.1. Mise en contexte.....	21
1.1.2. Conservation des médicaments	25
1.1.3. Maîtrise de la chaîne du froid dans un établissement de santé.....	27
1.2. Aspect réglementaire de la chaîne du froid du médicament.....	30
1.2.1. Recommandations de l'ordre national des pharmaciens	30
1.2.2. Recommandations des bonnes pratiques de distribution du médicament (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM))	32
1.3. Méthode d'analyse de stabilité.....	34
1.3.1. Textes réglementaires des études de stabilité.....	34
1.3.1.1. International Conference of Harmonisation (ICH) Q1 (38).....	34
1.3.1.2. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (40).....	35
1.3.1.3. L'European Medicines Agency (EMA) (41)	36
1.3.2. Les études de stabilité.....	36
1.3.3. Les études de dégradation forcée.....	38
1.4. Principes des échanges thermiques.....	40
Partie 2. Pratiques des Unités de Reconstitutions Centralisée des Cytotoxiques (URCC) 42	
2.1. Généralité sur la reconstitution des chimiothérapies et la gestion des reliquats	42
2.2. L'URCC du CHU de Saint Etienne	42
2.2.1. Organisation	42
2.2.2. Données chiffrées	43
2.2.3. Gestion des reliquats de flacons	43
2.3. Analyse des pratiques	45

Partie 3. Etude de la stabilité thermique des anticancéreux sur plaque réfrigérante.	50
3.1. Objectifs.....	50
3.2. Matériel et méthode	50
3.2.1. Matériel.....	50
3.2.1.1. Expériences préalables	50
3.2.1.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque	50
.....	50
3.2.1.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon	51
3.2.1.2. Expérience principale	51
3.2.2. Méthode	56
3.2.2.1. Expériences préalables	56
3.2.2.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque	56
3.2.2.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon	56
3.2.2.2. Expérience principale	57
3.3. Résultats.....	60
3.3.1. Expériences préalables	60
3.3.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque.....	60
3.3.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon.....	60
3.3.2. Expérience principale	61
3.4. Discussion.....	66
3.4.1. Expériences préalables	66
3.4.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque.....	66
3.4.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon.....	68
3.4.2. Expérience principale	68
Bibliographie	77
Annexes	83

Liste des Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CH : Centre Hospitalier

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CTD : Common Technical Document

EMA : European Medicines Agency

ICH : International Conference of Harmonisation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RH : Humidité Relative

URCC : Unités de Reconstitutions Centralisée des Cytotoxiques

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Index des Tableaux

Tableau 1 : Classification des températures des médicaments d'après la Pharmacopée Européenne (21)	25
Tableau 2 : Conditions de conservation pendant les études de stabilité d'après W. Grimm (40).....	37
Tableau 3 : Caractéristiques des différentes zones climatiques (40).....	37
Tableau 4 : Conditions de réalisation des études de dégradation forcée d'après C. Boukoufi (47)	39
Tableau 5 : Caractéristiques du flacon de Fosfocine.....	51
Tableau 6 : Caractéristiques des flacons de Ceftriaxone et de Vancomycine.....	54
Tableau 7 : Caractéristiques du flacon d'oxaliplatine.....	55

Index des Figures

Figure 1 : Le cycle de vie du médicament de sa production à son administration (11) .	67
Figure 2 : Structure du CTD d'après Debbie Jordan (33)	35
Figure 3 : Solutions techniques utilisées par les établissements pour la conservation des reliquats froids	46
Figure 4 : Mode de gestion des produits ayants une stabilité à 4°C > 24 heures	47
Figure 5 : Mode de gestion des produits ayants une stabilité à 4°C comprise entre 4 et 24 heures.....	47
Figure 6 : Mode de gestion des produits ayants une stabilité à 4°C < à 4 heure.....	48
Figure 7 : Sonde TESTO 184 T3 (65)	50
Figure 8 : Sonde aiguille super rapide (65)	51
Figure 9 : Volume contenu dans le flacon en fonction des spécialités.....	52
Figure 10 : Pourcentage de surface en contact de la plaque réfrigérante par rapport au volume total en fonction des spécialités	53
Figure 11 : Pourcentage de surface en contact de la plaque réfrigérante par rapport au volume total en fonction des spécialités de chimiothérapie (bleu) et des spécialités sélectionnées pour l'expérimentation (orange).....	54
Figure 12 : Volume contenu dans le flacon en fonction des spécialités de chimiothérapie (bleu) et des spécialités sélectionnées pour l'expérimentation (orange).....	54
Figure 13 : Positions des sondes TESTO 184 T3 sur la plaque réfrigérante (65)	56
Figure 14 : Positions de sonde à expérimenter (1 : fond centrée ; 2 : fond bord ; 3 : centre centrée ; 4 : centre bord ; 5 : haut centrée ; 6 : haut bord ; 7 : fond aléatoire ; 8 : centre aléatoire ; 9 : haut aléatoire.....	57
Figure 15 : Moyenne des températures en fonction de la position de la sonde sur la plaque réfrigérante	60
Figure 16 : Moyenne du liquide en fonction de la position de la sonde dans le flacon..	61
Figure 17 : Moyenne des températures de l'ensemble des flacons de 20mL en fonction du jour d'expérimentation et de leur position sur la plaque.....	62
Figure 18 : Moyenne des températures de l'ensemble des flacons de 5mL en fonction du jour d'expérimentation et de leur position sur la plaque.....	63
Figure 19 : Comparatif de la température intérieure du réfrigérateur et de la température du flacon de 5ml disposé dans le réfrigérateur pendant 6 minutes.....	64
Figure 20 : Comparatif de la température intérieure du réfrigérateur et de la température du flacon de 20ml disposé dans le réfrigérateur pendant 6 minutes.....	64
Figure 21 : Evolution des températures de 4 flacons avec un fond en plastique en fonction du temps	65
Figure 22 : Plaque réfrigérante de l'isolateur vide (65)	67
Figure 23 : Position des flacons lors de l'expérimentation (65)	67
Figure 24 : Plaque lors de son utilisation en pratique (65).....	67

Index des Annexes

Annexe 1 : Questionnaire : gestion des reliquats thermosensibles sous isolateurs en URCC	83
Annexe 2 : Activité annuelle des URCC de France en 2022 (hors médicaments de thérapie innovante)	84
Annexe 3 : Type d'établissement ayant répondu au questionnaire.....	84
Annexe 4 : Nombre de postes de production disponibles au maximum par établissement	84
Annexe 5 : Hiérarchisation ou non des données de la littérature selon le niveau de preuve	85
Annexe 6 : Les différents supports documentaires utilisés pour les données de conservation des reliquats.....	85
Annexe 7 : Autres solutions réfrigérantes	86
Annexe 8 : Autres systèmes de transfert	86
Annexe 9 : Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C > 24 heures	87
Annexe 10 : Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C comprise entre 4 et 24 heures.....	88
Annexe 11 : Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C < à 4 heure	88
Annexe 12 : Données techniques des sondes TESTO utilisées pour les mesures (73) .	89
Annexe 13 : Notice de l'enregistreur TESTO (74)	90
Annexe 14 : Illustration du paramétrage de l'enregistreur de température pour effectuer des mesures sur une durée de 3 minutes toutes les 15 secondes (14).....	91
Annexe 15 : Illustration du paramétrage de l'enregistreur de température pour effectuer des mesures sur une durée de 20 minutes toutes les 20 secondes (46).....	91
Annexe 16 : 4 photos issues de l'expérimentation.....	92
Annexe 17 : Illustration du paramétrage de l'enregistreur de température pour effectuer des mesures sur une durée de 35 minutes toutes les 20 secondes (46).....	94
Annexe 18 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA05 (14).....	94
Annexe 19 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA20 (14).....	94
Annexe 20 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA22 (46).....	95
Annexe 21 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA24 (46).....	95
Annexe 22 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 3 (46)	96
Annexe 23 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 4 (46)	96
Annexe 24 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 5 (46)	97
Annexe 25 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 6 (46)	97
Annexe 26 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position centrée aléatoire (46)	98
Annexe 27 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position haute aléatoire (46).....	98

Introduction

En 2021, plus de 363 000 personnes ont bénéficié d'un traitement anticancéreux, représentant ainsi une prise en charge globale hospitalière (diagnostic, traitement et suivi des personnes atteintes de cancer) de 6,3 milliards d'euros (1).

Ces chiffres montrent l'importance de cette pathologie et amènent donc à disposer de traitements efficaces et fiables. Parmi les médicaments anticancéreux, les médicaments cytotoxiques injectables sont des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et le respect de leurs conditions de conservation est d'autant plus important qu'une simple excursion de température même minime peut entraîner une modification de l'efficacité du traitement, voire une toxicité. Il est donc important pour les services de pharmacie hospitalière réalisant la préparation de chimiothérapies injectables de respecter les recommandations des Bonnes Pratiques de Préparation ainsi que les réglementations liées à ces traitements tout au long du cycle de vie du produit. Il est ainsi nécessaire de disposer de données de stabilité physico-chimiques et microbiologiques suffisantes. Les données détaillées dans les résumés des caractéristiques du produit sont parfois insuffisantes voire totalement absentes pour satisfaire aux conditions pratiques rencontrées dans le circuit du médicament, du stockage à l'administration. Un travail de recherche et de mise à disposition de ces données est donc nécessaire.

Les médicaments anticancéreux sont également des médicaments qui engendrent des coûts considérables pour la société. En plus des dépenses liées à la prise en charge médicale, le prix moyen d'un flacon de traitement anticancéreux s'élève à environ 2 000 euros. Cela équivaut à un coût mensuel moyen de près de 4 000 euros pour un individu pesant 70 kg et mesurant 1,70 m (2). La mise en place du principe de centralisation, à la fin des années 1990, a ainsi permis de regrouper les compétences, d'améliorer la qualité et la sécurité des médicaments et de réaliser beaucoup d'économies (3).

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer les performances des plaques réfrigérantes installées dans les isolateurs de l'Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de St Etienne sur leur performance réfrigérantes afin d'observer le respect ou non de la chaîne du froid des produits cytotoxiques lors du processus de préparation des poches de chimiothérapie. Pour obtenir des résultats représentatifs, une méthode expérimentale prenant en compte

différents paramètres a été mise en place. L'objectif secondaire était, en fonction des résultats observés, d'identifier des solutions d'améliorations afin de respecter au mieux la chaîne du froid.

La première partie du manuscrit introduit les éléments généraux de la chaîne du froid, sa définition et son aspect réglementaire. Elle présente aussi les méthodes d'analyse de stabilité des médicaments. Dans un second temps, un panorama des URCC est présenté avec une attention particulière sur les pratiques du service ciblé par ce travail. Enfin, la troisième partie expose l'étude expérimentale de mesure de la performance de la plaque réfrigérante dans le maintien de la chaîne du froid des médicaments anticancéreux et les perspectives envisagées.

Partie 1. La chaîne du froid du médicament

1.1. Définition de la chaîne du froid

1.1.1. Mise en contexte

Selon le Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC, la stabilité d'un médicament se définit à partir des conditions pour lesquelles un produit ou ses composants conservent, pendant toute la durée fixée de leur stockage et de leur utilisation, l'ensemble des caractéristiques et propriétés spécifiées lors de leur fabrication (4). Il s'agit des propriétés et des caractéristiques chimiques (teneur en principe actif), physiques (aspect, odeur...), microbiologiques (contamination, prolifération) et biopharmaceutiques (maintien de l'effet thérapeutique, toxicité non augmentée) (5,6).

Afin de maintenir, pour un médicament, les caractéristiques précédentes, plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- La composition de la spécialité :

En effet, la stabilité d'un médicament va dépendre de sa formulation. La présence d'excipients différents pour une même spécialité peut faire varier sa stabilité. Il est donc impossible de transposer une donnée de stabilité à des mêmes principes actifs si leur composition n'est pas à l'identique. Il faut également prendre en compte que la forme galénique du produit peut impacter sa stabilité, par exemple, la stabilité d'un principe actif sous forme d'émulsion sera différente de celle sous forme de solution.

- La forme chimique du principe actif :

Il arrive qu'un même principe actif ait une solubilité différente lorsqu'il se trouve sous forme de sel ou sous forme neutre. Par exemple, l'étoposide est peu soluble dans l'eau alors que sa forme phosphate, le phosphate d'étoposide, est facilement soluble en milieu aqueux. L'extrapolation de la stabilité d'un même principe actif à la forme chimique différente est ainsi impossible (6–9).

- La concentration :

La concentration des principes actifs après dilution dans un solvant avant administrations influe sur leurs stabilités. Il est à noter que suivant la concentration, il existe des risques de précipitation ou encore de sorption de la molécule (8). Ainsi une erreur de dilution

pourrait avoir de graves conséquences sur la stabilité du produit. Suivant les patients et leurs protocoles de traitements, pour une même molécule les concentrations peuvent être différentes. Il est donc nécessaire de disposer de données de stabilité à des concentrations différentes pour un même principe actif. C'est pourquoi, les données de stabilités issues du référentiel Stabilis® sont référencées en fonction des concentrations compatibles avec la pratique. Il n'est ainsi pas possible de considérer des données de stabilité similaire pour des concentrations différentes d'un même principe actif (10).

- La nature du contenant :

Les contenants des médicaments peuvent être de différentes natures : verre, polyéthylène, polymère, polychlorure de vinyle, élastomère... (11). Chacun d'eux peut interagir avec le principe actif. C'est pourquoi le choix du contenant est primordial pour éviter tout risque d'instabilité. Sont à considérer deux types d'interaction :

- Interaction contenant-contenu, conduisant à une diminution de la dose du principe actif du fait de sa fixation sur les matériaux du contenant (absorption, adsorption, perméation) (12).
- Interaction contenu-contenant, pouvant conduire à une toxicité pour le patient puisqu'une partie du contenant migre dans le principe actif.

Ces deux types d'interactions peuvent conduire à une perte d'activité du principe actif, une toxicité des produits relargués, une dégradation de l'actif par une substance relarguée, un changement de pH de la préparation et/ou encore un changement d'aspect du contenant voire une perte de son intégrité (13). L'extrapolation des données de stabilité pour un même principe actif conditionné dans une matière différente n'est donc pas possible.

- La nature du solvant de reconstitution et de dilution :

En règle générale, les solvants utilisés pour la reconstitution des chimiothérapies sont le chlorure de sodium 0,9% ou le glucose 5%. Ces solvants peuvent interagir à la fois par interaction directe et par effet pH. Les solutions de glucose 5% ont un pH plutôt acide (pH de 3,5-6,5) alors que les solutions de chlorure de sodium 0,9% tendent vers une neutralité (pH de 4,5-7) (14,15). Le pH jouant un rôle important dans la solubilisation, la biodisponibilité du principe actif sera différente suivant le solvant utilisé lors de la reconstitution. Il peut également être responsable d'une dégradation importante de la préparation lorsqu'il se retrouve dans des valeurs extrêmes (8). Ainsi, suivant le solvant de reconstitution utilisé, la stabilité d'un même principe actif sera différente.

- Les conditions de stockage (température, photosensibilité) (16) :

La température est le paramètre le plus impactant sur la stabilité des médicaments. En effet, il a été démontré qu'une augmentation de 10°C pouvait entraîner une augmentation de la vitesse des réactions de dégradation du produit de 2 à 5 fois. Une diminution des températures de conservation peut également être néfaste sur la stabilité physique et/ou chimique des principes actifs puisqu'elle peut causer une précipitation de ces derniers. Selon les molécules, les effets de variations de température sont différents (par exemple, certaines peuvent être dégradées par hydrolyse ou oxydation d'autres peuvent être dénaturées). Des études de stabilité dans les conditions réelles de stockage sont ainsi nécessaires et leurs résultats doivent être interprétés en prenant en compte la complexité des effets sur la stabilité (8).

La photosensibilité est un paramètre qui pose moins de problèmes. La lumière, en particulier le spectre des Ultra-Violets, peut provoquer une instabilité physico-chimique pour les molécules photosensibles. Il sera donc important de respecter les conditions de conservations spécifiques et préventives tout au long du cycle de vie du produit (conditionnements initiaux et dispositifs d'administrations imperméables à la lumière) (8).

Chacun de ces paramètres peut jouer un rôle sur la stabilité des produits thérapeutiques. Seul le paramètre des conditions de stockage, et plus particulièrement celui de la température sera traité dans ce travail.

L'efficacité et la qualité de la majorité des produits de santé actuels dépendent en partie de leurs conditions de stockage sur l'ensemble de leur cycle de vie (de leur fabrication jusqu'à leur administration). Ils existent des normes de conservations spécifiques devant être appliquées pour les produits de santé thermosensibles ainsi que pour les produits nécessitant une conservation à une température contrôlée. La conservation de l'ensemble de ces produits s'inscrit dans le processus de la chaîne du froid. Lors d'une rupture de ce processus, une inefficacité voire une toxicité pourraient être mises en évidence. Ceci peut également entraîner des pertes financières conséquentes pour l'établissement de santé. En effet, nous comptons dans le monde environ 50 000 références de médicaments dont environ 500 correspondent à des produits « froids », soit 1 à 2% des volumes en France représentant environ 10 à 20 % du chiffre d'affaires (28,9 milliards d'euros en 2018) (17,18).

Parmi l'ensemble des traitements, les médicaments anticancéreux font partie des classes soumises en grande majorité à des normes de conservation strictes. C'est sur cette classe de médicament que va porter l'ensemble de ce travail. Les substances soumises à ces normes de stockages sont également appelées les « médicaments thermosensibles ».

Les médicaments sont dits thermosensibles lorsque leurs propriétés, qu'elles soient chimiques, microbiologiques, toxicologiques ou thérapeutiques, peuvent être altérées en fonction de la température. En principe, ce sont les études de stabilité physico-chimiques effectuées lors du développement du médicament au sein du laboratoire pharmaceutique qui fixent les températures de conservations. Les données de conservations des traitements peuvent être retrouvées dans le résumé caractéristique des produits, sur la boîte de conditionnement du produit et sur sa notice. Toutes ces données sont actuellement recommandées dans le but d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché des nouvelles molécules bien qu'il reste parfois difficile d'obtenir les données de certaines substances. Il est à noter que cette classification de produit a augmenté de façon régulière ces dernières années (augmentation de 45% entre 2011 et 2017) en particulier du fait de l'augmentation des recherches sur les molécules innovantes issues des biotechnologies (anticorps monoclonaux notamment) (19).

C'est dans ce cadre de maîtrise de la conservation des traitements que s'inscrit la chaîne du froid. Selon la définition de la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des fraudes sur le respect de la chaîne alimentaire des aliments, la chaîne du froid est définie comme le processus qui permet d'assurer le maintien constant des produits pharmaceutiques réfrigérés ou surgelés à une température positive ou négative selon le cas, conforme à la réglementation ou à leur étiquetage. Ce processus permet aux molécules de conserver leurs qualités (hygiéniques, efficacité, propriétés) puisque le froid limite, voire stoppe la prolifération des micro-organismes et des infections qui peuvent être à l'origine d'inefficacité voire d'un surdosage ou d'un sous-dosage (20).

Les exploitants du secteur pharmaceutique sont donc tenus de respecter les températures prescrites par la réglementation ou fixées sous leur responsabilité au niveau de la fabrication, du stockage, du transport et de la dispensation (20).

1.1.2. Conservation des médicaments

Selon la section 1.2.3 de la Pharmacopée Européenne, les médicaments peuvent être classés suivant quatre catégories distinctes de conservation pouvant, dans la littérature, être mentionnées soit de façon numérique soit de façon générale. Ces catégories sont répertoriées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Classification des températures des médicaments d'après la Pharmacopée Européenne (21)

Nom général	Intervalle de température correspondant (nomination numérique)
Température ambiante	15 °C à 25 °C
Frais	8 °C à 15 °C
Réfrigéré ou au réfrigérateur	2 °C à 8 °C
Congelé ou au congélateur	Inférieure à -15°C

Chacune de ces classes a des propriétés bien définies que nous allons décrire ci-dessous :

- Médicaments conservés à « température ambiante » (+ 15 / + 25°C)

Cette classe concerne la majorité des médicaments qui sont utilisés sur le territoire français. Une forte vague de chaleur ou à l'inverse une forte diminution de température pourrait entraîner des conséquences sur l'efficacité et l'intégrité de cette classe de médicament. En cas de dépassement long des températures maximums ou minimums, se référer au laboratoire présent sur la notice du médicament est recommandée afin de connaître les normes de stabilité en cas d'excursion des températures. Il est également possible de se rapprocher en parallèle du pharmacien responsable.

À noter que certaines formes galéniques particulières tel que les suppositoires, les ovules ou encore les crèmes, sont plus sensibles à la chaleur, puisqu'elles peuvent voir leur forme extérieure se détériorer (liquéfaction, déformation...) (22,23).

- Médicaments dits à conservation « frais » (+ 8°C / + 15°C)

La conservation s'effectue soit dans des pièces climatisées, soit dans des réfrigérateurs à température contrôlée. Les réglementations pour cette catégorie sont similaires à celles appliquées aux médicaments conservés à température réfrigérée. Elles sont à adapter pour

certaines produits pour lesquels des mentions particulières sont présentes sur le conditionnement (21,24).

- Médicaments dits à conservation « réfrigérée » (+ 2 / + 8 °C)

Ce sont des médicaments qui doivent, tout au long de leur cycle de vie, rester conservés à des températures comprises entre 2°C et 8°C au risque d'altérer les propriétés du produit (22).

Étant donné que cette classe de médicament se conserve dans des réfrigérateurs, une augmentation ou une diminution importante des températures extérieures ne devrait pas avoir de fortes conséquences sur sa conservation d'un point de vue physicochimique. Une utilisation rapide après sorti du réfrigérateur ainsi qu'une surveillance régulière de la température du produit est toutefois recommandée (22,23). Concernant le risque microbiologique, il est néanmoins nécessaire d'évaluer l'impact potentiel de l'excursion de température sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Cette évaluation repose sur la connaissance du domaine de ce dernier ainsi que sur ses études de stabilité. Cette tâche est effectuée par le pharmacien responsable, qu'il soit industriel, hospitalier ou officinal, et il sera ensuite chargé de prendre une décision (25).

- Médicaments congelés (< -15°C)

Cette catégorie concerne certains médicaments sensibles tels que les thérapies cellulaires avec les CAR-T cells ou encore les médicaments de thérapie innovante mais également certaine spécialité spécifique comme la chlorméthine, une crème dans le traitement des lymphomes T (26). Nous pouvons citer pour exemple la spécialité KYMRIAH®, un CAR-T cell indiqué pour le traitement de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire. Cette spécialité doit être conservée à -160°C dans des enceintes cryogéniques saturés en azote. L'administration doit s'effectuer dans les 30 minutes après la décongélation. Ce sont généralement des molécules assez onéreuses. Par exemple, le coût d'une poche de KYMRIAH® est de 251 750 € (27).

Il est fortement recommandé de suivre attentivement les précautions de stockages pour ce type de produit afin d'éviter toute rupture de la qualité de la substance.

Concernant les anticancéreux injectables, seuls les intervalles de température ambiante et réfrigérée sont observés en pratique.

Lorsqu'un produit sort des plages de conservation définies, nous appelons cela une excursion de température. Cette notion est définie par un franchissement des plages de temps de température autorisées dans les résumés caractéristiques des produits.

Nous pouvons distinguer principalement deux types d'excursion de température, les excursions à des températures supérieures à la limite haute autorisée, dites « effets du chaud » et les excursions inférieures à la limite basse autorisée, dites « effets du froid ».

Les effets des températures hautes peuvent être de différentes natures : physico-chimique, microbiologique et/ou chimique. Ils peuvent entraîner une dénaturation du principe actif, une détérioration de la forme galénique (liquéfaction, déformation) ou encore causer l'apparition de produits toxiques de dégradation. Ce sont des effets ayant généralement une apparition progressive et qui suit la loi d'Arrhenius (loi qui décrit la cinétique d'une réaction chimique en fonction de la température (28)).

Les effets des températures basses sont quant à eux majoritairement de nature physico-chimique lors de la congélation et/ou de la réfrigération. Nous pouvons les observer par l'apparition d'un changement de configuration des produits à base de protéines (c'est le cas des vaccins) ou encore par la destruction d'ampoule en verre, des pertes d'homogénéité, des cristallisations ou des précipitations. Contrairement aux « effets du chaud », les « effets du froid » ont une apparition immédiate et souvent irréversible (18).

Tous ces effets, qu'ils soient à haute ou basse température, peuvent entraîner une inefficacité ou une toxicité du médicament entraînant des complications chez le patient.

1.1.3. Maîtrise de la chaîne du froid dans un établissement de santé

Des audits, sur le processus de maîtrise de la chaîne du froid pour les produits sensibles à la température, réalisés par les OMEDIT de Picardie, du Pays de la Loire et de Normandie en 2015 ont montré une maîtrise très variable entre chaque établissement avec des écarts importants malgré l'existence de procédures. Ils montrent que le processus de la chaîne du froid doit être évalué et contrôlé régulièrement. Des actions simples à mettre en place avec un faible impact financier ont pu être proposées à la suite de ces audits. Il

s'agit par exemple de la sécurisation des réfrigérateurs par la mise en place de systèmes de traçabilité et d'alarmes ou encore de la sensibilisation des professionnels à la maîtrise de la chaîne du froid (29–31).

À l'hôpital, la chaîne du froid peut constituer un triple risque : un risque sanitaire vis-à-vis du patient, un risque réglementaire vis-à-vis du respect des normes et un risque financier lié à la perte d'un produit plus ou moins onéreux.

Dans les établissements de santé, la prise en charge thérapeutique des patients constitue un processus complexe dans lequel intervient de nombreux acteurs (pharmaciens, préparateurs, médecins, infirmiers, aides-soignants, étudiants en santé, et bien d'autres encore). Tout ce processus comprend la maîtrise de la chaîne du froid des médicaments thermosensibles tout au long de leur cycle de vie, cycle représenté en Figure 1, afin d'éviter tout risque d'apparition d'événements indésirables en cas de rupture de cette chaîne de froid.

En application de l'article R4235-12 du Code de la Santé Publique «tout acte professionnel doit être accompli avec soin et attention, selon les règles de bonnes pratiques correspondant à l'activité considérée», (32) le pharmacien hospitalier doit permettre le bon usage des produits thermosensibles, et ce de la fabrication du médicament jusqu'à son administration au patient.

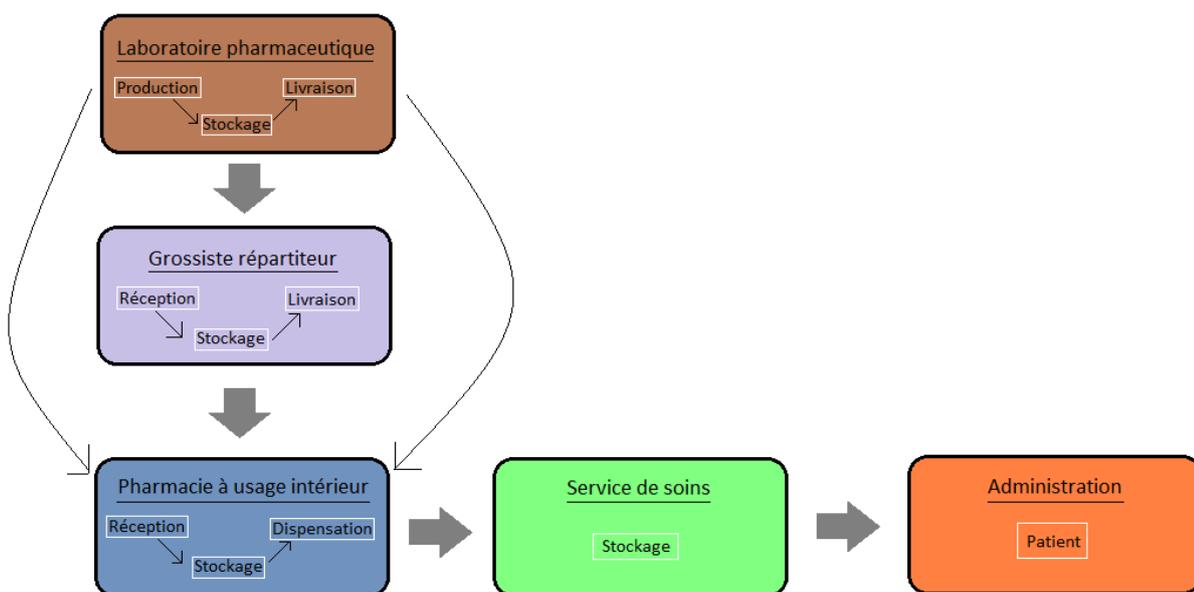


Figure 1 : Le cycle de vie du médicament de sa production à son administration (11)

Avant d'être stocké dans une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), le médicament thermosensible est généralement acheminé depuis son laboratoire de fabrication (ou bien depuis son grossiste ou encore depuis d'autres PUI) à l'aide de transports frigorifiques certifiés. Ce moyen de transport, qu'il soit aérien ou terrestre, doit être équipé d'un appareil de mesure permettant d'effectuer le relevé des températures, et ce au moins toutes les quinze minutes (33).

Après être arrivé dans la PUI, ces médicaments sont réceptionnés en priorité et sont rangés dans les réfrigérateurs appropriés au plus vite après réception afin de ne pas entraîner une rupture de la chaîne du froid. Ces réfrigérateurs doivent être exclusivement dédiés au stockage des médicaments (ni aliments, ni boissons doivent être présent). Ce stockage doit permettre le maintien des médicaments à une température comprise entre +2°C et +8°C.

La réglementation conseille que le stockage entre les différents emballages possède un espace suffisant, qu'ils soient disposés sur des étagères grillagées afin d'obtenir une homogénéité de la répartition du flux d'air. En revanche, ces médicaments ne doivent pas être disposés dans les bacs à légumes du réfrigérateur ou dans la porte en raison d'une température supérieure à 8°C. De même, ils ne doivent pas toucher les parois au risque d'atteindre une température inférieure à 2°C.

Chaque réfrigérateur doit être muni d'un thermomètre interne et d'un système de température indépendant afin de pouvoir réaliser un contrôle au moins une fois par jour pour ensuite être répertoriée dans un formulaire qui retrace l'historique des températures sur une période d'un an minimum.

En cas d'excursion de température, il faut dès le constat, noter la date et l'heure. Un contrôle du bon fonctionnement, en avertissant dans un même temps le cadre responsable ainsi que les services techniques, doit également être effectué. Il faut ensuite dans un faible délai, déplacer les médicaments concernés dans un réfrigérateur fonctionnel le plus proche, en les séparant distinctement des traitements n'ayant pas subits d'excursion (zone de quarantaine) (34).

Dans le cas des traitements anticancéreux injectables thermosensibles, ils sont ensuite acheminés jusqu'au réfrigérateur de la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) pour la fabrication des poches de chimiothérapies. Celles-ci sont ensuite transférées dans les services de soin concernés à l'aide de conteneur isothermes qui possèdent des accumulateurs de froid pour être stockées dans les réfrigérateurs des services jusqu'à administration au patient. En cas de fabrication pour des établissements extérieurs dans

le cadre de sous-traitances, la conservation doit également être maîtrisée tout au long de la durée de transport des produits depuis l'établissement fabricant jusqu'à l'établissement donneur d'ordre.

1.2. Aspect réglementaire de la chaîne du froid du médicament

1.2.1. Recommandations de l'ordre national des pharmaciens

En mai 2006, l'ordre national des pharmaciens a rédigé une recommandation de bonnes pratiques en collaboration avec l'ensemble des sections de l'ordre (officine (A), industrie (B), distribution (C), adjoint (E), outre-mer (F), biologie (G) et établissement de santé (H)). Cette recommandation est destinée à garantir le maintien de la qualité, de l'intégrité et de la sécurité des produits devant respecter la chaîne du froid entre + 2°C et + 8°C. Elle s'applique à la fois aux matières premières à usage pharmaceutique, aux produits intermédiaires, aux réactifs... C'est une recommandation qui s'adresse à l'ensemble des acteurs jouant un rôle dans la gestion de ces produits.

Les pharmaciens ayant pour responsabilité la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, il a été rédigé cette recommandation dans l'objectif de permettre à l'ensemble du personnel des établissements de santé de respecter ces critères (35).

En 2012, un complément à cette recommandation a également été rédigé pour permettre aux acteurs de la chaîne de distribution des médicaments (qui ne sont pas nécessairement des professionnels de santé) de connaître les exigences de conservation des produits thermosensibles et ainsi permettre aux pharmaciens responsables des établissements de distribution d'engager leur responsabilité sans crainte.

Le respect de cette recommandation s'applique dès que le produit pharmaceutique est fabriqué. Comme évoqué précédemment, après cette étape, le produit est stocké, puis vient l'étape de transport jusqu'aux officines ou établissements de santé. Cette étape de transport des produits thermosensibles doit être soumise à des contrôles réguliers. En effet, un système de mesure des températures doit être mis en place en permanence à l'aide de sondes, d'afficheurs et d'enregistreurs afin de permettre une fréquence de mesure minimale entre chaque relevé de température de 15 minutes. C'est pourquoi, l'ensemble du matériel nécessaire au maintien du frais de ces produits thermosensibles que ce soient les locaux, les sondes, les enceintes réfrigérées (remorques, containers, ...)

doit être contrôlé et qualifié au minimum annuellement. Les camions frigorifiques doivent également être qualifiés et conformes à la réglementation en vigueur ainsi qu'à l'arrêté du 20 juillet 1998 relatif aux transports internationaux des denrées périssables. En cas de dérive des températures, un système d'alarme doit être présent afin d'informer de manière immédiate la personne responsable (dans la majorité des cas un pharmacien).

Pour contrôler le respect de la chaîne du froid tout au long du transport, une traçabilité des mesures des températures doit être effectuée pendant toute la durée de prise en charge des produits thermosensibles. En association avec la température, la traçabilité de la localisation des produits doit pouvoir être retrouvée afin de connaître les températures précises à chaque étape. L'ensemble des documents doivent au minimum être archivés sur une période d'un an.

Pour que cette traçabilité puisse être effectuée rigoureusement, l'ensemble du personnel intervenant dans la chaîne du médicament, de sa fabrication à sa distribution, doit être formé et sensibilisé aux normes de conservation de ces produits afin de pouvoir maintenir les critères de qualité, sécurité et efficacité du médicament (36).

Une fois acheminé dans les établissements de santé (ou les officines), a lieu l'étape de réception. L'ordre recommande que le suivi d'une procédure écrite, approuvée et enregistrée, doit être faite pour l'ensemble des produits thermosensibles. Tout ceci dans le but d'informer sur la spécialité prioritaire à réceptionner. Les cinq critères suivants doivent au minimum être mentionnés sur les dossiers d'enregistrement :

- Le nom et/ou la dénomination du produit inscrit sur le bon de livraison ;
- Le nom du fournisseur ;
- La quantité livrée ;
- La date et l'heure de réception des produits ;
- Le justificatif montrant que la température a été maintenue dans les limites décrites depuis sa fabrication jusqu'à sa réception.

Le stockage doit ensuite se faire dans des enceintes réfrigérées à température dirigée, elles doivent être contrôlées, qualifiées et subir des maintenances régulières. Tout comme le matériel de transport, ces enceintes doivent présenter des outils de mesure et d'affichage des températures ainsi qu'un système d'alerte. Elles doivent également être soumises à la traçabilité afin de pouvoir identifier tout problème éventuel d'excursion des températures.

Enfin, l'ordre recommande que l'étape de dispensation dans les établissements de santé soit réalisée dans des emballages isothermes avec la présence d'accumulateur de froid. L'ensemble de ces dispositifs devront avoir été approuvés préalablement par le pharmacien responsable de la pharmacie à usage intérieure (35).

1.2.2. Recommandations des bonnes pratiques de distribution du médicament (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM))

C'est en février 2014 que le guide des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) de médicaments à usage humain, uniquement, a été remis à jour depuis celui rédigé en 2000. Il a été réalisé en suivant le modèle de celui publié par la Commission Européenne en novembre 2013.

Ce guide s'applique à l'ensemble des établissements pharmaceutiques qui sont définis dans l'article R. 5124-2 du Code de la Santé Publique. Il a pour objectif de rappeler les principes fondamentaux devant être respectés concernant la distribution en gros des médicaments. De nombreuses informations y sont retrouvées telles que la disponibilité des produits pharmaceutiques, la sécurité de leur approvisionnement, le délai de livraison et les procédures de rappel ou de retrait de lot.

À l'heure actuelle, la distribution des médicaments est un processus qui devient de plus en plus complexe puisque de nombreuses normes doivent être respectées en particulier pour les médicaments spécifiques (conservation à températures froides, cytotoxique...). De plus, ce processus implique un grand nombre d'intervenants. Les lignes directrices de ce guide permettent donc de cadrer les procédures de la chaîne d'approvisionnement afin de la contrôler et ainsi de promouvoir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

« Selon l'article 1er, paragraphe 17, de la directive 2001/83/CE, on entend par distribution en gros des médicaments : toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ; ces activités sont réalisées, en amont, avec des fabricants ou leurs dépositaires, des importateurs, d'autres distributeurs en gros ou, en aval, avec des pharmacies d'officines, des pharmacies à usage intérieur ou des personnes autorisées ou habilitées à délivrer des médicaments au public dans l'état membre concerné » (37).

Le premier chapitre des bonnes pratiques de distribution concerne tout ce qui fait référence à la gestion de la qualité. C'est un système qui s'adresse à la fois à l'organisation, aux procédures, aux ressources et processus, mais également aux mesures réalisées pour garantir la qualité et l'intégrité du produit livré. Ceci pour prouver que le produit est maintenu tout au long de son transport dans ses conditions de conservation légale.

Le guide mentionne également la nécessité de tracer et documenter l'ensemble des activités liées au système de la qualité. Dans chaque établissement pharmaceutique, il doit être défini un pharmacien responsable de la qualité, personne nommée par la direction.

Le système de qualité doit garantir six points en particulier :

- L'acquisition, le stockage, l'approvisionnement ou l'exportation des médicaments doivent être réalisés dans le respect des exigences de BPDG ;
- Les responsabilités de la direction doivent clairement être définies ;
- Les livraisons des médicaments doivent être acheminée vers leurs destinataires dans un délai respectable ;
- Un système d'enregistrement doit exister durant les livraisons ;
- Un système de traçabilité doit être notifié lorsque des erreurs sont rapportées ;
- Mise en place de mesures correctives et préventives faisant suite aux erreurs.

Périodiquement, la direction doit réévaluer le système qualité afin de s'assurer de l'atteinte des objectifs, d'évaluer les indicateurs de performances, d'évaluer si les nouvelles réglementations ont été mises en place, d'inclure les nouvelles innovations ainsi que les questions environnementales et économiques dans le système qualité si elles sont susceptibles de l'améliorer.

Pour mener à bien le système qualité, il existe un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et d'examen des risques pour la qualité des médicaments qui se nomme la « gestion du risque qualité ». Il peut à la fois s'effectuer de manière rétroactive, mais également de manière proactive.

C'est dans les chapitres 3 « Locaux et équipements » et 5 « Opérations » que sont évoqués les conditions de températures, la réception et le stockage des médicaments (37). Les

normes décrites dans ces chapitres sont les mêmes que celles de l'ordre national des pharmaciens, elles ne seront donc pas redécrites ici.

Tous ces processus qualités ont pour objectif final la protection du patient. Pour décrire l'ensemble des critères de stabilité des médicaments, des méthodes d'analyse sont élaborées. Ce sera le sujet de la prochaine sous partie.

1.3. Méthode d'analyse de stabilité

Les analyses de stabilité ont pour objectif de déterminer la date de péremption ainsi que les caractéristiques de conservation d'une nouvelle molécule ou d'un principe actif faisant l'objet d'une réévaluation. Ces données sont retrouvées dans le rapport d'autorisation de mise sur le marché. Plusieurs textes de recommandations, présentés ci-dessous, sont présents aujourd'hui pour décrire les études de stabilité nécessaires pour les nouveaux principes actifs et les nouveaux médicaments.

1.3.1. Textes réglementaires des études de stabilité

1.3.1.1. International Conference of Harmonisation (ICH) Q1 (38)

La recommandation Q1A(R2) de l'ICH qui s'intitule « Stability Testing of new Drug Substances and Products » évoque des études concernant des tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques qui permettent d'analyser les effets des facteurs environnementaux (pH, température, oxydation, humidité, hydrolyse et photolyse) sur la stabilité des molécules. L'ICH a également contribué à la rédaction du Common Technical Document (CTD) qui représente, depuis 2003, le format homogène, à l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis, qu'il est obligatoire d'utiliser pour faire la demande de dépôt de mise sur le marché d'un nouveau principe actif. Ce document commun est structuré en cinq modules comme illustrés sur la Figure 2.

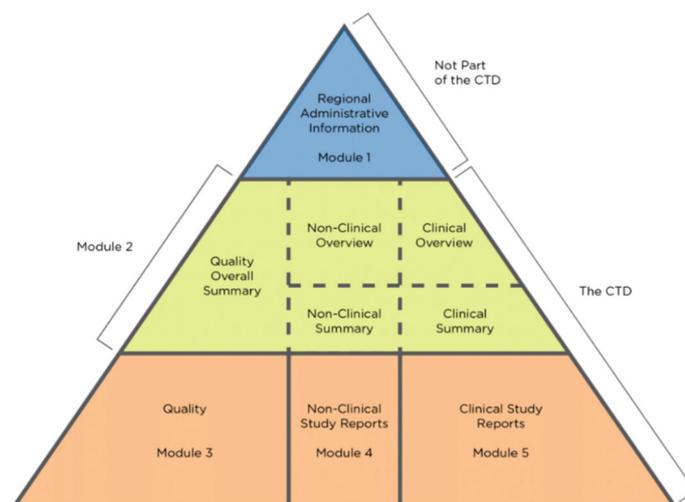


Figure 2 : Structure du CTD d'après Debbie Jordan (33)

Le module 1 est spécifique à chaque région et concerne les informations administratives et de prescriptions.

Les quatre modules qui suivent sont quant à eux communs à chaque région.

Le deuxième module est un résumé de l'ensemble des points clé des modules suivant.

Le troisième module est celui de Qualité avec une partie attribuée à la substance médicamenteuse et/ou au principe actif et une deuxième partie attribuée au produit fini suivi d'une dernière partie consacrée aux annexes.

Le quatrième module décrit le rapport d'études non-cliniques. Ce rapport contient notamment, les études de toxicologie et de toxicité réalisées dans la phase préclinique.

Enfin, le cinquième et dernier module du CTD correspond au rapport d'études cliniques retraçant l'ensemble des essais réalisés directement sur l'Homme à partir de la phase I de recherche clinique (39).

1.3.1.2. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (40)

En complément des recommandations de l'ICH, l'OMS a également rédigé son propre guide de stabilité intitulé « Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products » dont la première version a été adoptée en 1996 avec une dernière version datant de 2009. Ce guide est structuré de façon similaire au module 3 du CTD avec deux grandes parties : une partie sur l'ingrédient pharmaceutique actif et une deuxième partie sur le produit pharmaceutique fini.

En 2005, une mise à jour des recommandations de l’OMS a été mise en place afin d’adapter les recommandations aux pays ayant des températures et une humidité relative supérieures à celles décrites ultérieurement. Cette mise à jour concerne les pays faisant partie de l’Association des nations de l’Asie du Sud-Est (Indonésie, Malaisie, Philippines, Singapour, Thaïlande, Brunei, Viêt Nam, Laos, Birmanie et Cambodge) ainsi que les pays amazoniens (Bolivie, Brésil, Colombie, Cuba, Equateur, Pérou, Surinam et Venezuela).

1.3.1.3. L’European Medicines Agency (EMA) (41)

L’EMA a rédigé le “Guideline on storage conditions in the product information of medical products and for active substances”. Ce guide décrit les conditions dans lesquelles les essais de stabilité doivent être effectués en fonction des caractéristiques de stockages souhaitées pour le produit fini ainsi que les données devant figurer sur l’étiquetage final des médicaments.

Il est possible de s’apercevoir qu’après lecture de l’ensemble des textes cités précédemment, il y a eu au fil du temps de nombreuses évolutions et modifications des recommandations en lien avec la stabilité. Ceci a parfois fait resurgir des questionnements quant aux molécules qui ont été mises sur le marché avant ces modifications. Les études de stabilités n’étaient auparavant pas aussi poussées qu’aujourd’hui. C’est pourquoi il existe parfois des molécules plus ou moins anciennes non-stables dans les conditions actuellement recommandées. Ainsi, un travail est effectué avec les autorités de santé afin de réévaluer ces anciennes molécules encore sur le marché et d’adapter les conditions de stockage ou les procédés de fabrication pour assurer leur stabilité actuelle.

Dans l’ensemble, les études de stabilités se distinguent en deux parties : les études de stabilité à proprement parler et les études de dégradation forcée.

1.3.2. Les études de stabilité

Il existe trois types d’étude de stabilité, les deux premières études étant celles à moyen et long terme et la dernière étude correspond à une étude accélérée (38). Elles ont toutes pour objectif de définir les durées et les conditions de stockage du médicament. Les études à moyen et long termes sont réalisées dans les conditions de stockages définies sur l’étiquette du contenant. Les conditions varient donc en fonction de la température de

stockage illustrée dans le Tableau 2 ainsi que de la zone climatique concernée illustrée dans le Tableau 3.

Les études en accélérées correspondent à des tests de dégradations et ont pour objectif d'évaluer l'impact d'un stockage à court terme dans des conditions non recommandées (excursion de température). Ce sont des études qui sont réalisées dans la majorité des cas par des pharmaciens hospitaliers pour se rapprocher au mieux des conditions réelles d'utilisation des médicaments (42,43).

Tableau 2 : Conditions de conservation pendant les études de stabilité d'après W. Grimm (40)

	Cas général	Stockage au réfrigérateur	Stockage au congélateur
Long terme (12 mois)	25 °C ± 2 °C/60% d'Humidité Relative (RH) ± 5% RH or 30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	5 °C ± 3 °C	-20 °C ± 5 °C
intermediaire (6 mois)	30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH		
accelere (6 mois)	40 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	25 °C ± 2 °C/60% RH ± 5% RH or 30 °C ± 2 °C/65% RH ± 5% RH or 30 °C ± 2 °C/75% RH ± 5% RH	

Tableau 3 : Caractéristiques des différentes zones climatiques (40)

Zone	Climat	Condition
I	Tempéré	21°C / 45% RH
II	Subtropical et méditerranéen	25°C / 60% RH
III	Chaud et sec	30°C / 35% RH
IV	Chaud et humide	30°C / 70% RH

Ces études de stabilités doivent également comprendre une partie d'analyse microbiologique (38,40). Il est possible de retrouver des méthodes de dénombrement des contaminants microbiologiques non-viables dans la section 2.6.12 de la Pharmacopée Européenne (44). Ces méthodes permettent la détection de cinq pathogène à savoir *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* et *Aspergillus brasiliensis* dont la plupart sont pathogènes. Étant difficile de détecter l'ensemble des souches bactériennes, les souches opportunistes (par exemple : *Escherichia coli*) ne sont pas systématiquement recherchées.

Grâce à ces études de stabilité, il est possible de connaître les conditions de stockages les plus propices pour les nouveaux médicaments. Elles ne permettent cependant pas de connaître les voies de dégradation des principes actifs ni leurs produits de dégradations formés. Ces informations seront retrouvées grâce aux études de dégradation forcée (45).

1.3.3. Les études de dégradation forcée

Les études de dégradation forcée sont effectuées dans des conditions encore plus drastiques que lors des études de stabilités accélérées. Elles sont majoritairement effectuées sur un lot et établissent des conclusions en fonction de variations importantes de pH, de variation de température, de réactions d'oxydation et de réaction de photolyse (46). L'objectif n'est pas de détruire toute la molécule, mais au moins 20% afin d'obtenir uniquement les tous premiers produits de dégradation (8). Après l'obtention de ces produits de dégradation, il est appliqué une méthode analytique nommée « Stability indicating ». C'est une méthode permettant la séparation des produits de dégradation, leur identification et le suivi de leur concentration dans le temps (8). Ces études permettent donc d'identifier les voix de dégradations des principes actifs et ainsi de connaître leur stabilité. Elles sont recommandées par l'ICH, mais ne sont pas des mesures directement applicables. Il s'agit uniquement de propositions de mise en place générales.

Ces conditions, décrites dans la littérature, sont très variées et sont fonction de la stabilité intrinsèque du principe actif. Ces méthodes sont également évoquées dans différentes directives et/ou revues de la littérature, regroupées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Conditions de réalisation des études de dégradation forcée d'après C. Boukoufi(47)

Paramètres	Etudes de dégradation forcée – description par les documents de référence	Etudes de dégradation forcée – description par les revues
Température	Incréments de 10°C au-dessus des essais accélérés – ICH Q1A(R2) (38), ICH Q1F (48)	> 50 °C – 75 % HR (49) 60 – 80 °C ± 75 % HR (50,51)
Humidité relative (hr)	75% HR ou plus - ICH Q1A(R2) (38), ICH Q1F (48)	60 °C - 75 % HR ou plus (52) 50 °C et incrémenté de 10 °C (53)
Hydrolyse, pH	Les tests doivent également évaluer la sensibilité de la substance médicamenteuse à l'hydrolyse sur une large gamme de valeurs de pH lorsqu'elle est en solution ou en suspension." ICH Q1A(R2) (38)	HCl ou H2SO4 (0,1 – 1,0 M) ; pH = 2, 4 ou 6 NaOH, LiOH ou KOH (0,1 – 1,0 M) ; pH = 8 (49,51,52) HCl ; pH = 3 et NaOH ; pH = 9 (53)
Photolyse	Option 1 : une lampe fluorescente à lumière du jour artificielle combinant des sorties visible et ultraviolette, xénon ou lampe aux halogénures métalliques (similaire à D65/ID65 SO 10977 (1993)). Option 2 : une lampe fluorescente blanc froid (ISO 10977 (1993)) + une lampe proche des ultraviolets avec une distribution spectrale de 320 nm à 400 nm. ≥1,2 millions de lux.h et ≥ 200 W.h.m-2. – ICH Q1B (46).	≥ 1,2 million lux heures (max 6 millions lux.h), ≥ 200 W.h.m ⁻² (51) Lampe fluorescente aux halogénures métalliques, au mercure, au xénon ou aux ultraviolets B - 1 à 10 jours (52)
Oxydation	Non décrit	Sous atmosphère oxygénée, en présence d'H2O2 (jusqu'à 3 % (V/V)) ou de radicaux libres et/ou de H2O2 (5 – 20 mol) (49) 3 % (V/V) H2O2 25 °C ou 60 °C ; Peroxydes 25 °C ou 60 °C ; Azobisisobutyronitrile 40 °C ou 60 °C (51) 3 % (V/V) H2O2 - 1 à 3 heures (52) 3 à 30 % (V/V) H2O2 (53)
Contamination microbiologique	Essai sur 10 mg ou mL de produit ou 10 timbres/films/récipient/... Examen du produit : - Méthode de filtration sur membrane - Méthodes de comptage des plaques (méthode par coulée ou par épandage en surface) - Méthode du nombre le plus probable - Examen microbiologique des produits non stériles : tests de dénombrement microbien décrits pour <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Candida</i>	Méthodes de détermination microbienne dans le contrôle de la qualité pharmaceutique : - Numération sur plaque standard - Nombre le plus probable - Techniques directes de filtration épifluorescente - Détection des cellules viables par ATP - Microbiologie par impédance directe ou indirecte - Tests ELISA - Séparation immuno-magnétique

	<p><i>albicans</i> et <i>Aspergillus brasilliensis</i> – Ph. Eur. 2.6.12. (44)</p> <p>- Examen microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiques pour contrôler la présence d'<i>Escherichia coli</i>, de <i>Salmonella</i>, de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, de <i>Staphylococcus aureus</i>, de <i>Clostridia</i>, de <i>Candida albicans</i> – Ph. Eur.2.6.13 (54)</p>	<p>- Réaction en chaîne par polymérase (PCR)</p> <p>- Technologies des micro-réseaux et des biopuces</p> <p>- Analyse des acides gras des phospholipides (55)</p>
--	---	---

1.4. Principes des échanges thermiques

L'énergie thermique est définie comme l'énergie cinétique d'agitation microscopique d'un objet (56). Il existe trois modes de transferts thermiques. Le premier est la conduction qui consiste en un échange d'énergie par contact d'une molécule avec une autre. Le deuxième est la convection qui consiste en un échange d'énergie par mouvement des molécules les unes aux autres. C'est le cas dans un liquide ou dans un gaz. Le dernier mode est le transfert d'énergie par rayonnement comme le cas de l'infrarouge qui peut se diffuser dans le vide (56,57). Dans l'ensemble des cas, l'énergie thermique circule toujours de l'objet le plus chaud vers l'objet le plus froid (56,57).

Pour refroidir un produit, il est nécessaire de le mettre en contact avec une source à température plus basse que ce dernier. Si on prend l'exemple d'un liquide, lorsqu'il est chaud l'agitation des molécules sera très importante. Au contraire dans un liquide froid l'agitation des molécules sera très faible voire nulle si la température tombe à 0°C. Le contact avec la source froide permet la diminution de cette agitation et donc le refroidissement du produit (58).

De nombreux paramètres peuvent influencer le transfert thermique. Tout d'abord, la conductivité thermique du matériau, plus sa valeur est importante plus sa capacité à conduire la chaleur est importante. L'épaisseur du matériau joue également sur ce paramètre, un matériau plus épais conduira moins facilement la chaleur. La surface d'échange est un facteur important pour faire varier l'efficacité du transfert de chaleur. Plus elle est importante, plus le transfert est efficace. Il existe encore d'autres paramètres influençant le transfert thermique tels que la température ou la nature du matériau (59).

Les médicaments anticancéreux étant conditionnés en majorité dans des flacons en verre, quelle que soit la nature de la substance contenue (paramètre sur lequel il est impossible de travailler même si d'une substance à l'autre le comportement thermique peut varier), la conductivité thermique sera identique. La différence d'épaisseur du verre ainsi que la

différence de volume entre chaque flacon sont négligeables par rapport à la différence de surface d'échange entre le flacon et la source de froid. Le paramètre sur lequel il est possible de travailler pour augmenter l'efficacité du transfert thermique est donc la surface d'échange, à diminuer si la température souhaitée est trop basse ou augmenter si la température souhaitée est trop haute (dans le cas où la source de température est froide).

Il reste néanmoins important de ne pas oublier les flacons plus exceptionnels, comme par exemple ceux avec un fond en plastique, pour lesquels le comportement thermique pourrait différer de par les propriétés de conductivité thermique du plastique différentes de celles du verre.

La partie suivante du travail est consacrée à une observation des pratiques des URCC dans la conservation des reliquats de chimiothérapie en comparaison avec les pratiques de l'URCC du CHU de Saint Etienne.

Partie 2. Pratiques des Unités de Reconstitutions Centralisée des Cytotoxiques (URCC)

2.1. Généralité sur la reconstitution des chimiothérapies et la gestion des reliquats

Dans les années 1990, la reconstitution des médicaments anticancéreux s'effectuait dans les unités de soins à l'arrivée du patient. Cette pratique ayant engendrée de nombreux risques (contaminations, erreurs de doses, erreurs de voies d'administration...), la centralisation de la fabrication des médicaments anticancéreux injectables dans les URCC a été mise en place (3). Elle a été exigée par la circulaire du 22 février 2005 (60), le Contrat de Bon Usage des Médicaments (61,62) et le plan cancer 1 (2003-2007) (63). L'objectif était de favoriser l'amélioration de la sécurité des personnes manipulant les chimiothérapies, de l'impact environnemental et des coûts de production. Ce processus est actuellement mis en place dans la majorité des établissements de santé montrant une amélioration de la plupart des critères objectifs.

De nombreux systèmes de sécurisation du processus sont régulièrement pensés et déployés dans ces unités afin de toujours garantir la qualité et la sécurité des préparations. Il est possible de citer par exemple les hottes à flux laminaire ou encore les isolateurs. Les systèmes à ce jour mis en place ont permis une réduction de 50% de la criticité estimée par rapport au processus initial (3).

Aujourd'hui, la reconstitution est réalisée sous la responsabilité du pharmacien selon les référentiels de bonnes pratiques de préparation 2023 (64).

2.2. L'URCC du CHU de Saint Etienne

2.2.1. Organisation

Le pôle Pharmacie du CHU de Saint Etienne possède une URCC. C'est en collaboration avec cette unité que s'est déroulée ce travail expérimental. L'URCC est composée d'une ZAC de classe D possédant une climatisation à +21°C dans laquelle sont présents 4 isolateurs en surpression qui utilisent une stérilisation des médicaments et des autres consommables (seringues, compresses...) par acide peracétique. Chaque isolateur possède deux postes de travail soit, au total huit postes. En pratique, seulement six postes sont utilisés permettant ainsi une rotation lors de la maintenance des isolateurs.

Le fonctionnement quotidien de l'unité de production nécessite 14 préparateurs, 4 pharmaciens et 2 coursiers.

2.2.2. Données chiffrées

L'activité de production de l'URCC du CHU de Saint Etienne a été supérieure à 70 000 préparations en 2023. Elle réalise une activité de sous-traitance pour près d'un tiers de la production pour 3 établissements du bassin Loire Sud : l'Hôpital Privé de la Loire, le Centre Hospitalier du Pays de Gier et le Centre Hospitalier du Forez. L'ensemble des spécialités d'oncologie et d'hématologie sont représentées, y compris l'oncopédiatrie et l'activité d'allogreffe de cellules souches.

Parmi l'ensemble de l'activité, la proportion de flacon à conserver à température réfrigérée par rapport à l'ensemble des flacons utilisés en pratique pour la préparation des chimiothérapies est de 57,20% ce qui correspond à un nombre de flacons de 42 760 par an (en considérant l'utilisation de deux isolateurs). Il ne s'agit pas de négliger cette catégorie de flacons puisqu'elle représente plus de la moitié des utilisations totales. À savoir qu'un flacon peut dans certains cas être utilisé pour la réalisation de plusieurs poches de chimiothérapies.

2.2.3. Gestion des reliquats de flacons

L'URCC du CHU de Saint Etienne travaille en flux semi tendu pour effectuer la préparation des poches de chimiothérapies : un stock de consommables et de médicament est toujours présent dans les isolateurs. C'est pourquoi la gestion des reliquats de flacons s'effectue de différentes manières en fonction du produit afin de minimiser le gaspillage. Aujourd'hui, il existe plusieurs modes de stockage des produits nécessitant une conservation à une température réfrigérée au sein de cette URCC. En dehors des horaires de production, les flacons non utilisés et les reliquats de flacons sont conservés dans un réfrigérateur présent dans la zone de stockage dans la ZAC. Quand un flacon est nécessaire, il est récupéré dans le réfrigérateur et transféré dans l'isolateur soit via les sas de stérilisation pour un cycle de 15 minutes, soit à l'aide de conteneurs de transfert. Dans cette URCC, le choix s'est porté sur l'utilisation d'isolateurs plutôt que des hottes à flux laminaire dans le but de diminuer le risque de contamination et permettant de mettre en place une catégorie de ZAC moins contraignante (une classe D suffit). L'inconvénient de ce processus, est qu'il est nécessaire de prévoir un stockage des flacons sous l'isolateur

puisque une stérilisation préalable est obligatoire. L'utilisation des flacons à conservation à température réfrigérée n'est donc pas immédiate contrairement aux hottes à flux laminaire. Lors du renouvellement des isolateurs en 2020, une solution a été recherchée pour la conservation des flacons et des reliquats thermosensibles dans l'enceinte des isolateurs. La solution du réfrigérateur interne a été écartée du fait de la complexité d'installation et de gestion technique. La solution mise en place à Saint Etienne a été l'installation d'une plaque réfrigérante à l'intérieur des isolateurs. Cette plaque a été qualifiée avec une cloche en plexiglas permettant de limiter les échanges thermiques. La qualification de conception n'ayant pas été suffisamment approfondie, il s'est avéré que la cloche n'était pas utilisable en routine à cause de son poids et de son encombrement. La plaque a donc été utilisée sans cloche. Le circuit de refroidissement a été réglé de manière à obtenir un niveau de refroidissement le plus bas possible tout en évitant de congeler les flacons. Il s'agit donc d'une utilisation dégradée de la plaque réfrigérante pour laquelle nous n'avons aucune donnée de performance à température ambiante. En conséquence, la liste des médicaments thermosensibles a été définie et leur circuit a été adapté selon leurs contraintes :

- Produits thermosensibles utilisés en routine pour lesquels aucune donnée de stabilité à température ambiante n'est disponible (aflibercept, panitumumab...) : gestion en flux tendu exclusif par l'utilisation d'un conteneur de transfert, aucun stockage dans les isolateurs et remise immédiate au réfrigérateur à la fin de la préparation (reliquats inclus), la plaque réfrigérante ne permettant pas d'assurer une conservation optimale.
- Produits thermosensibles utilisés en routine pour lesquels il existe des données de stabilité à température ambiante limitées (bevacizumab, rituximab, trastuzumab...) : stock tampon anticipé chaque jour sous les isolateurs, avec conservation réfrigérée dans l'isolateur (reliquats inclus).
- Produits thermosensibles utilisés en routine pour lesquels il existe des données de stabilité à température ambiante de plusieurs jours (gemcitabine, epirubicine...) : stock sous les isolateurs, avec conservation à température ambiante dans l'isolateur.
- Produits thermosensibles peu utilisés en routine : flux tendu, pas de conservation des reliquats.

L'objectif de ce travail était de déterminer la capacité de réfrigération de la plaque réfrigérante dans les conditions pour lesquelles elle est utilisée en pratique, à savoir sans la cloche pour des flacons de volume variable et ayant subi pour la plupart une période à température ambiante liée aux cycles de stérilisation.

C'est également dans ce cadre qu'un questionnaire des pratiques a été soumis à des URCC.

2.3. Analyse des pratiques

Afin de connaître les différentes pratiques en termes de conservation des reliquats des spécialités à conservation réfrigérée, un questionnaire (Annexe 1) a été réalisé pour effectuer un état des lieux sur les URCC possédants des isolateurs. En effet notre problématique se pose seulement lors de l'utilisation d'isolateurs et non avec des hottes comme il l'a été mentionné précédemment. Une fois rédigé, le questionnaire a été diffusé via la Société Française de Pharmacie Oncologique. Les réponses obtenues ont ensuite été comparées à la pratique de l'URCC de Saint Etienne.

Les données brutes des résultats sous forme de graphique et de texte sont présentées en Annexes 2 à 11, à l'exception des résultats illustrés dans le corps principal du rapport. L'étoile verte représente la pratique de l'URCC de Saint Etienne. Il a été recueilli 76 réponses issues à 46% de Centre Hospitalier (CH) et 33% de Centre Hospitalier Universitaire (CHU) ou de Centre Hospitalier Régional (CHR) (Annexe 3). Parmi les 76 établissements ayant répondu (dont le CHU de Saint Etienne), 69% possèdent une activité de chimiothérapie annuelle de plus de 10 000 poches, dont 40% entre 10 000 et 30 000 poches (Annexe 2).

Concernant les supports documentaires, 94% des établissements s'appuient sur les données réglementaires, les données complémentaires issues du laboratoire et de la littérature pour connaître les normes de conservation des reliquats froids (Annexe 6).

Différentes solutions techniques, pour la conservation de ces reliquats froids, ont été mentionnées par les établissements. Parmi ces solutions, deux se démarquent : il s'agit de l'utilisation de réfrigérateur dans les ZAC à 76% et de l'utilisation de système de transfert aseptique sécurisé qualifié (boîtes de transferts) (Figure 3) à 54,70%. Peu de centre utilisent une réfrigération dans l'isolateur.

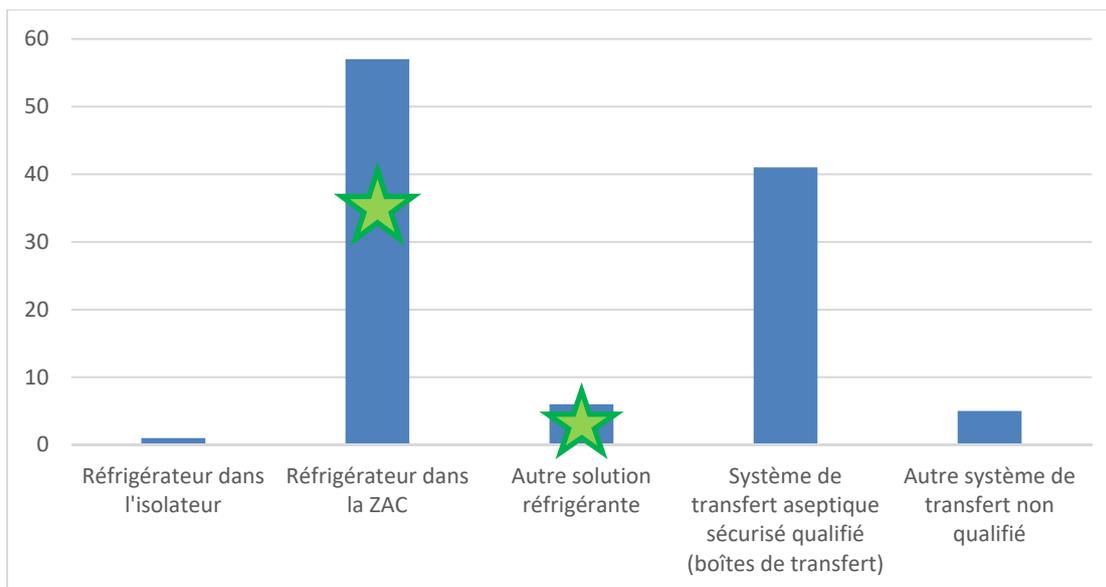


Figure 3 : Solutions techniques utilisées par les établissements pour la conservation des reliquats froids

D'autres solutions réfrigérantes et d'autres systèmes de transferts ont été décrits et sont listés en Annexes 7 et 8.

Dans cet audit, des informations concernant le mode de gestion des produits possédants une stabilité à 4°C supérieure à 24 heures, inférieure à 4 heures et comprise entre 4 et 24 heures ont également été récoltés. Les résultats de ces informations sont illustrés sous forme de graphique dans les Figures 4 à 6.

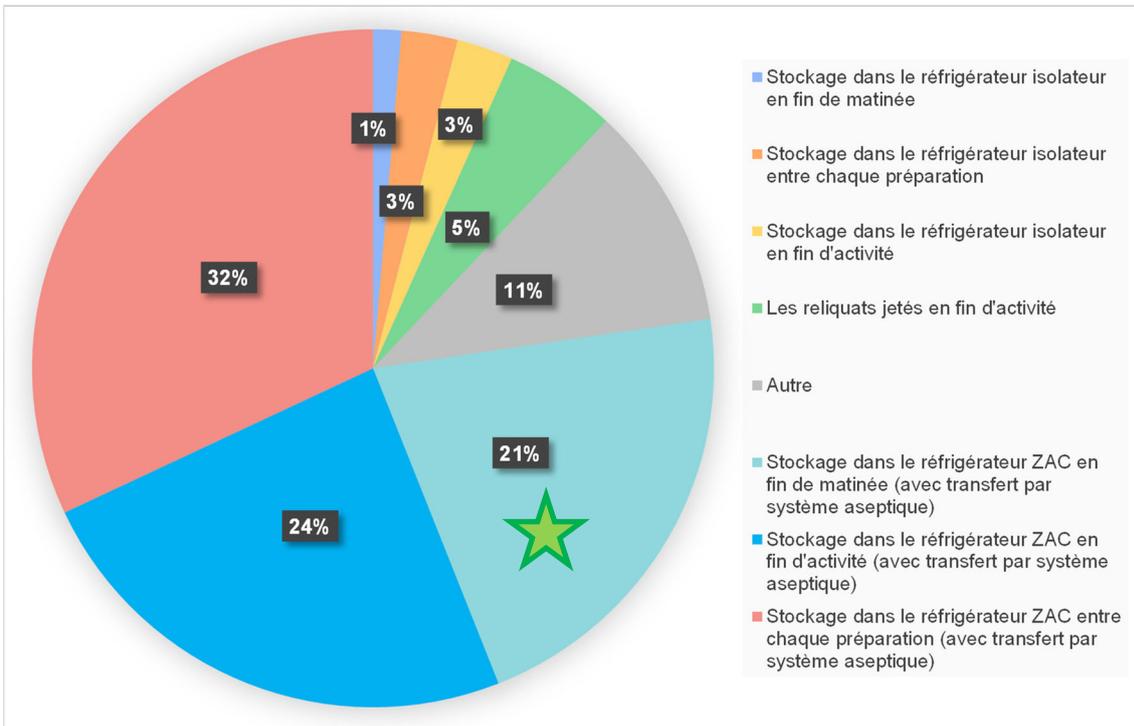


Figure 4 : Mode de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C > 24 heures

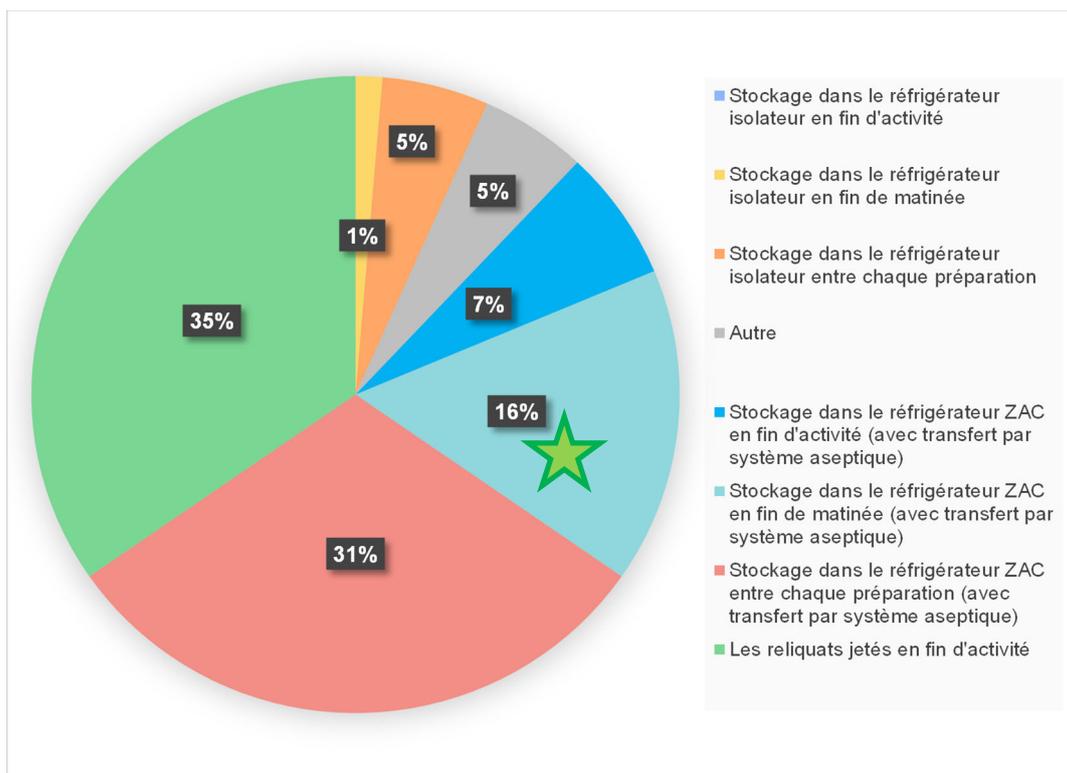


Figure 5 : Mode de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C comprise entre 4 et 24 heures

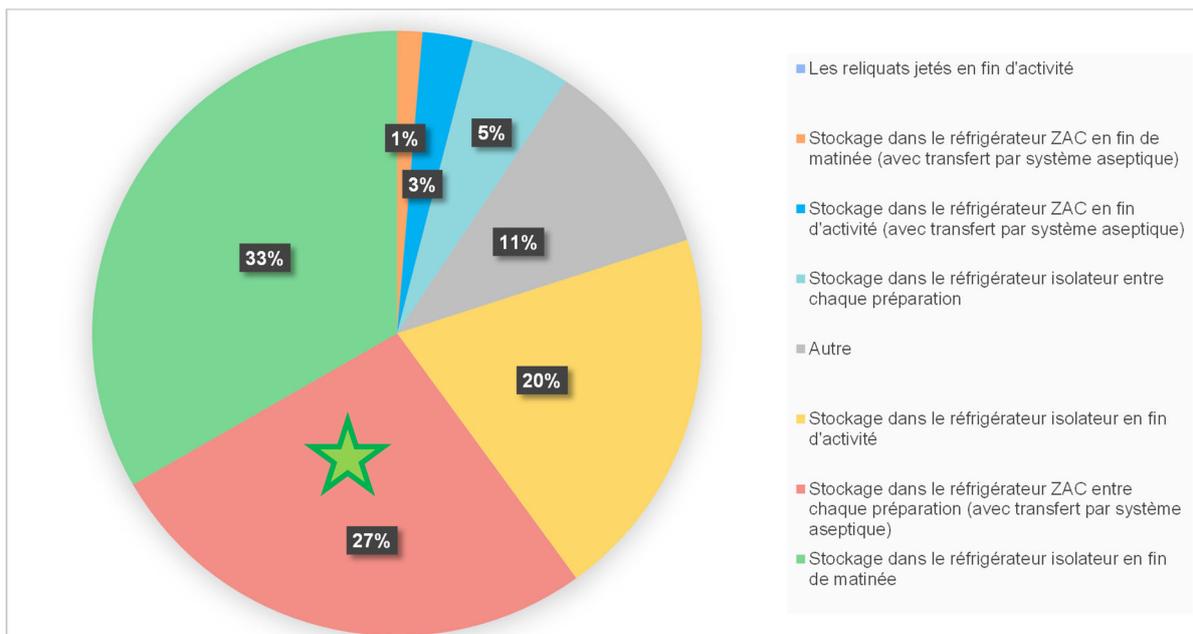


Figure 6 : Mode de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C < à 4 heures

Quelle que soit la durée de stabilité, un mode de gestion majoritaire commun est retrouvé : il s'agit du stockage dans le réfrigérateur de la ZAC entre chaque préparation (avec transfert par un système aseptique) illustré dans les Figures 4 à 6.

D'autres modes différents de gestion des produits (entre 5 et 11%) ont été listés, ils sont retrouvés en Annexes 9 à 11. Il s'agit par exemple du stockage au frigo ZAC des reliquats ne tolérant pas du tout l'ambient s'il n'y pas de préparation à suivre, du stockage des reliquats doublement emballés dans le frigo de la ZAC ou encore de reliquat réattribué à chaque préparation.

Le questionnaire a été établi dans le but de comparer la pratique des URCC françaises avec celle de Saint Etienne et de mettre en évidence d'éventuelles solutions à notre problématique. En comparant les données issues du questionnaire avec celles de l'URCC de Saint Etienne, il a été observé que cette dernière possède des pratiques courantes majoritaires à l'ensemble des URCC du territoire Français en particulier concernant l'aspect réglementaire et la conservation. En ce qui concerne la conservation des reliquats froids de chimiothérapie, l'URCC de Saint Etienne est la seule à posséder une plaque réfrigérante dans l'isolateur pour permettre le maintien du froid, ainsi aucune comparaison d'efficacité avec d'autres pratiques similaires ne pourra être réalisée sur cet aspect. Une des limites de cette étude est donc qu'il n'aura pas été possible de comparer la pratique de l'URCC de Saint Etienne à une pratique similaire de la conservation des reliquats de flacons en isolateur.

Ainsi s'est posée la problématique suivante : les performances des plaques réfrigérantes permettent-elles le respect des conditions de conservation des médicaments anticancéreux lors de la préparation de chimiothérapies ?

La partie suivante de ce travail est consacrée à l'étude expérimentale mise en place dans le cadre de cette thèse.

Partie 3. Etude de la stabilité thermique des anticancéreux sur plaque réfrigérante

3.1. Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'estimer les performances de la plaque réfrigérante utilisée en routine non conformément à la qualification initiale, en réalisant une observation pratique des températures des flacons de chimiothérapies, avec une conservation à température réfrigérée (entre +2°C et +8°C), utilisés quotidiennement en ZAC et disposés sur les plaques réfrigérantes des isolateurs.

L'objectif secondaire de ce travail visait à identifier, en fonction des résultats observés, des solutions permettant le maintien de la chaîne du froid des flacons lors du passage dans les isolateurs.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Matériel

3.2.1.1. Expériences préalables

3.2.1.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque

Des sondes TESTO 184 T3 (référence : 0572 1843), illustrées en Figure 7, permettant un enregistrement des données de températures toutes les minutes, ont été utilisées pour la mesure de température dans des zones définies (différentes positions sur la plaque réfrigérante). Ces sondes permettent des mesures des températures dans un intervalle de -35°C à +70°C avec une précision de $\pm 0,50^\circ\text{C}$ et une résolution de $0,10^\circ\text{C}$. Ces mesures préliminaires ont permis de vérifier l'homogénéité des températures selon la zone (centre, coins...).



Figure 7 : Sonde TESTO 184 T3 (65)

3.2.1.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon

Pour pouvoir identifier la position de la sonde pour laquelle la température de la solution dans le flacon est la plus haute, un flacon représentatif de ceux utilisés en pratique a été sélectionné. Il s'agit d'un flacon périmé de Fosfocine 1g (numéro de lot : 21E225 du laboratoire Arrow) dont les caractéristiques sont décrites dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques du flacon de Fosfocine

Flacons tests	Fond	Diamètre (cm)	Hauteur flacon (cm)	Hauteur produit (cm)	surface en contact avec air (cm ²)	Surface culot (cm ²)	surface latérale produit (cm ²)	surface latérale + fond produit (cm ²)	Volume (mL)	Surface du produit en contact avec la plaque par rapport à la surface totale produit (%)
Fosfocine	semi plat	3	6,5	3	61,26	7,07	28,27	35,34	20	20

Les mesures des températures à l'intérieur du flacon ont été effectuées à l'aide d'un enregistreur TESTO 175 T3 (référence : 0572 1753). Cet enregistreur permet de mesurer des températures dans un intervalle de -50°C à +400°C avec une précision de $\pm 0,50^\circ\text{C}$ (-50 à +70 °C) ± 1 Digit et de $\pm 0,70\%$ v.m. (70,10 à +400 °C) ± 1 Digit et une résolution de 0,10°C. Une sonde aiguille super rapide (référence : 06280030) d'1,25 mètre de longueur, illustrée en Figure 8, était reliée à l'enregistreur permettant de mesurer des températures dans un intervalle de -50°C à +250°C avec une précision de $\pm 0,20^\circ\text{C}$ (-20 à +70 °C) et un temps de réponse de 2 secondes (caractéristiques et notice en Annexe 12-13).



Figure 8 : Sonde aiguille super rapide (65)

3.2.1.2. *Expérience principale*

Les mesures des températures ont été réalisées à l'aide du même enregistreur utilisé pour la détermination de la position de la sonde dans le flacon, à savoir l'enregistreur TESTO 175 T3 (référence : 0572 1753). Deux sondes aiguille super rapide (référence : 06280030) d'1,25 mètre de longueur, aux mêmes propriétés que celle utilisée

pour l'expérience préalable, ont également été utilisées (caractéristiques et notice en Annexe 12-13).

Comme pour les expériences préalables, des sondes TESTO 184 T3 (référence : 0572 1843) permettant un enregistrement des données de températures toutes les minutes, ont été utilisées pour la mesure de température dans des zones définies (réfrigérateur et sas de stérilisation). Ces sondes permettent de mesurer des températures dans un intervalle de -35°C à $+70^{\circ}\text{C}$ avec une précision de $\pm 0,50^{\circ}\text{C}$ et une résolution de $0,10^{\circ}\text{C}$.

Pour pouvoir effectuer les mesures, il a fallu sélectionner des flacons représentatifs de ceux utilisés en pratique, ne contenant pas de médicament cytotoxique pour des raisons de sécurité (risques de contamination environnementale et d'exposition humaine). Une analyse des dimensions de ces flacons a été réalisée. Pour effectuer le choix, l'analyse s'est appuyée sur deux types de données complémentaires : le volume des flacons et le pourcentage du liquide en contact avec la plaque par rapport au volume total, soit la surface d'échange en contact avec la source de froid. Les résultats de cette étude ont été décrits dans cette partie afin de pouvoir comprendre la suite de la problématique.

Sur les graphiques suivants, sont représentées les données des 14 spécialités les plus utilisées en pratique sur les plaques réfrigérantes des isolateurs.

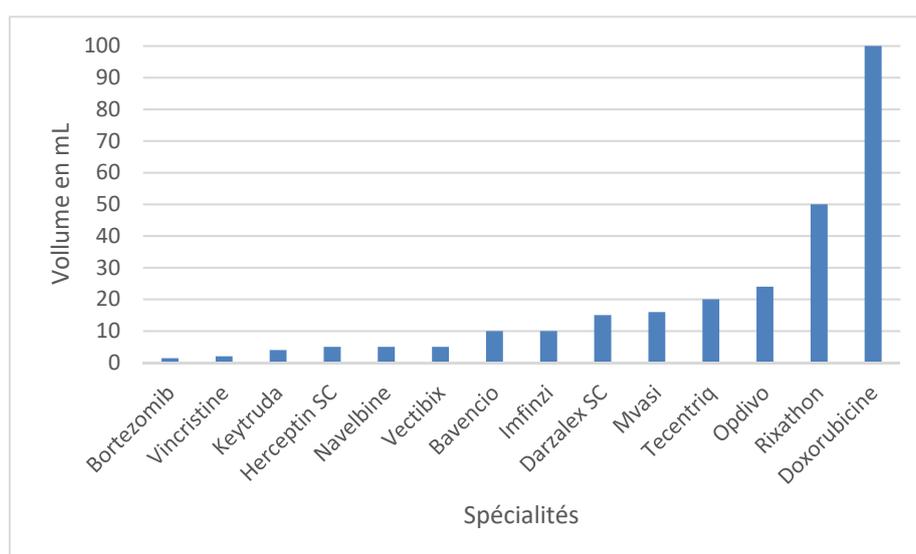


Figure 9 : Volume contenu dans le flacon en fonction des spécialités

Sur la Figure 9, se distinguent trois groupes en fonction du volume du flacon. Un groupe avec des volumes inférieurs à 10mL, avec une moyenne de 5,30mL. Un deuxième groupe avec des volumes compris entre 10 et 25mL, avec une moyenne de 18,75mL. Et un troisième groupe avec des volumes de 50 et 100mL. Le dernier groupe ne représentant que deux flacons, il a été fait le choix de ne pas réaliser de mesure sur ce type de flacon. Ainsi, il a été choisi de sélectionner deux types de flacons aux volumes différents afin d'avoir des résultats représentatifs de la pratique du CHU de Saint Etienne : 5mL et 20mL.

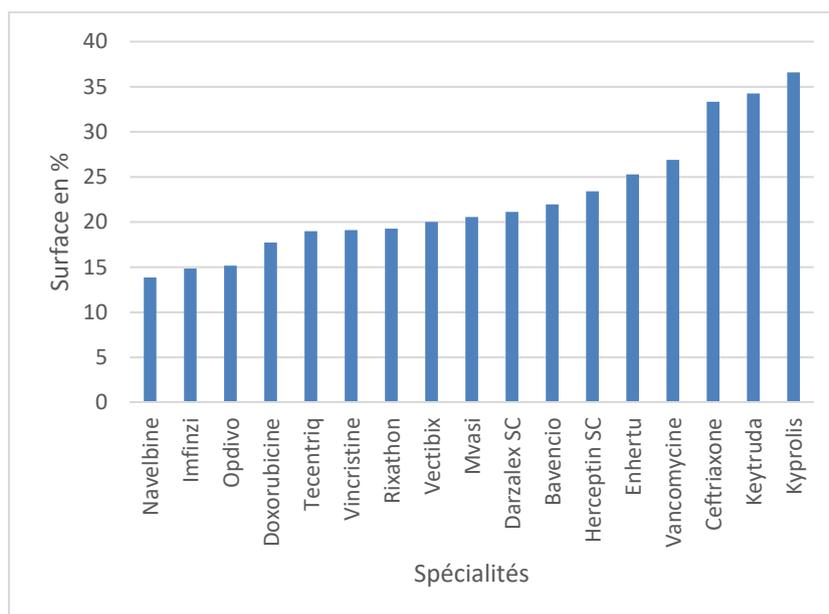


Figure 10 : Pourcentage de surface en contact de la plaque réfrigérante par rapport au volume total en fonction des spécialités

Sur la Figure 10, se distinguent trois groupes selon le pourcentage de surface du liquide en contact avec la plaque par rapport au volume total. Un premier groupe avec un pourcentage compris entre 10 et 15% d'une moyenne de 14,34%. Un deuxième groupe dont les pourcentages sont compris entre 15 et 25% d'une moyenne de 19,72% et enfin un troisième groupe avec des pourcentages de surfaces compris entre 25 et 60% d'une moyenne de 39,42%. Il a été décidé de trouver deux types de flacons différents compris dans les groupes deux et trois puisque le premier groupe ne concerne en pratique que deux flacons (Navelbine et Imfinzi) : 26,88% et 33,33%.

Ainsi, à l'aide de ces deux paramètres, deux flacons ont été sélectionnés. Pour faciliter les manipulations et éviter tout risque de contamination du matériel de mesure, le choix de prendre des produits non-cytotoxiques avec des caractéristiques du flacon similaire à ceux des cytotoxiques utilisés en pratique a été fait.

Le premier flacon sélectionné est un flacon de Vancomycine 500mg (numéro de lot : C0246 du laboratoire Mylan) avec un volume de 5mL et un pourcentage de liquide en contact avec la plaque par rapport au liquide total de 26,88%. Le deuxième flacon est un flacon de Ceftriaxone 2g (numéro de lot : 220905 du laboratoire Viatris) avec un volume de 20mL et un pourcentage de liquide en contact avec la plaque par rapport au liquide total de 33,33%. Le détail des caractéristiques de ces deux flacons est présent dans le Tableau 6 et les Figures 11 et 12.

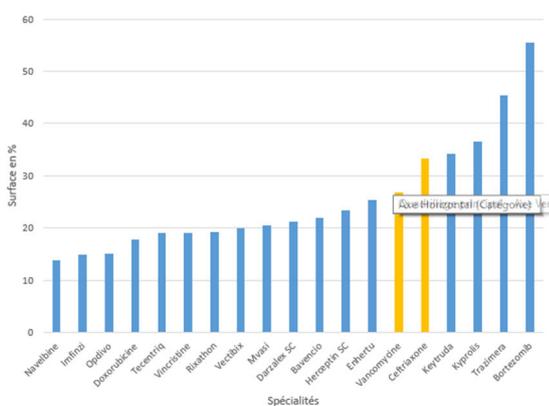


Figure 11 : Pourcentage de surface en contact de la plaque réfrigérante par rapport au volume total en fonction des spécialités de chimiothérapie (bleu) et des spécialités sélectionnées pour l'expérimentation (orange)

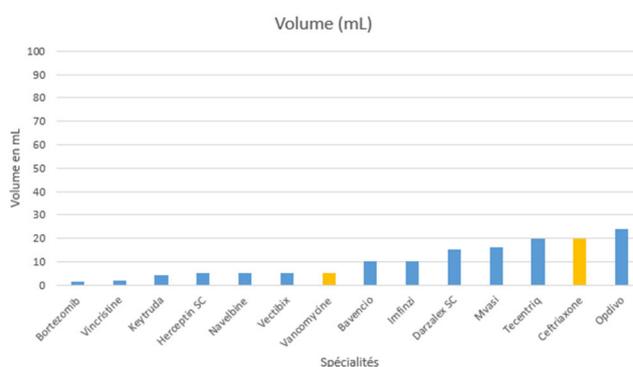


Figure 12 : Volume contenu dans le flacon en fonction des spécialités de chimiothérapie (bleu) et des spécialités sélectionnées pour l'expérimentation (orange)

Tableau 6 : Caractéristiques des flacons de Ceftriaxone et de Vancomycine

Flacons tests	Fond	Diamètre (cm)	Hauteur flacon (cm)	Hauteur produit (cm)	surface en contact avec air (cm ²)	Surface culot (cm ²)	surface latérale produit (cm ²)	surface latérale + fond produit (cm ²)	Volume (mL)	Surface du produit en contact avec la plaque par rapport à la surface totale produit (%)
Ceftriaxone	semi plat rugueux	4	7,5	2	94,25	12,57	25,13	37,70	20	33,33333333
Vancomycine	semi plat rugueux	2,5	5,5	1,7	43,20	4,91	13,35	18,26	5	26,88172043

Afin de pouvoir réaliser un nombre de mesures suffisant, six flacons de Vancomycine et quatre de Ceftriaxone identiques aux caractéristiques décrites

précédemment ont été sélectionnés. Ceci a permis de pouvoir enchaîner les mesures tout en permettant au contenu des flacons de reprendre leur température frigorifique initiale.

Deux des flacons de la liste des Figures 9 et 10 possèdent un fond en plastique : la Doxorubicine et la Vincristine. Afin d'être le plus représentatif possible, le choix de réaliser une série de mesure sur un flacon de ce type a également été fait afin d'observer si la matière plastique entraîne une variation significative de température par rapport aux autres flacons en verre. Au sein de la PUI, seuls des flacons cytotoxiques possèdent un fond en plastique. Des précautions de manipulations supplémentaires ont donc été à prendre en compte. Le choix du flacon s'est fait en fonction de l'utilisation en pratique et du stock disponible. Le flacon sélectionné a donc été l'Oxaliplatine qui possède les caractéristiques présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques du flacon d'oxaliplatine

Flacons tests	Fond	Diamètre (cm)	Hauteur flacon (cm)	Hauteur produit (cm)	surface en contact avec air (cm ²)	Surface culot (cm ²)	surface latérale produit (cm ²)	surface latérale + fond produit (cm ²)	Volume (mL)	Surface du produit en contact avec la plaque par rapport à la surface totale produit (%)
Oxaliplatine	En plastique	4	8	4	100,53	12,57	50,27	62,83	40	20

La ZAC de l'URCC de Saint Etienne possédant quatre isolateurs avec des plaques réfrigérantes, il y en a toujours un non utilisé étant en maintenance ou en back-up. L'isolateur sur lequel la maintenance avait été réalisée, et qui n'était donc pas utilisé, a ainsi été sélectionné pour effectuer les mesures.

Pour la conservation des flacons, le réfrigérateur de la ZAC a été utilisé.

Enfin, pour pouvoir enregistrer toutes les données de température, il était nécessaire de disposer d'un ordinateur sur lequel le logiciel associé à l'enregistreur (ComSoft.exe) avait été installé.

3.2.2. Méthode

3.2.2.1. *Expériences préalables*

3.2.2.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque

Afin d'identifier la position du flacon la plus représentative et la plus robuste pour effectuer les mesures, quatre sondes ont été disposées sur la plaque réfrigérante pendant une nuit (17 heures de mesure en continu) comme représenté sur la Figure 13. Cette manipulation a été réalisée dans le but de connaître la variabilité de la température en fonction de son emplacement sur la plaque réfrigérante.

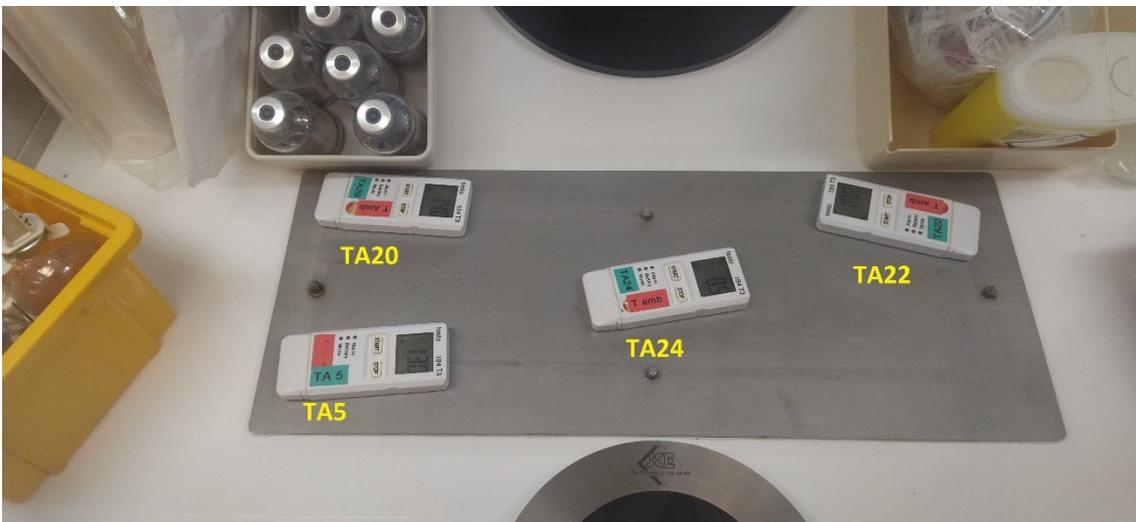


Figure 13 : Positions des sondes TESTO 184 T3 sur la plaque réfrigérante (65)

3.2.2.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon

Pour pouvoir étudier la variabilité de température à l'intérieur du flacon, différentes positions de la sonde de mesure ont été réalisées. Toutes les positions illustrées dans la Figure 14 devaient être testées sur les flacons sélectionnés.

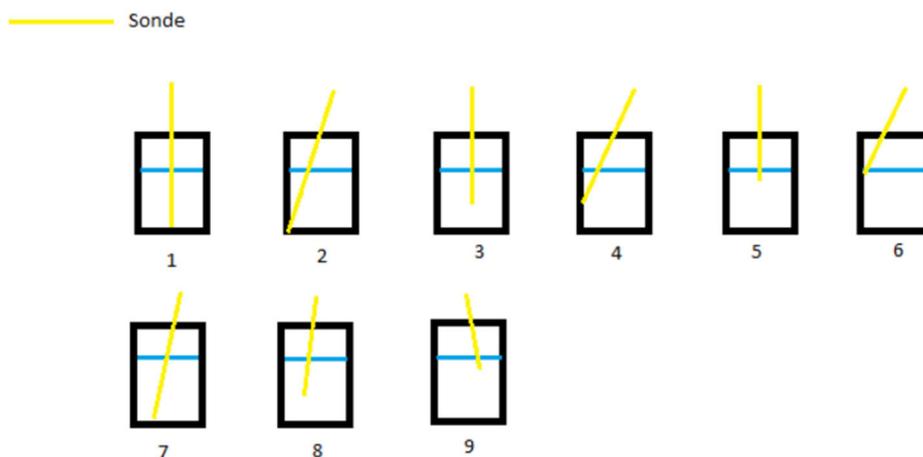


Figure 14 : Positions de sonde à expérimenter (1 : fond centrée ; 2 : fond bord ; 3 : centre centrée ; 4 : centre bord ; 5 : haut centrée ; 6 : haut bord ; 7 : fond aléatoire ; 8 : centre aléatoire ; 9 : haut aléatoire

À savoir que suivant le flacon sélectionné, la sonde ne peut parfois pas atteindre les positions les plus basses dans le flacon (position 1 et 2 du schéma).

3.2.2.2. Expérience principale

Les mesures ont été réalisées sur quatre jours. La veille du premier jour, les flacons sélectionnés ont été récupérés et mis dans le réfrigérateur de la ZAC afin que leur température atteigne le niveau de température souhaitée, c'est-à-dire une température comprise entre +2°C et +8°C. Une sonde TESTO 184 T3 a été ajoutée avec les flacons pour pouvoir contrôler indépendamment la température intérieure du réfrigérateur. Afin de contrôler que la température affichée sur la sonde TESTO 184 T3 en sortie du frigo est représentative de la température réelle des flacons, il a été disposé dans le frigo pendant une durée de 6 minutes, une sonde TESTO 175 T3 piquée dans un des flacons de 5ml en même temps que la sonde TESTO 184 T3 était disposée sur la grille à l'intérieur du frigo. Cette expérimentation a été reproduite à l'identique pour un des flacons de 20ml.

En ce qui concerne l'enregistrement des températures, la première programmation de l'enregistreur a également été effectuée la veille du premier jour d'expérimentation pour permettre de réaliser des mesures toutes les 20 secondes pendant 20 minutes sur les premiers flacons du premier jour (Annexe 15). Cette durée a été choisie dans un premier temps arbitrairement en fonction du temps pendant lequel les flacons restent sur la plaque réfrigérante en pratique.

Afin de fluidifier et de simplifier la série de mesure, seules les sondes ont été introduites dans l'isolateur via le sas de sortie produit, l'enregistreur restant à l'extérieur. Cela permettait de sauvegarder chaque mesure sans avoir à effectuer de multiples manipulations sur l'isolateur (photos en Annexe 16).

Une série de mesure de deux flacons de 5ml et de 20ml a également été réalisée le premier jour en laissant les flacons 30 minutes sur la plaque avant de lancer l'enregistrement, afin d'évaluer la durée de mesure suffisante jusqu'à l'état d'équilibre (plateau).

À la suite de ces mesures, l'enregistreur a été programmé pour réaliser des mesures pendant 35 minutes toutes les 20 secondes (annexe 17).

Chaque mesure de température a été réalisée selon le mode opératoire suivant :

- Récupérer deux flacons de même volume dans le réfrigérateur de la ZAC et noter la température affichée par la sonde TESTO 184 T3 présente également dans le réfrigérateur.
- Disposer les flacons dans le sas de stérilisation de l'isolateur et lancer le cycle de stérilisation (15 minutes).
- Récupérer les flacons stérilisés et les déplacer sur la plaque réfrigérante de l'isolateur, comme en condition réelle.
- Piquer les sondes dans les flacons en respectant la zone sélectionnée lors de l'expérience préalable.
- Lancer l'enregistrement en appuyant 3 secondes sur le bouton « start » de l'enregistreur.
- Au bout de 20 minutes d'enregistrement (5 minutes pour les premières mesures tests), un deuxième cycle de stérilisation avec deux nouveaux flacons (en alternant à chaque cycle, flacons de 20ml puis flacons de 5ml) est lancé afin de limiter la perte de temps et de pouvoir réaliser le plus de mesures possibles. La procédure de stérilisation des nouveaux flacons s'effectue de la même façon que celle décrite précédemment.
- À la fin des 20 minutes d'enregistrement, il suffit d'enregistrer les données sur l'ordinateur et de réinitialiser l'enregistreur en modifiant les nominations des flacons.

- Il faut ensuite enlever les sondes des flacons, récupérer les nouveaux flacons du sas de stérilisation en les remplaçant par les flacons sur lesquels la mesure vient d'être effectuée pour pouvoir les sortir de l'isolateur.
- Piquer les nouveaux flacons disposés sur la plaque réfrigérante et lancer l'enregistrement.
- Une fois l'enregistrement lancé, il faut récupérer les flacons de la série de mesure précédente dans le sas de stérilisation et les remettre dans le réfrigérateur. Cette procédure a été répétée quatorze fois (soit vingt-huit flacons) en alternant à chaque fois les volumes.

Une fois dans la journée, la température de l'isolateur ainsi que du sas de stérilisation a été relevée.

Une modification de procédure a été réalisée pour les flacons de 20mL à partir de leur quatrième série du deuxième jour. Les flacons ont été laissés 10 minutes sur la plaque réfrigérante après stérilisation, avant que le lancement des mesures soit effectué afin d'observer de façon plus précise la phase plateau tout en gagnant du temps.

Sur la quatrième journée, la procédure a été réalisée sur les flacons avec un fond en plastique sur la base du même protocole que pour les flacons de 20mL (10 minutes sur la plaque avant de lancer les mesures). S'agissant d'une spécialité cytotoxique, des précautions supplémentaires ont été prises pour limiter la contamination. Avant de piquer la sonde dans le flacon, nous avons maintenu autour du septum (partie caoutchouteuse du bouchon du flacon) une compresse pour éviter toute projection extérieure. Une fois les mesures terminées, le retrait de la sonde s'est fait en l'essuyant au fur et à mesure qu'elle était retirée pour qu'elle ne soit pas contaminée à l'extérieur de l'isolateur. Le protocole a été reproduit deux fois (soit quatre flacons). S'agissant d'un produit cytotoxique, une seule mesure par flacon a été possible.

Les résultats des relevés de températures des sondes TESTO 184 T3 et 175 T3 ont été traités à l'aide d'un tableau Excel V2016.

3.3. Résultats

3.3.1. Expériences préalables

3.3.1.1. Identification de la position du flacon sur la plaque

Les valeurs brutes des résultats sont reportées en Annexes 18 à 21.

L'analyse des résultats montre que suivant la position sur laquelle est disposé le flacon sur la plaque réfrigérante, illustrée dans la Figure 15, la température est différente.

En effet, la température est supérieure aux extrémités de la plaque par rapport au centre. Il est possible d'observer, après 17 heures de mesure, une température moyenne de 11,30°C dans les angles tandis qu'au centre, il est possible d'observer une température de 7,80°C. L'écart-type est de 2,12 °C. Ces résultats préliminaires ont permis de choisir une place de mesure plutôt sur le centre de la plaque, ce qui est conforme à la pratique habituelle lors du processus de fabrication.

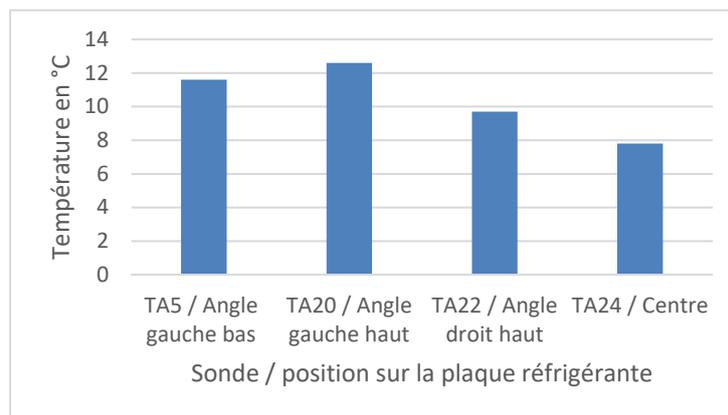


Figure 15 : Moyenne des températures en fonction de la position de la sonde sur la plaque réfrigérante

3.3.1.2. Identification de la position de la sonde dans le flacon

Les valeurs brutes des résultats sont reportées en Annexes 22 à 27.

Les résultats illustrés dans la Figure 16 montrent un écart de températures maximum de 0,27°C entre la plus basse et la plus haute valeur en fonction de la position de la sonde dans le flacon. Il est possible d'observer que la température est plus élevée en surface par rapport au centre du liquide. La température moyenne au milieu du liquide est

de 22,86°C. La température moyenne en haut du liquide est, elle de 22,98°C. L'écart-type total des températures est de 0,11 °C.

À noter que les mesures au fond du flacon (position 1 et 2) n'ont pas pu être réalisées du fait de la hauteur trop importante des flacons vis-à-vis de la longueur de la sonde. Ces mesures préliminaires ont permis de choisir la position 9 (plutôt en haut du flacon de façon aléatoire) ce qui permettait d'obtenir les valeurs de températures les plus élevées.

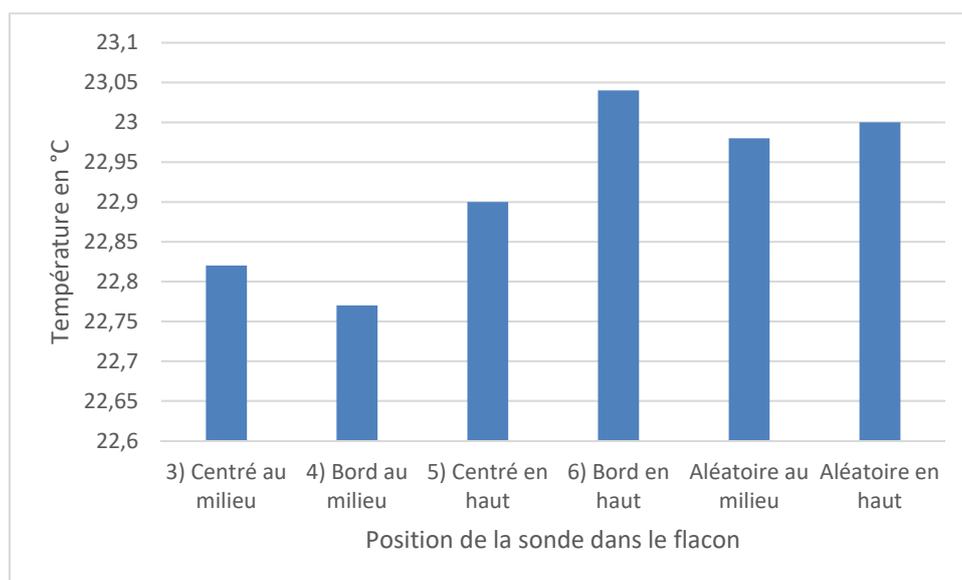


Figure 16 : Moyenne du liquide en fonction de la position de la sonde dans le flacon

3.3.2. Expérience principale

La moyenne globale des températures minimales obtenue à l'état d'équilibre entre les flacons de 20ml et les flacons de 5ml était de 10,70°C (écart-type de 1,04°C).

Concernant les flacons de 20mL (Figure 17), il existe une disparité entre les flacons disposés à droite de la plaque et ceux disposés à gauche. La moyenne des différences de température entre les deux flacons est de 1,14°C (soit un écart-type de 0,88°C). Le flacon de gauche est toujours celui qui possède la température la plus élevée.

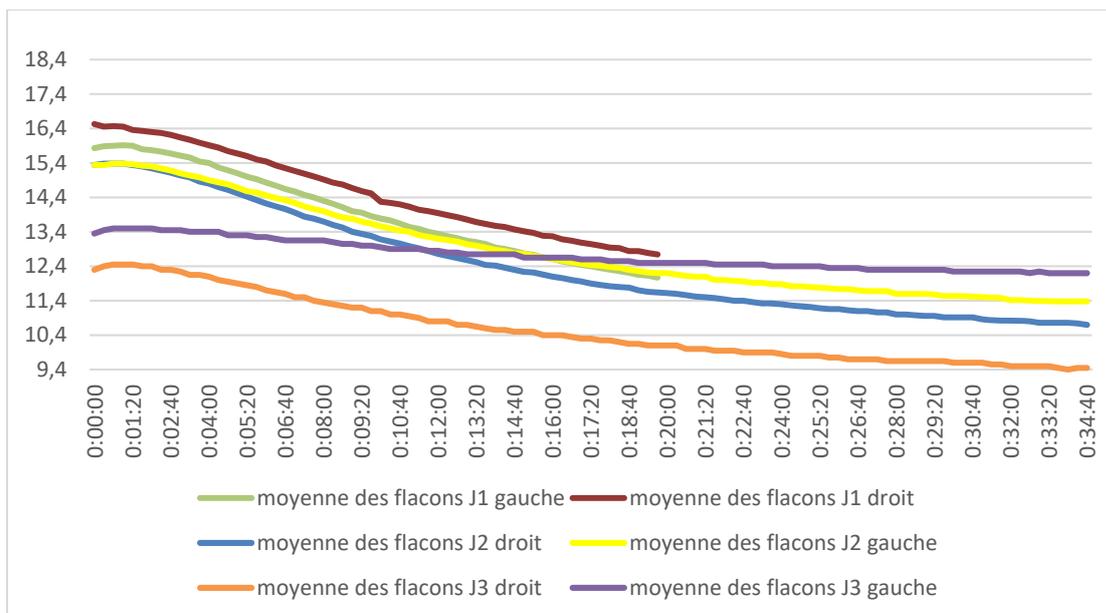


Figure 17 : Moyenne des températures de l'ensemble des flacons de 20mL en fonction du jour d'expérimentation et de leur position sur la plaque

Les températures moyennes retrouvées à l'équilibre varient entre 12,74°C et 9,45°C pour une moyenne totale de 11,18°C (écart-type de 1,33°C). La température décroît en fonction du temps jusqu'à atteindre le plateau qui est obtenu pour une durée de présence du flacon sur la plaque réfrigérante d'environ 28 minutes. La courbe de refroidissement n'étant pas linéaire, il n'est pas possible d'identifier une vitesse de refroidissement précise.

En ne prenant pas en compte les températures des flacons laissés 10 minutes sur la plaque avant d'effectuer les mesures, la température de sortie du sas de stérilisation est en moyenne de 16,45°C (écart-type de 0,72°C). Ceci pour une température du sas de stérilisation moyenne de 24,37°C.

Concernant les flacons de 5mL (Figure 18), il existe une disparité entre les flacons disposés à droite de la plaque et ceux disposés à gauche. La moyenne des différences de température entre les deux flacons est de 0,72°C (soit un écart-type de 0,42°C). Comme pour les flacons de 20mL, c'est toujours le flacon de gauche qui possède la température la plus élevée.

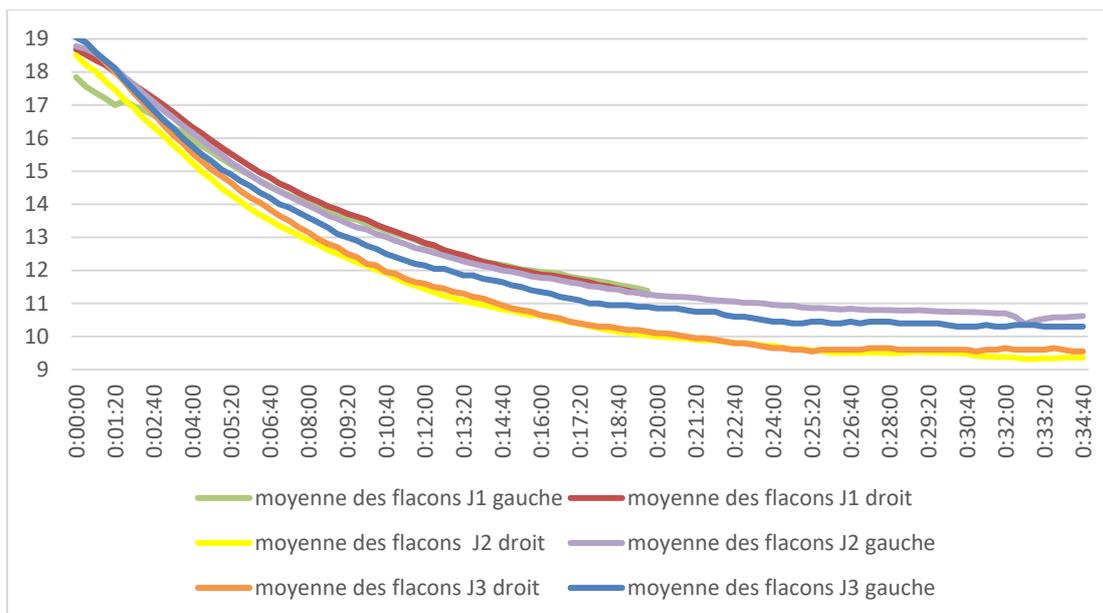


Figure 18 : Moyenne des températures de l'ensemble des flacons de 5mL en fonction du jour d'expérimentation et de leur position sur la plaque

Les températures moyennes retrouvées à l'équilibre varient entre 11,39°C et 9,36°C pour une moyenne totale de 10,22°C (écart-type de 0,78°C). La température décroît jusqu'à atteindre le plateau qui est obtenu pour une durée sur la plaque réfrigérante d'environ 24 minutes. La courbe de refroidissement n'étant pas linéaire, il n'est pas possible d'identifier une vitesse de refroidissement précise.

En prenant en compte les températures des flacons en sortie du sas de stérilisation, la température moyenne est de 18,65°C (écart-type de 0,62°C). Ceci pour une température du sas de stérilisation moyenne de 24,37°C.

Quelle que soit la taille du flacon, il est possible d'observer que le plateau n'est pas visible lors des expérimentations du premier jour. La modification de temps de mesure sur le deuxième et troisième jour permet quant à elle d'observer la phase de plateau.

En ce qui concerne la mesure des températures des flacons dans le réfrigérateur, les résultats sont illustrés en Figure 19 et 20. Pour le flacon de 20ml, la température moyenne de la substance pendant 6 minutes est de 6,34°C (écart-type de 0,23°C) et celle du frigo est de 6,38°C (écart-type de 0,35°C). Pour le flacon de 5ml, la température

moyenne du liquide pendant 6 minutes est de 6,92°C (écart-type de 0,19°C) tandis que celle du frigo est de 5,55°C (écart-type de 0,47°C).

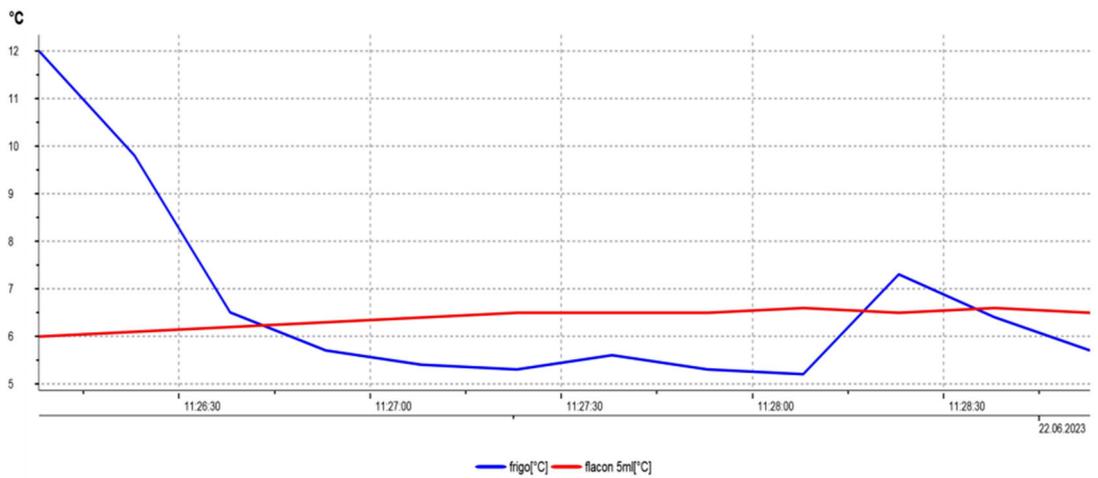


Figure 19 : Comparatif de la température intérieure du réfrigérateur et de la température du flacon de 5ml disposé dans le réfrigérateur pendant 6 minutes

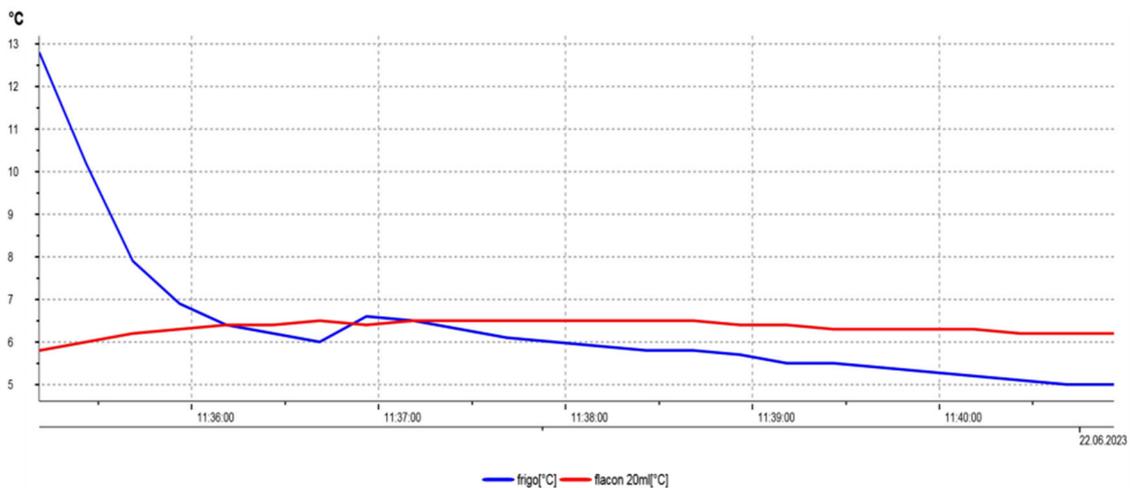


Figure 20 : Comparatif de la température intérieure du réfrigérateur et de la température du flacon de 20ml disposé dans le réfrigérateur pendant 6 minutes

Il a également été relevé la température de la plaque réfrigérante chaque jour d'expérimentation dont la moyenne est de 0,80°C (écart type de 0,20°C) ainsi que la température à l'intérieur de l'isolateur dont la moyenne est de 22,16°C (écart-type de 0,12°C).

Les résultats de l'expérimentation observationnelle de la mesure de température sur des flacons avec un fond en plastique, illustrés dans la Figure 21, ont montré des températures minimales moyennes de 12,60°C (écart-type de 0,38°C). La température décroît sans atteindre de plateau après 40 minutes sur la plaque réfrigérante. La courbe de refroidissement n'étant pas linéaire, il n'est pas possible d'identifier une vitesse de refroidissement précise.

En prenant en compte les températures des flacons en sortie du sas de stérilisation, la température moyenne est de 13,12°C (écart-type de 0,22°C). Ceci pour une température du sas de stérilisation moyenne de 24,37°C.

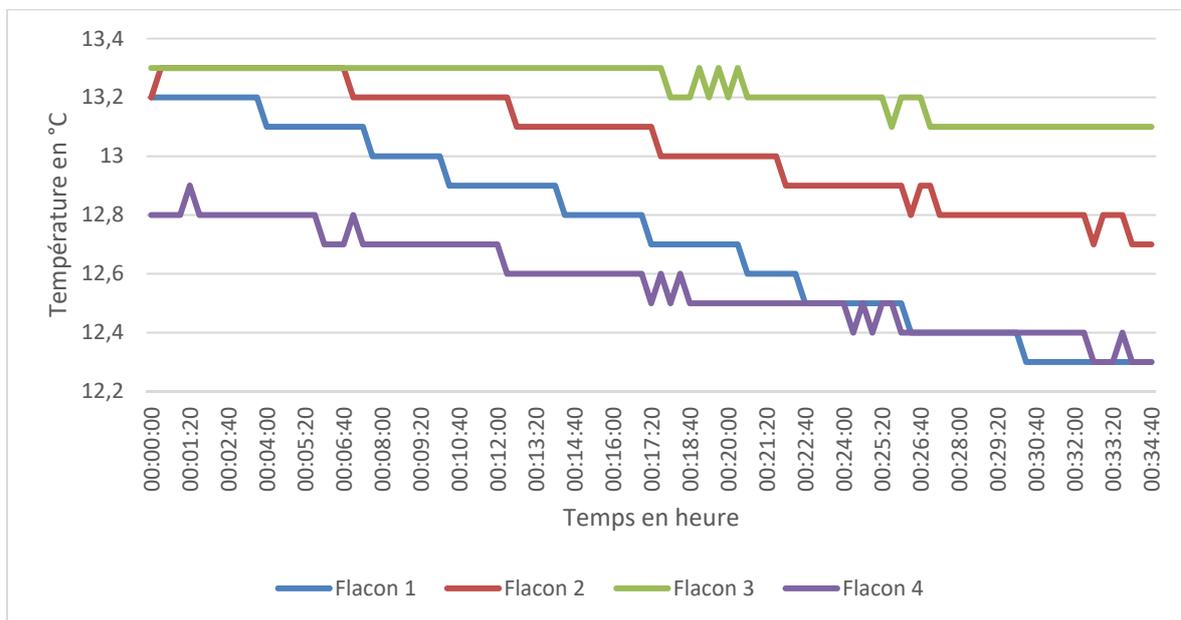


Figure 21 : Evolution des températures de 4 flacons avec un fond en plastique en fonction du temps

3.4. Discussion

3.4.1. Expériences préalables

3.4.1.1. *Identification de la position du flacon sur la plaque*

L'objectif de cette expérience préalable était d'identifier si, en fonction de la position des flacons sur la plaque réfrigérante des isolateurs, il existe une disparité de température.

En pratique, les flacons ne peuvent pas être disposés sur les bords de la plaque, car un cadre en plexiglas est placé autour comme illustré sur la Figure 22. La dispersion des mesures entre toutes les positions est importante puisque l'écart-type est de $2,12^{\circ}\text{C}$. Sachant que les flacons sont en pratique uniquement disposés sur la partie centrale de la plaque, il a été décidé de placer, lors de l'expérimentation, les deux flacons de façon espacés et centrés (en miroir par rapport au centre de la plaque), comme représenté en Figure 23, pour avoir une disposition assez similaire sur les deux flacons et limiter un deuxième facteur de mesure qui aurait empêché la reproductibilité des mesures et des résultats. Cependant, cette disposition ne permet pas d'étudier les températures des flacons lorsque ceux-ci sont rapprochés comme ils le sont en pratique comme illustrée en Figure 24. En effet, la surface de contact avec l'air ambiant de l'isolateur lors de l'expérimentation était plus importante que dans la pratique ou le contact des flacons pourrait permettre le maintien des températures par échange thermique entre eux. Une des solutions aurait été de disposer des flacons témoins sur la plaque autour des flacons expérimentaux pour être au plus proche de la pratique. Cette proposition de solution n'a pas été choisie pour des raisons de gaspillage de flacons non utilisés. En effet, il aurait été nécessaire de briser la chaîne du froid de ces flacons, leur utilisation ultérieure n'aurait donc plus été possible. L'utilisation de ces flacons aurait causé une perte économique pouvant être considérable ce qui n'était pas l'objectif. Il aurait également pu être envisagé l'utilisation de flacon vide n'entraînant ainsi aucune notion de gaspillage, mais la question de l'efficacité thermique des flacons, en l'absence de liquide, est-elle similaire à celle des flacons pleins ?

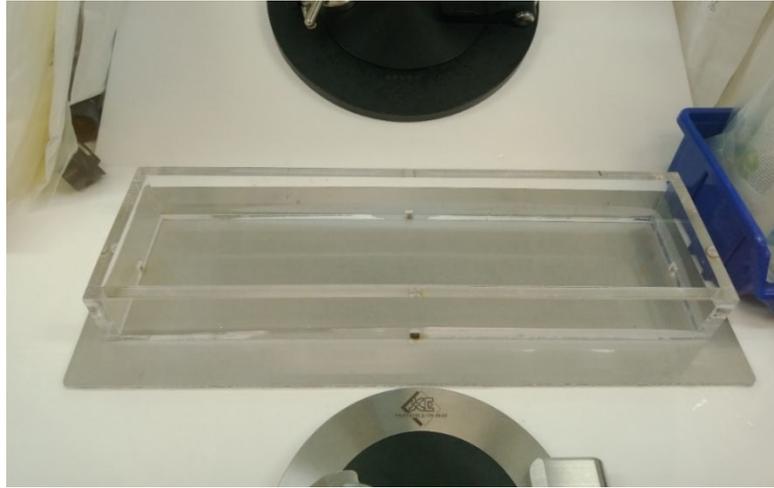


Figure 22 : Plaque réfrigérante de l'isolateur vide (65)

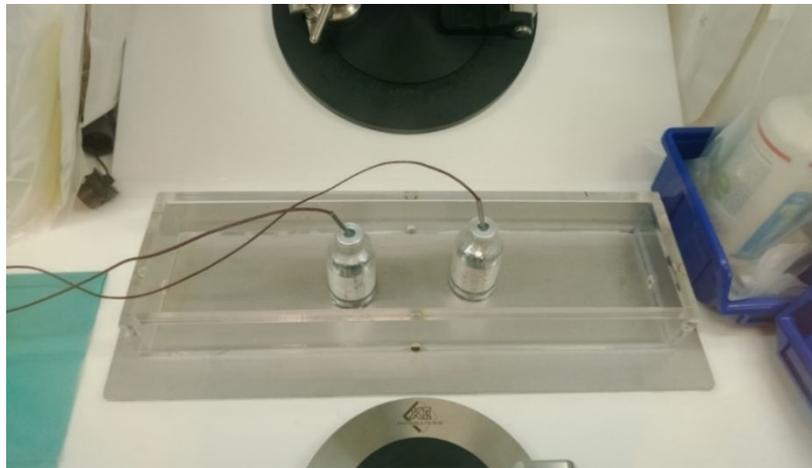


Figure 23 : Position des flacons lors de l'expérimentation (65)



Figure 24 : Plaque lors de son utilisation en pratique (65)

3.4.1.2. *Identification de la position de la sonde dans le flacon*

Après analyse des températures en fonction de la position de la sonde dans le flacon à température ambiante, il en ressort que la température est légèrement plus élevée en surface du liquide qu'au fond. L'écart-type étant de 0,11°C, la différence est négligeable. Or, en pratique, les flacons sont placés sur la plaque réfrigérante. Le contact avec le froid se fait donc uniquement par le bas. La température la plus élevée dans le liquide doit donc logiquement être à la surface, partie la plus éloignée de la zone d'échange avec le froid. De plus, la différence de température est négligeable entre les positions centrales, aux bords ou aléatoires (par exemple, un écart-type de 0,07°C, pour les différentes positions hautes, est retrouvé). Pour ces raisons, il a été choisi, lors de l'expérimentation principale, de mettre la sonde à la position haute du liquide de façon aléatoire (position la plus facile à mettre en place, car il n'y a pas nécessité de maintien). Même si cette action ne permet pas une mesure homogène sur l'ensemble du liquide dans le flacon, elle permet de détecter la valeur de température la plus élevée. Aucune limite à cette procédure n'a été mise en évidence.

3.4.2. *Expérience principale*

En comparaison avec les pratiques des autres PUI, l'URCC du CHU de Saint Etienne possède une gestion similaire à la majorité des pratiques. Ceci montre une gestion commune du processus basée principalement sur les données de la littérature, les données réglementaires étant souvent insuffisantes. La PUI de Saint Etienne est la seule à disposer d'une plaque réfrigérante dans ses isolateurs ce qui permet de faciliter la manipulation des préparateurs.

L'objectif de cette expérimentation était de déterminer l'efficacité des plaques réfrigérantes, présentes dans les isolateurs, dans le maintien des flacons à une température située entre +4°C et +8°C, en l'absence de qualification opérationnelle préalable.

Pour ce faire, il a été décidé de réaliser une expérimentation dans laquelle une mesure de température à l'intérieur des flacons était réalisée entre leur sortie du réfrigérateur et leur positionnement sur la plaque réfrigérante des isolateurs, entrecoupé d'un cycle de stérilisation de 15 minutes (situation de simulation de l'utilisation pratique de ces flacons). Ne pouvant pas simuler le processus dans un isolateur en fonctionnement,

ce qui aurait été impactant sur la fabrication des poches de chimiothérapies (interruption des tâches des manipulateurs, utilisation de l'espace de manipulation), nous avons fait le choix de travailler sur un isolateur stérile sans activité, en prenant garde de ne pas commettre de faute d'asepsie.

Comme évoqué, pour effectuer les mesures, un cycle de stérilisation a été obligatoire. Il s'agit d'une étape indispensable dans la pratique. L'augmentation de température inhérente à cette étape sera toujours présente et ne pourra être supprimée à moins de réaliser les préparations sous hotte. Cette étape n'étant pas le sujet de ce travail elle ne sera pas considérée par la suite de la discussion. De plus, 15 minutes de stérilisation restent négligeables par rapport à la suite du cycle de vie du traitement (temps de fabrication + temps libération + temps perfusion).

L'ensemble des résultats montrent que les températures des flacons ne se maintiennent pas dans la marge décrite et préconisée par la littérature (inférieures à +8°C). En effet la moyenne globale obtenue était de 10,70°C (écart-type de 1,04°C). La température atteinte au plateau est néanmoins très stable en fonction du temps au vu du faible écart-type, ce qui montre une bonne qualité du système installé.

Il est possible de retrouver une reproductibilité des données, puisque l'ensemble des températures retrouvées varient que de $\pm 1^\circ\text{C}$ par rapport à la moyenne. Par ailleurs, le nombre total de mesure par flacon, de deux fois seize soit vingt-huit, permet de s'assurer de la répétabilité des données puisqu'il est recommandé dans la littérature de réaliser une trentaine de mesures pour pouvoir être représentatifs (66). Un nombre d'essais inférieur peut être acceptable si les sources de variabilités expérimentales (nombre d'opérateurs, matrice, période...) sont faibles ce qui est le cas de cette expérience (67). Ainsi au vu de l'ensemble des résultats, il est raisonnablement possible de conclure que la plaque ne permet pas de respecter la chaîne du froid des flacons d'anticancéreux mais qu'elle permet un maintien stable de la température.

Il est également possible d'interpréter ces résultats par le fait qu'il a été réalisé une évaluation du temps de mesure suffisant pour atteindre l'état d'équilibre (plateau). Sans ce plateau, il aurait été possible de ne donner qu'une extrapolation des résultats, ce qui aurait été peu fiable et peu réaliste. Cependant, cette phase n'était pas encore assez visualisable pour les flacons de 20ml, c'est dans ce cadre qu'il a été opté rapidement de laisser ces flacons dix minutes supplémentaires avant le début des mesures sur la plaque réfrigérante.

Ces résultats montrent également qu'il existe une différence de variation de température entre les flacons de petites et grandes tailles. En effet, il est possible d'observer que pour les flacons de 5ml, le plateau des températures minimales est atteint plus rapidement que pour les flacons de 20ml (avec en moyenne une différence de 5 minutes). Il est également possible d'identifier une différence de température minimale, les flacons de 20ml ayant une température légèrement plus élevée que celle des flacons de 5ml. A la différence, la température en sortie du sas de stérilisation est plus importante pour les flacons de 5ml que pour les flacons de 20ml (avec en moyenne une différence de 1°C).

Ce phénomène est expliqué par le fait que la surface d'échange entre le contenu du flacon et l'air extérieur est proportionnellement plus importante pour les petits flacons. Cette notion montre, comme il l'a été détaillé dans la deuxième partie de ce travail, l'importance de la surface d'échange, paramètre sur lequel il sera possible de travailler pour atteindre les températures souhaitées.

Ces expérimentations ont également montré que la température à l'intérieur de l'isolateur (22,16°C) ainsi que celle de la plaque réfrigérante (0,80°C) sont stables. Cette dernière possède même une température inférieure à la plage de température souhaitée pour les flacons. Le fait que la température des flacons n'atteigne pas la température souhaitée ne vient donc pas d'un problème de puissance de la plaque, un risque de congélation est même présent si la température venait à diminuer.

De plus, lors de l'expérimentation principale, la température du réfrigérateur a été relevée à chaque fois qu'était récupéré un flacon dans ce dernier. Pour pouvoir confirmer que cette température du réfrigérateur correspond à la température à l'intérieur des flacons, il a été réalisé des mesures en parallèles pour comparer la température du flacon et du réfrigérateur dans une même période. Après avoir analysé ces résultats, il a été confirmé que les flacons sont bien conservés à des températures comprises entre +2°C et +8°C dans le réfrigérateur et que la température de ce dernier est extrapolable à la température des flacons. Tout ceci permet de montrer que le problème de température à l'intérieur de l'isolateur ne provient pas d'un problème de conservation en amont du processus. Processus contrôlé avec des réfrigérateurs qualifiés et des suivis de température en continu via des alarmes sur les téléphones des pharmaciens.

Les dernières séries d'expériences réalisées sur des flacons avec un fond en plastique ont été réalisées seulement sur deux séries de mesures (4 flacons) dans un but descriptif. Il est tout de même possible d'observer une moindre diminution de la température. Ceci suggère que le plastique fait office d'isolant pour le flacon ce qui apporte une contrainte supplémentaire au respect de la chaîne du froid avec le système de plaque.

Bien qu'il ait été possible de montrer que les résultats obtenus sont interprétables, il ne faut pas oublier de considérer l'existence de certaines limites du processus expérimental. Tout d'abord, les conditions d'expériences n'étaient pas réellement celles de la pratique. En effet, la surface d'échange entre l'air et le flacon était beaucoup plus importante dans l'expérimentation que lors de la pratique courante. Il est possible de penser que le fait qu'en pratique les flacons soient plus nombreux sur la plaque et donc plus rapprochés permettrait de diminuer la surface d'échange avec l'air (dont le renouvellement est très élevé à l'intérieur des isolateurs, ce qui engendre des échanges thermiques par convection importants) et donc permettrait de diminuer la température plus facilement. Cette théorie peut être contrebalancée par le fait que lors de l'expérience, aucun mouvement humain n'était réalisé dans l'isolateur, or en pratique les mouvements humains sont toujours présents pour permettre la réalisation des poches de chimiothérapies. Ces mouvements peuvent entraîner une augmentation de la température ambiante de l'isolateur et donc diminuer l'efficacité du refroidissement de la plaque réfrigérante. La dernière opération qui n'a pas été réalisée lors de l'expérimentation, mais qui est souvent appliquée en pratique est le fait que lorsqu'un flacon n'est plus disponible dans l'isolateur, un opérateur va récupérer un flacon de cette spécialité dans le réfrigérateur de la ZAC. Il le dépose ensuite dans le sas de stérilisation, mais attend d'avoir rempli ce sas avant de lancer le cycle. Le temps entre la sortie du réfrigérateur et la mise sur la plaque réfrigérante est ainsi plus important en pratique que lors de l'expérimentation. Le temps où le flacon reste à température ambiante est plus important, il est probable que sa température augmente également de façon plus importante et qu'elle mette donc plus de temps à redescendre une fois sur la plaque.

Lors de chaque série, les mesures étaient réalisées sur deux flacons disposés en miroir au centre de la plaque. Aux vus des résultats, le flacon de gauche montrait toujours des températures légèrement plus élevées que le flacon de droite. Ce phénomène n'était pas lié à la sonde puisqu'après inversement des deux sondes le résultat restait le même.

Une hypothèse serait que la différence de température peut s'expliquer par le fait que les mouvements de mise en place des flacons étaient réalisés seulement sur le côté gauche. Le fait d'ouvrir la porte du sas de stérilisation apportait un peu plus de chaleur du côté gauche par rapport au côté droit. Pour vérifier cet effet nous aurions pu aligner les flacons dans le sens de la largeur et non de la longueur. Il pourrait également s'agir d'un problème lié à la conception de la plaque et du positionnement du circuit de réfrigération. L'impact de température n'étant pas très significatif, aucune incidence sur l'interprétation des résultats n'est à prendre en compte.

Une solution pour obtenir des résultats plus conformes à la pratique aurait été d'utiliser un capteur de température sous forme de micro-puce injecté directement dans le flacon à tester. Ce flacon aurait pu subir les mêmes déplacements que ceux utilisés en pratique. Quand un des manipulateurs aurait eu besoin d'un nouveau flacon à faire stériliser, il aurait pris en même temps le flacon témoin dans lequel la sonde était injectée. Ce flacon témoin aurait suivi le même parcours que le flacon réel sans que la substance soit prélevée. Au moment où le flacon réel sortait de l'isolateur le flacon témoin aurait également été sorti. Cette méthode aurait été une bonne approche de mesure, cependant, elle aurait été plus contraignante pour les préparateurs. Des puces sans fil existent (68) mais ne sont pas assez petites pour être injectées dans un flacon.

À l'issue de ces résultats, il a été mis en évidence que le processus actuel de stockage des flacons dans l'isolateur ne permet pas de respecter la chaîne du froid. Cette conclusion reste néanmoins à nuancer puisque la majorité des médicaments thermosensibles utilisés en pratique ont tout de même des stabilités à température ambiantes acceptables dans le cadre du processus de fabrication quotidien sous isolateur (69). En effet, des études complémentaires de stabilité ont parfois été fournies par les laboratoires permettant une utilisation raisonnable en dehors de la chaîne du froid. De ce fait, les produits qui posent un réel problème de conservation sont très peu nombreux (moins d'une quinzaine), d'autant plus que parmi ceux-ci, certains sont utilisés si rarement qu'ils ne nécessitent pas de stockage intermédiaire (flux tendu strict). Néanmoins, il est nécessaire de mettre en place des pratiques qui assurent un roulement satisfaisant des flacons de manière à éviter que certains ne cumulent trop d'heures en dehors des conditions de réfrigération.

Les pratiques de l'URCC de Saint Etienne sont respectueuses des données issues de la littérature et ne montrent pas une divergence notable avec les normes réglementaires. Pour aller plus loin dans la réflexion, des solutions ont été imaginées afin de pallier le non-respect de la chaîne du froid lors du passage des flacons du réfrigérateur à l'isolateur. Pour cela, une augmentation de la surface d'échange entre les flacons et la zone froide doit être effectuée. Cette surface devra être d'autant plus augmentée pour les flacons de grands volumes puisque ce sont eux, comme il a été montré dans les résultats, qui restent à des températures plus importantes. Deux solutions de mise en œuvre simple ont été imaginées, sans modifier fondamentalement le fonctionnement des plaques.

La première solution consisterait à utiliser des billes en Inox 316l que nous pourrions disposer à l'intérieur du cadre sur la plaque réfrigérante. C'est une matière première très résistante (600MPa) (70). L'Inox 316l étant un bon conducteur thermique ($15 \text{ W m}^{-1} \text{ K}^{-1}$) et compatible avec le milieu pharmaceutique (71). En le disposant sur la plaque froide, ceci permettrait d'augmenter la surface d'échange avec le froid et de limiter le contact des flacons avec l'air. Les billes étant mobiles, nous pourrions disposer les flacons à l'intérieur (par le même principe que dans une piscine à balles). L'idéal serait de remplacer le cadre en plexiglas par un cadre également en Inox pour que même les flacons présents au bord du cadre soient en contact avec une zone de froid. Cette solution permettrait de mettre un nombre de flacons inférieur à la pratique sur la plaque mais sans apporter de complexité pour les manipulateurs. Plus les billes seront petites, plus il sera facile de mettre des flacons à l'intérieur. Par ailleurs, en cas de sélection de cette solution, il sera important d'identifier les caractéristiques des billes nécessaire (leur diamètre et leur quantité) pour augmenter suffisamment la surface d'échange et permettre une manipulation confortable. Afin d'identifier la quantité de billes nécessaire, un calcul permettant de comparer la surface d'échange proportionnelle à la diminution de la température sera requis. En partant de l'hypothèse que la diminution de la température est proportionnelle à la surface d'échange en contact avec le froid, il faudrait augmenter cette surface de 4cm^2 pour obtenir une température d'environ 8°C pour les flacons de 20mL et d'environ 2cm^2 pour les flacons de 5mL. Il s'agit toutefois, d'une hypothèse à vérifier puisque les résultats n'ont pas permis de mettre en évidence une diminution de température linéaire au temps. Ces calculs pourront être modélisés théoriquement pour ensuite être qualifiés en pratique.

Le coût d'investissement de billes en Inox ainsi que les contraintes liées à l'asepsie seraient également à prendre en compte.

Une deuxième solution serait basée sur l'usage d'un bloc en Inox 316l dans lequel seraient usinés des emplacements cylindriques pour disposer les flacons. La surface d'échange avec le froid serait ainsi augmentée. Avec ce dispositif, le nombre possible de flacons à disposer sur la plaque serait limité au nombre d'emplacement ce qui modifierait un peu la pratique des manipulateurs qui devraient anticiper le flux des flacons pour ne pas manquer de place. Comme pour la solution précédente, il faudrait, calculer la quantité d'Inox nécessaire et définir les emplacements à usiner dans le bloc pour une manipulation confortable et pour une augmentation adéquate de la surface d'échange. Le coût d'investissement sera également à prendre en compte mais les contraintes liées au bionettoyage seraient moindres que pour les billes.

Quelle que soit la solution retenue, elle devra subir les étapes de qualification indispensables.

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mme CHAVAREN Nadège

La fabrication des médicaments de chimiothérapies injectables est un processus complexe qui doit respecter les Bonnes Pratiques de Préparation. De nombreux paramètres doivent être suivis et contrôlés tout au long du processus de production afin de garantir la qualité et l'efficacité des anticancéreux injectables. Le respect de la chaîne du froid, présent à toutes les étapes du processus : stockage, transport, fabrication jusqu'à l'administration de l'anticancéreux, fait partie des points critiques majeurs. En effet, la stabilité physicochimique des médicaments dépend des conditions de stockage définies initialement par des études de stabilité parallèles au développement clinique. En complément des données réglementaires, des études de stabilité sont régulièrement menées afin d'adapter la conservation de ces médicaments aux nécessités pratiques du circuit du médicament.

Pour optimiser la conservation des flacons et des reliquats à l'intérieur des isolateurs de l'URCC du CHU de St Etienne, un système innovant de plaques réfrigérantes a été conçu à l'installation. Leurs conditions de qualification initiales s'étant avérées incompatibles avec le processus de production, un protocole expérimental a été mis en place afin d'évaluer l'efficacité de ces plaques sur leurs performances en conditions d'utilisation réelles. La température des solutions contenues dans plusieurs types de flacons de médicaments simulant leur cheminement lors de la préparation des anticancéreux sous isolateurs ont été mesurées.

Les résultats obtenus ont montré que la plaque réfrigérante ne permettait pas d'atteindre la conformité réglementaire comprise entre 2 et 8°C. En effet, la moyenne globale obtenue a été de 10,7°C (écart-type de 1,04°C). Les petits flacons (5 ml) ont montré des variations de température plus forte et plus rapide que les gros flacons (10 ml) (augmentation lors de la stérilisation et diminution lors de la mise sur la plaque réfrigérante). Ce résultat confirme les formules théoriques décrivant les échanges thermiques : les variations de températures dépendent moins des volumes que des surfaces d'échange avec la source de froid.

La protection plastique du fond des flacons semblait avoir un impact négatif sur les performances de la plaque mais ces observations restent à confirmer par une étude spécifique. Les résultats doivent être interprétés avec précaution malgré la prise en compte de certains biais a priori. En effet, lors de l'expérimentation, des conditions de la pratique courante n'ont pu être fidèlement reproduites.

D'une part la plaque réfrigérante est habituellement saturée de flacons. La présence de flacons contigus pourrait influencer sur les échanges thermiques. D'autre part, les flux d'air dans l'isolateur en activité sont très différents et pourraient également avoir un impact sur ces échanges (variations de volumes dû aux mouvements des manchettes et à l'ouverture des portes).

Des solutions doivent être envisagées pour pallier le défaut de performance des plaques utilisées seules comme par exemple l'utilisation de l'inox 316l (sous forme de billes ou de bloc) pour permettre d'augmenter la surface d'échange avec la source de froid. La solution qui semble la plus adéquate pour éviter une gêne des manipulateurs serait l'utilisation des billes. Des étapes de qualifications seront indispensables pour valider la solution envisagée.

Enfin, les laboratoires et les autorités de santé devront faire en sorte de rendre les données de stabilité physico-chimiques plus abouties, compatibles avec la pratique réelle des professionnels de santé et avec les enjeux financiers inhérents à la majorité des médicaments anticancéreux innovants.

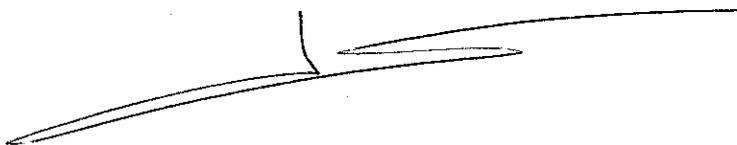
Le président de la thèse,
Nom : PIROT
Le 09/02/2024
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **16 FEV. 2024**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



Bibliographie

1. Institut National Du Cance. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. 2023 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>
2. Institut National Du Cance. Le prix des médicaments anticancéreux. 2017 mai.
3. Carrez L, Falaschi L, Cingria L, Sadeghipour F, Bouchoud L, Bonnabry P. Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. 2014 avr.
4. W. Wong A, Datla A. Overview: Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC. 2005;6:1-17.
5. Fonzo-Christe DC, Guignard DB. STABILITE ET CONSERVATION DES MEDICAMENTS. 25 nov 2009;
6. DIMET S. Sous-traitance de la préparation des anticancéreux injectables : maintien de températures contrôlées. 2015.
7. Bousquet C. Stabilité des médicaments anticancéreux injectables après reconstitution et dilution. 2008.
8. SFPC. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations [Internet]. 2013 avr. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/guide_de_stabilite_vf_avril2013.pdf
9. Agence européenne du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit - Etopophos. 2023 oct.
10. Vignerón J, Rota JB. Stabilis 4.0 [Internet]. 2023 [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/>
11. Gaillard C. Introduction aux biomatériaux. 2022 janv.
12. Alarcon A, Barcelo B, Caire-Maurisier F, Delaire M, Feuilleley M, Genot S, et al. Interaction contenant-contenu II. Méthodologie. juin 2007;17(3).
13. Sautou V. Evolution et perspectives dans les études de stabilité et d'interactions : Interactions contenu-contenant [Internet]. 2017 oct [cité 13 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/evolution-et-perspectives-dans-les-etudes-de-stabilite-et-d-interactions-interactions-contenu-contenant>
14. Ministère des solidarités de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - GLUCOSE 5 % VIAFLO, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 oct [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64150621&typedoc=R>

15. Ministère des solidarités de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORURE DE SODIUM 0,9 % VIAFLO, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 oct [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63637409&typedoc=R>
16. Truelle O. Étude de stabilité pharmaceutique ICH - CDM Lavoisier [Internet]. LAVOISIER. 2022 [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.com/fr/etude-stabilite/>
17. Jabri K (DREES/SEEE/BACS). Les dépenses de santé en 2018 > édition 2019 > DREES. 2019;
18. Institut international du froid. Les produits de santé thermosensibles [Internet]. 2016 janv. Report No.: 30. Disponible sur: file:///C:/Users/UTILISATEUR/Downloads/IFD_FICJOINT_0016458.pdf
19. CRIP Pharma. Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique. 2018 [cité 10 juill 2023]. Le conditionnement et le suivi des médicaments thermosensibles : contraintes et innovations. Disponible sur: <https://crip-pharma.fr/etudes-dossiers/dossiers/le-conditionnement-et-le-suivi-des-medicaments-thermosensibles-contraintes-et-innovations/>
20. DGCCRF. La chaîne du froid : adoptez les bons réflexes ! [Internet]. 2022 [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Chaine-du-froid>
21. EDQM. 1.2.3 Température - European Pharmacopoeia 11.4. In: Pharmacopée Européenne - 11ème édition - Prescriptions générales [Internet]. 11^e éd. Strasbourg; 2023 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: https://pheur.edqm.eu/app/arch/content/arch-0/2023_11e_Edition_11.0_Tome_1_F.pdf
22. ANSM. Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur [Internet]. 2023 juin [cité 10 juill 2023] p. 58-61. Report No.: 1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1627483004979482>
23. Afssaps. Mise au point sur la conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid. 2009 déc.
24. Association formation permanente Développement et Santé. Guide de gestion des médicaments : comment ranger les médicaments [Internet]. 2007 [cité 8 nov 2023]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/guide-de-gestion-des-medicaments-comment-ranger-les-medicaments/>
25. Demouy A. Sofrigam. 2015 [cité 20 janv 2024]. Médicaments et chaîne du froid : 4 questions à Annick Demouy. Disponible sur: <https://sofrigam.com/fr/article/77-medicaments-et-chaîne-du-froid-4-questions-a-annick-demouy>
26. Vidal. LEDAGA 160 µg/g gel - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2023 [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.docelec.univ-lyon1.fr/medicament/ledaga_160_g_g_gel-179653.html

27. Vidal. VIDAL. 2023 [cité 20 janv 2024]. KYMRIA[®] 1,2 x 10⁶ - 6 x 10⁸ cellules dispersées p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/kymriah-1-2-x-10puissance6-6-x-10puissance8-cellules-dispers-p-perf-194525.html>
28. Cabos A. Base de connaissance OpenHealth. 2023 [cité 10 juill 2023]. Loi d'Arrhenius. Disponible sur: <https://success.openhealth.fr/fr/articles/4849672-loi-d-arrhenius>
29. Omedit de normandie. Risque à priori : Grilles d'audits de l'OMÉDIT Normandie [Internet]. 2015 [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/gestion-des-risques/risque-a-priori/risque-a-priori,2268,2489.html>
30. Omédit Picardit. Quick audit conservation des produits thermosensibles : Restitution des résultats régionaux. 2015.
31. Omédit Pays de la Loire. Chaîne du froid : démarche et outils mis en place. 2018 avr.
32. République française. Article R4235-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. R4235-12 août 8, 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913663
33. Omedit de normandie. Produits de santé thermosensibles [Internet]. 2022 déc [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/produits-de-sante-thermosensibles/produits-de-sante-thermosensibles,3718,4579.html>
34. Omédit centre val de loire. Conservation des médicaments réfrigérés. 2016 mars.
35. Ordre national des pharmaciens, Labouret, Michaud, Arnoult. Recommandations de bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2 et 8 °C. 2006 juill.
36. Ordre national des pharmaciens, Almudever, Beaufils. Recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C). 2012 oct.
37. Baude C. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain. ANSM; 2014 mai.
38. Agence européenne du Médicament. ICH : Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. 2006.
39. EMA. ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD [Internet]. 2021 03. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf
40. World Health Organization WHO Technical Report, Series. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products [Internet].

2018. Report No.: 1010. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1010-annex10-who-stability-testing-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf?sfvrsn=7cb7a4c9_4&download=true
41. EMA. Guideline on storage conditions in the product information of medical products and for active substances. 2007.
 42. Grimm W. Stability Testing in Industry for Worldwide Marketing. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1 janv 1986;12(8-9):1259-92.
 43. Grimm W. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products to countries of climatic zones III and IV. *Drug Dev Ind Pharm*. avr 1998;24(4):313-25.
 44. EDQM. 2.6.12. Contrôle microbiologiq... - European Pharmacopoeia 11.4. In: *Pharmacopée Européenne - 11ème édition - Prescriptions générales* [Internet]. 11^e éd. Strasbourg; 2024 [cité 21 nov 2023]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-1/content/default/20612F.htm>
 45. Santé Canada. L'adoption pour l'ICH1 ligne directrice: Essais de stabilité de nouveaux produits et substances médicamenteux - ICH thème Q1A(R2). 2003 sept.
 46. Agence européenne du Médicament. ICH : Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products. 2006.
 47. Boukouf C. Stabilité et dégradation des médicaments : intérêts des conditionnements nanostructures inspirés de l'agroalimentaire. 2022.
 48. WHO. Annex 10: WHO guidelines on stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products [Internet]. 2018 [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/trs1010-annex10>
 49. Alsante KM, Ando A, Brown R, Ensing J, Hatajik TD, Kong W, et al. The role of degradant profiling in active pharmaceutical ingredients and drug products. *Adv Drug Deliv Rev*. 10 janv 2017;59(1):29-37.
 50. Waterman KC, Adami RC. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 11 avr 2005;293(1-2):101-25.
 51. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal*. juin 2014;4(3):159-65.
 52. WHO. Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. juin 2008;50(3):144.
 53. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr*. juill 2011;69(4):221-31.

54. EDQM. 2.6.13. Contrôle microbiologiq... - European Pharmacopoeia 11.4. In: 11^e éd. Strasbourg; 2024.
55. Nemati M, Hamidi A, Maleki Dizaj S, Javaherzadeh V, Lotfipour F. An Overview on Novel Microbial Determination Methods in Pharmaceutical and Food Quality Control. *Adv Pharm Bull.* sept 2016;6(3):301-8.
56. SEO C. LE GARREC. 2019 [cité 29 janv 2024]. Transfert thermique : définition et fonctionnement. Disponible sur: <https://www.legarrec.com/entreprise/transfert-thermique-definition/>
57. Bilan thermique Chartres. Théorie générale du transfert de chaleur [Internet]. 2023 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: https://www.bilan-thermique-28.fr/theorie_generale.html
58. Universalis E. Encyclopædia Universalis. 2023 [cité 31 janv 2024]. FROID, physique : La physique du froid. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/froid-physique/2-la-physique-du-froid/>
59. Lille AS création de sites internet à, Alexandra. Conduction thermique : comprendre le processus et ses enjeux [Internet]. Ferlam Technologies, experte en textile technique haute température. 2023 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ferlam-technologies.fr/conduction-thermique-comprendre-le-processus-et-ses-enjeux/>
60. Direction Générale de l'Offre de Soins. Circulaire DHOS/SDO n°2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [Internet]. DHOS/SDO/2005/101 févr 22, 2005. Disponible sur: file:///C:/Users/UTILISATEUR/Downloads/circulaire_dhos_sdo_2005_1041_220205.pdf
61. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [Internet]. 2008-1121 oct 31, 2008. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019720616>
62. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets) - Légifrance [Internet]. janv, 2014. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000631121>
63. Mattei JF, Haigneré C. Cancer : le plan de mobilisation nationale [Internet]. 2007. Disponible sur: file:///C:/Users/UTILISATEUR/Downloads/Plan_cancer_2003-2007_MILC.pdf
64. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation 2023. 2023 août.
65. Chavaren N. Photo illustrant l'expérimentation. 2023.

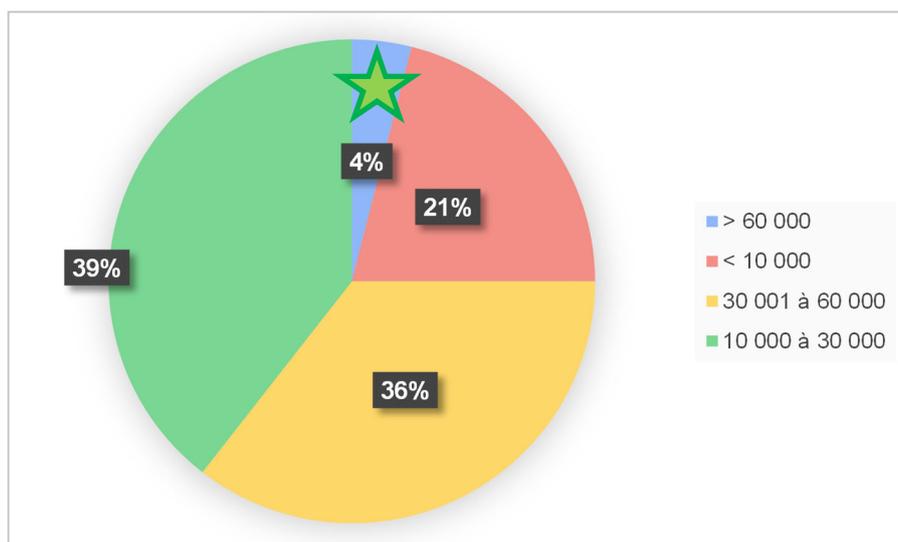
66. Cofrac. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) /validation (portée B) des méthodes de Biologie médicale. 2018 p. 24.
67. ANSES. Guide de validation des méthodes d'analyses. 2015 p. 22.
68. Instrumentys. Instrumentys. 2023 [cité 28 oct 2023]. Capteur température sans fil DUOS DI+TEMP - Sonde connectée IoT. Disponible sur: <https://instrumentys.com/produit/tsf20-temprelay-transmetteur-de-temp-relais-sans-fil/>
69. Forges F. Tableau_conservation_2021-2022_version_03-22. 2022.
70. Tressage du Dorlay. Fiche technique_inox 316l. 2023 juill.
71. AGST. Agst draht. 2023 [cité 26 oct 2023]. AISI 316L | 1.4404 | Acier inoxydable | AGST FIL INOX. Disponible sur: <https://www.agst.de/4404?lang=fr>
72. SARL testo. Sonde à aiguille ultra-rapide (TC de type T) pour les cuissons au four [Internet]. 2023 [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.testo.com/fr-FR/sonde-aiguille-super-rapide/p/0628-0030>
73. TESTO. TESTO Comfort Software Basic 5 · Logiciel Mode d'emploi. 2023.

Annexes

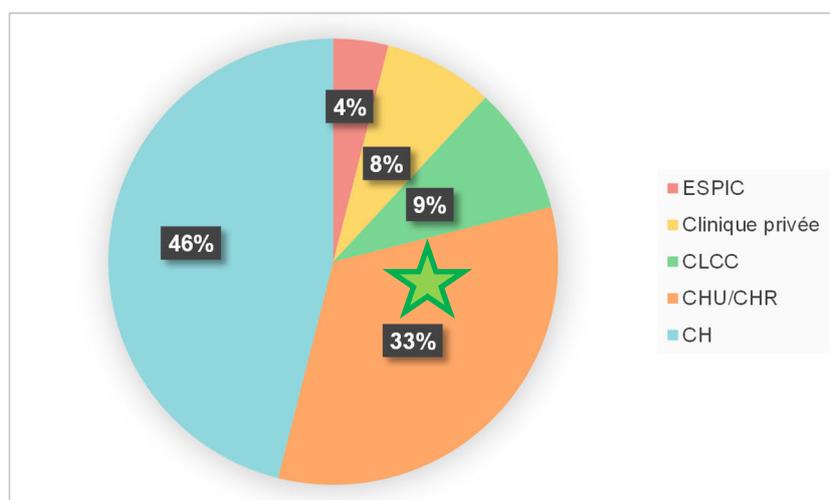
Annexe 1 : Questionnaire : gestion des reliquats thermosensibles sous isolateurs en URCC

Etablissement et activité	
1) Type d'établissement	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> CHU/CHR<input type="radio"/> CLCC<input type="radio"/> CH<input type="radio"/> ESPIC<input type="radio"/> Clinique privée<input type="radio"/> Autre
2) Activité annuelle en 2022 (hors MTI)	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> < 10 000<input type="radio"/> 10 000 à 30 000<input type="radio"/> 30 001 à 60 000<input type="radio"/> > 60 000
3) Nombre de postes de production disponibles au maximum	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> <3<input type="radio"/> 3 à 6<input type="radio"/> 7 à 10<input type="radio"/> > 10
Support et matériels	
4) Quels supports documentaires utilisez-vous pour les données de conservation des reliquats ?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Données réglementaires exclusivement (RCP, Notice)<input type="radio"/> Données réglementaires + données complémentaires issues du laboratoire<input type="radio"/> Données réglementaires + données complémentaires issues du laboratoire + littérature (ex : Stabilis)<input type="radio"/> Autres (ex : études locales non publiées)
5) Concernant les données de la littérature, hiérarchisez-vous ces données selon le niveau de preuve ?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Non<input type="radio"/> Oui
6) Si « Oui » précisez	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Prise en compte des données cotées A+/A exclusivement (cotes Stabilis)<input type="radio"/> Prise en compte des données cotées A/B exclusivement (cotes Stabilis)<input type="radio"/> Prise en compte des données cotées A/B/C exclusivement (cotes Stabilis)<input type="radio"/> Prise en compte des meilleurs données disponibles au cas par cas (cotes Stabilis)<input type="radio"/> Analyse et cotation locale
7) Solutions techniques	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Réfrigérateur dans l'isolateur<input type="radio"/> Réfrigérateur dans la ZAC<input type="radio"/> Autre solution réfrigérante<input type="radio"/> Systèmes de transfert aseptique sécurisé qualifié (boîtes de transfert)<input type="radio"/> Autre système de transfert non qualifié
8) Si "Autre solution réfrigérante", précisez	
9) Si "Autre système de transfert", précisez	
- Gestion des reliquats thermosensibles sous isolateur	
10) Comment gérez-vous les produits qui ont une STABILITÉ à 4°C > 24 heures ? (plusieurs réponses possibles)	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur entre chaque préparation<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur en fin de matinée<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur en fin d'activité<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC entre chaque préparation (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin de matinée (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin d'activité (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Les reliquats jetés en fin d'activité<input type="radio"/> Autre
11) Si autre, précisez	
12) Comment gérez-vous les produits qui ont une STABILITÉ à 4°C comprise entre 4 et 24 heures ?	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur entre chaque préparation<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur en fin de matinée
	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur en fin d'activité<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC entre chaque préparation (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin de matinée (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin d'activité (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Les reliquats jetés en fin d'activité<input type="radio"/> Autre
	13) Si autre, préciser
	14) Comment gérez-vous les produits qui ont une STABILITÉ à 4°C < 4 heures
	<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur entre chaque préparation<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur en fin de matinée<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur Isolateur en fin d'activité<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC entre chaque préparation (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin de matinée (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin d'activité (avec transfert par système aseptique)<input type="radio"/> Les reliquats jetés en fin de matinée<input type="radio"/> Les reliquats jetés en fin d'activité<input type="radio"/> Autre
	15) Si autre, préciser

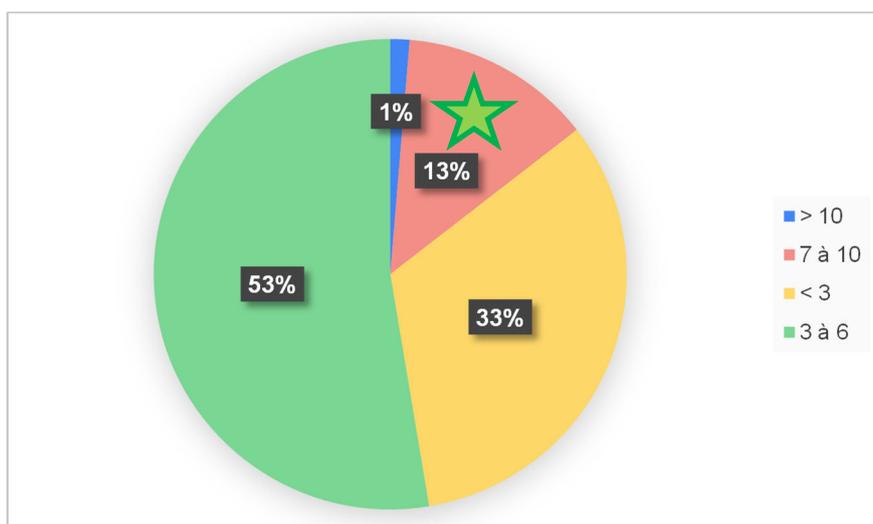
Annexe 2 : Activité annuelle des URCC de France en 2022 (hors médicaments de thérapie innovante)



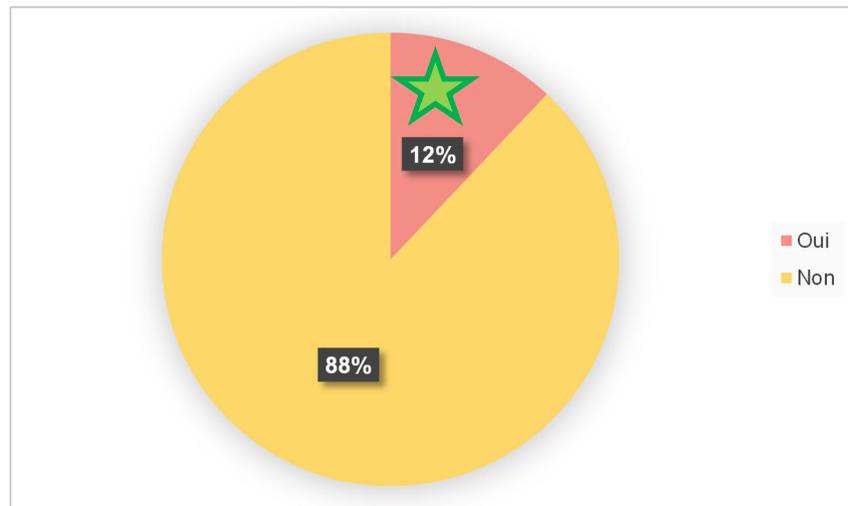
Annexe 3 : Type d'établissement ayant répondu au questionnaire



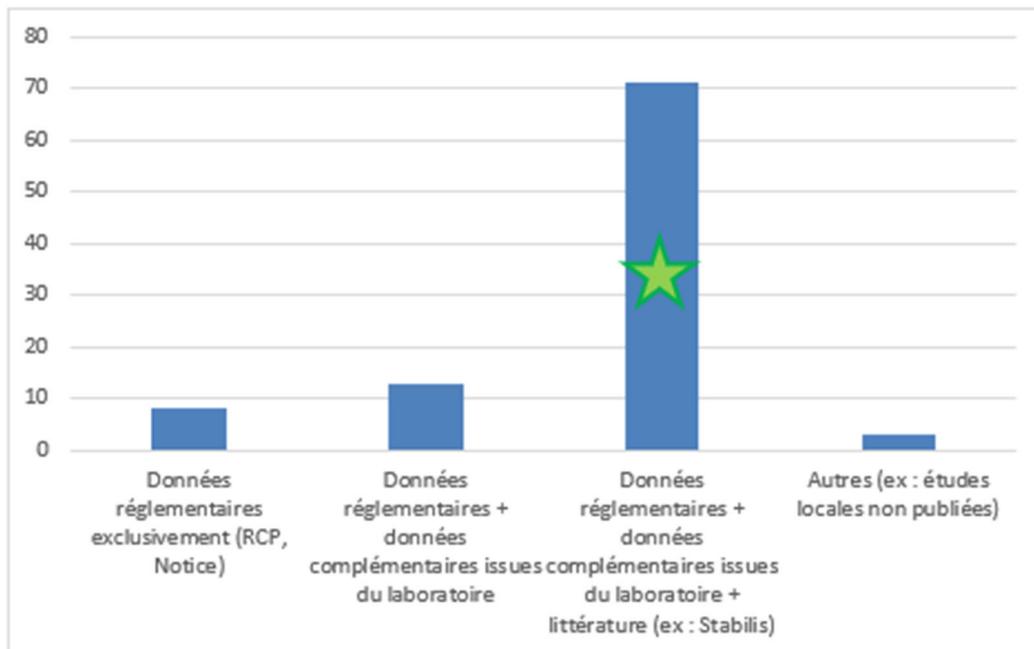
Annexe 4 : Nombre de postes de production disponibles au maximum par établissement



Annexe 5 : Hiérarchisation ou non des données de la littérature selon le niveau de preuve



Annexe 6 : Les différents supports documentaires utilisés pour les données de conservation des reliquats



Annexe 7 : Autres solutions réfrigérantes

Autres solutions réfrigérantes :

- Plaque réfrigérante dans l'isolateur 
- Réfrigérateur en dehors de la ZAC. Réflexion en cours pour trouver une solution à l'intérieur de la ZAC (ex : glacière)
- Conteneur frigo connecté aux isolateurs
- Aucune
- Réfrigérateur dans la réserve de l'URC, transfert des médicaments via un sas de décontamination
- Boîte de transfert maintenue entre 4 et 8°C
- Réfrigérateur dans sas entrée ZAC

Annexe 8 : Autres systèmes de transfert

Autres systèmes de transfert :

- Sceller dans un emballage transparent avant mise au réfrigérateur
- Reliquats froids non conservés en fin de journée
- Sachet zippé + gaine de sortie thermo soudée
- Nos reliquats sont dans une caisse et sont données aux préparateurs selon les préparations à faire. Les reliquats ne sont pas en attente dans l'isolateur

Annexe 9 : Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C > 24 heures

Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C > 24 heures :

- Stockage au frigo ZAC des reliquats ne tolérant pas du tout l'ambient si pas de préparation à suivre
- Stockage des reliquats double emballés dans frigo ZAC
- Stockage réfrigérateur zone de stockage (en dehors de la ZAC) en fin d'activité (production uniquement le matin) puis réutilisation l'après-midi et stockage dans le réfrigérateur ZAC pour la nuit
- Stockage du porte reliquat (« cartouche ») dans le réfrigérateur de la ZAC entre les préparations
- Stockage au frigo dans une caisse dédiée en fin d'activité
- Nous essayons de faire le moins de reliquats possible pour avoir le moins de perte. Si exceptionnellement, nous devons garder un reliquat, celui-ci est stocké dans le réfrigérateur de la réserve de l'URC avec transfert par sas de décontamination. + Sortie entre chaque préparation en fonction de la stabilité du reliquat (MO Chimio spécifiant la marche à suivre)
- Pas de transfert par système aseptique car hotte
- Stockage dans le réfrigérateur ZAC en fin de ½ journée d'activité (matin ou après-midi). Les reliquats sont placés dans des petits sacs en plastique zippés.
- Stockage en fin de matinée et sortis au cas par cas l'après-midi
- Sortie des flacons en double emballage en fin de demi-journée et mise dans le réfrigérateur de la ZAC

Annexe 10 : Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C comprise entre 4 et 24 heures

Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C comprise entre 4 et 24 heures :

- Stockage au frigo ZAC des reliquats ne tolérant pas du tout l'ambient si pas de préparation à suivre
- Stockage des reliquats double emballés dans frigo zac
- Stockage du porte reliquat (« cartouche ») dans le réfrigérateur de la ZAC entre les préparations
- Pas de transfert par système aseptique car hotte
- Stockage dans le réfrigérateur ZAC après la préparation. Les reliquats sont placés dans des petits sacs en plastique zippés
- Si stabilité demi-journée, groupement des préparations et reliquat jeté ensuite

Annexe 11 : Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C < à 4 heure

Autres modes de gestion des produits ayant une stabilité à 4°C < à 4 heure :

- Stockage au frigo ZAC des reliquats ne tolérant pas du tout l'ambient si pas de préparation à suivre, sinon reliquats jetés en fin de journée
- Étude locale en fonction des données disponibles à température ambiante. Croisement entre fréquence d'utilisation, prix, données stabilité d'abord à température ambiante puis frigo.
- Reliquat réattribué à chaque préparation
- Reliquat non conservé après la préparation
- Stockage du porte reliquat (« cartouche ») dans le réfrigérateur de la ZAC entre les préparations
- Reliquats jetés directement après préparation
- Reliquats jetés après chaque préparation sauf si préparation en série d'une même DCI
- Reliquats avec stabilité forcé à 0 pas de conservation
- Stockage dans le réfrigérateur de la ZAC après la préparation (au cas où nouvel préparation). Les reliquats sont placés dans des petits sacs en plastiques zippés.

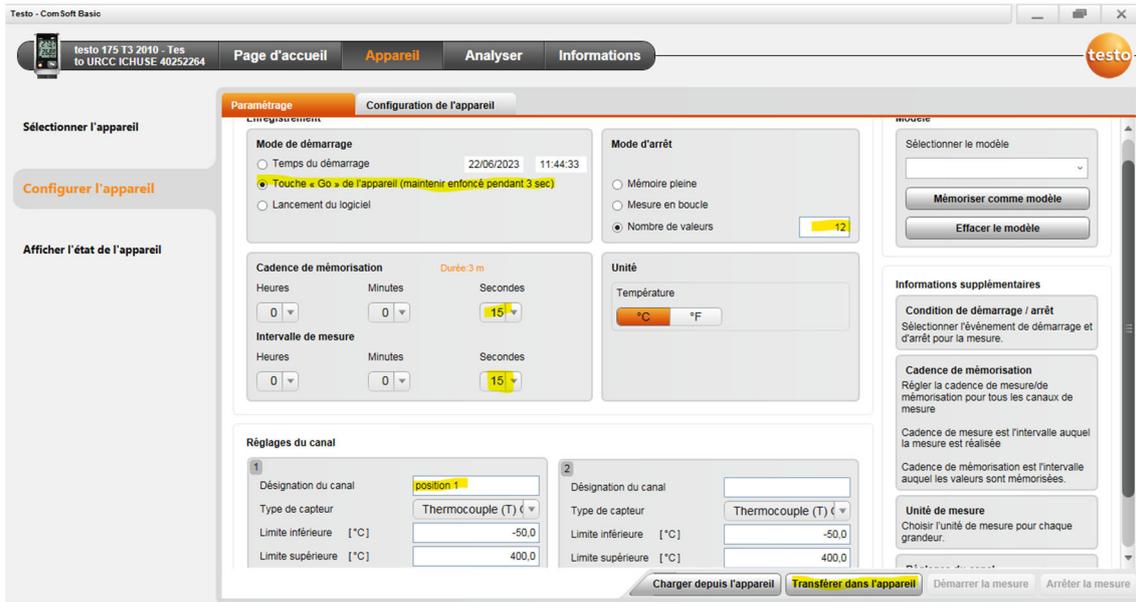
Annexe 12 : Données techniques des sondes TESTO utilisées pour les mesures (72)

Données techniques	
Température - TC de type T (Cu-CuNi)	
Étendue de mesure	-50 à +250 °C
Précision	±0,2 °C (-20 à +70 °C) Classe 1 (Étendue de mesure restante) ¹⁾
Temps de réponse	2 s
1) Selon norme EN 60584-2, précision Classe 1 de -40...+350 °C (type T).	
Données techniques générales	
Poids	12 g
Dimensions	1340 mm
Diamètre du tube de sonde	1,4 mm
Longueur de câble	1,25 m
Câble étiré	oui
Indice de protection	IP 65
Matériau du produit / du boîtier	acier inoxydable
Longueur du tube de sonde	60 mm
Couleur du produit	argent

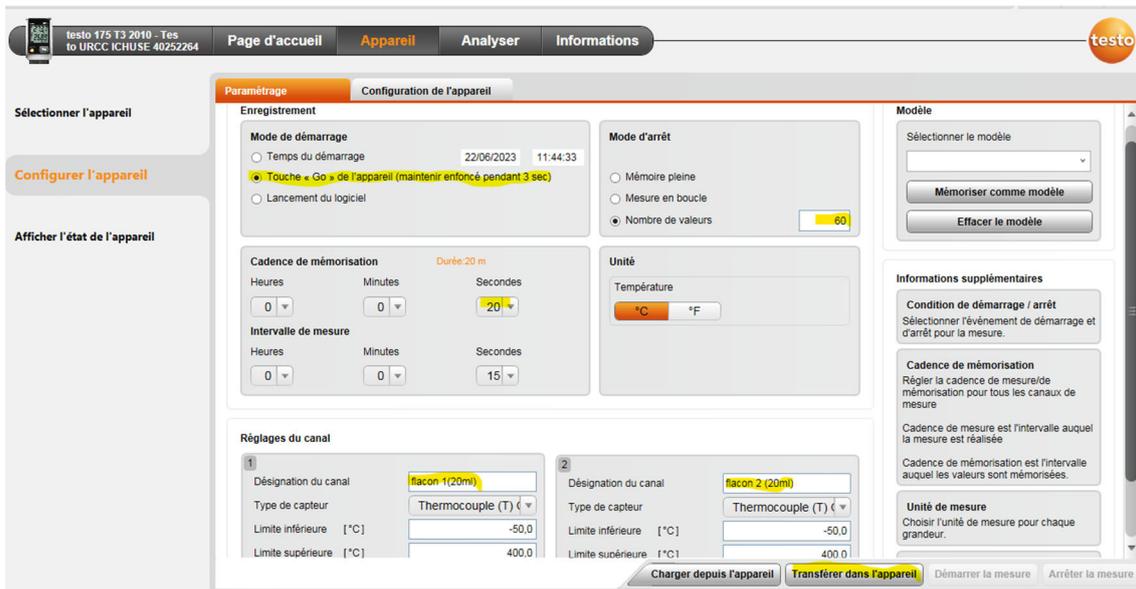
Annexe 13 : Notice de l'enregistreur TESTO (73)

testo 175 T3 (0572 1753)	
Propriété	Valeurs
Grandeur	Température (°C / °F)
Type de capteur	2 thermocouples (type K ou T) externes
Plage de mesure	-50 à +400 °C (type T) -50 à +1000 °C (type K)
Précision de l'appareil	±0,5 °C (-50 à +70 °C) ± 1 Digit ±0,7% de la valeur (+70,1 à +1000 °C) ± 1 Digit
Résolution	0,1°C
Température de service	-20 ... +55 °C
Température de stockage	-20 ... +55 °C
Type de pile	3x piles de type AAA ou Energizer L92 micro cellules AAA
Longévité	3 ans (cadence de mesure 15 min, +25 °C)
Classe de protection	IP 65
Dimensions en mm (LxlxP)	89 x 53 x 27 mm
Poids	130g
Boîtier	ABS/PC
Cadence de mesure	10s - 24h (choix libre)
Interface	Mini USB, fente pour carte SD
Capacité mémoire	1 million de valeurs
Directive UE	2014/30/UE

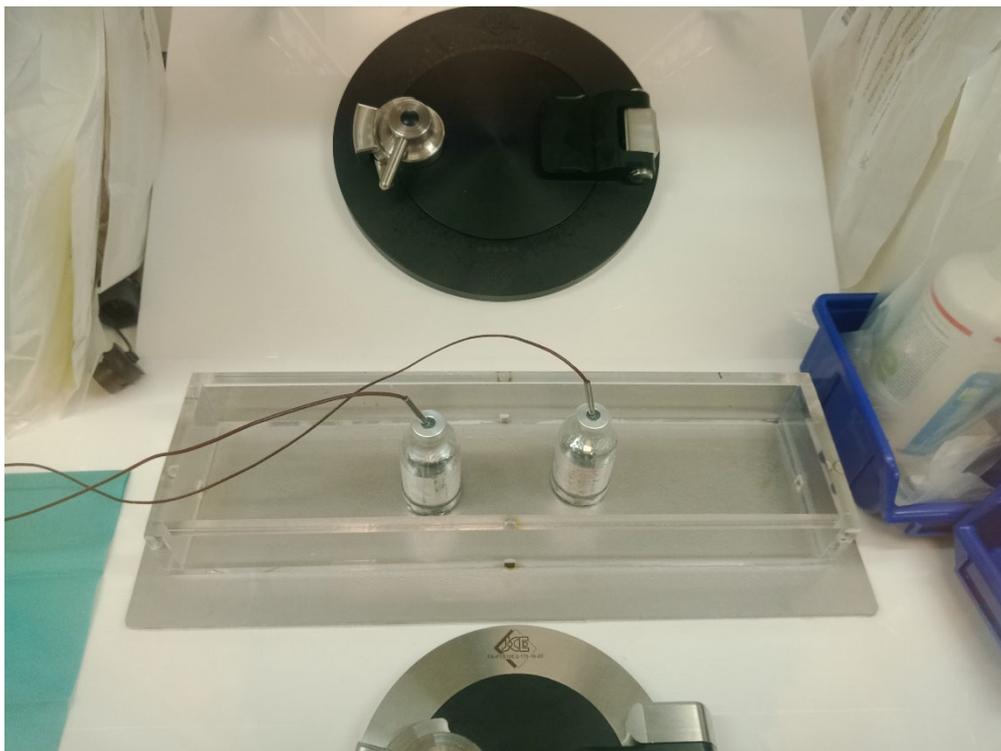
Annexe 14 : Illustration du paramétrage de l'enregistreur de température pour effectuer des mesures sur une durée de 3 minutes toutes les 15 secondes (14)

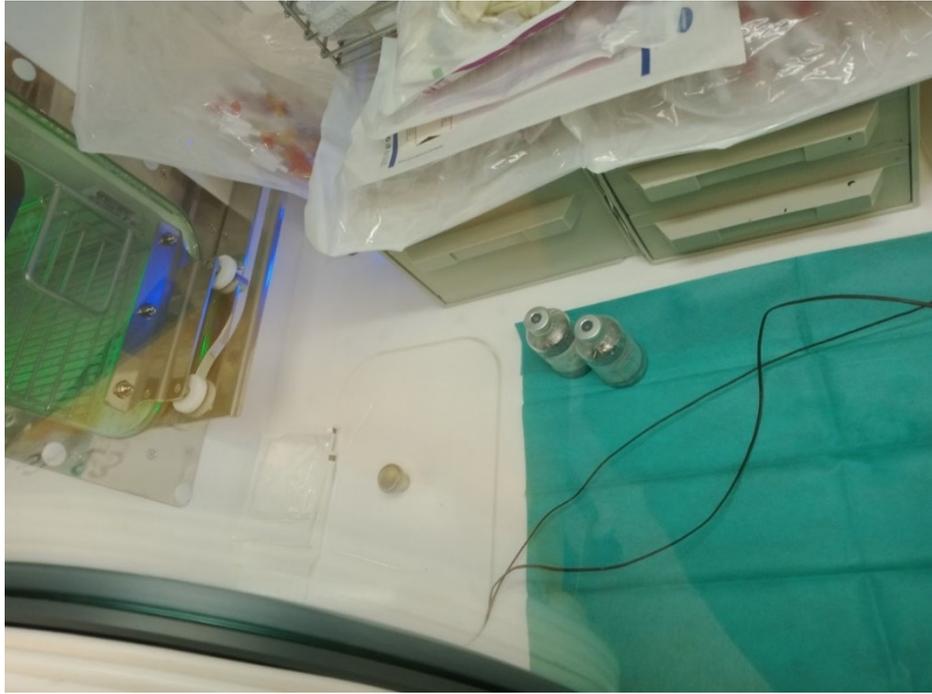


Annexe 15 : Illustration du paramétrage de l'enregistreur de température pour effectuer des mesures sur une durée de 20 minutes toutes les 20 secondes (46)

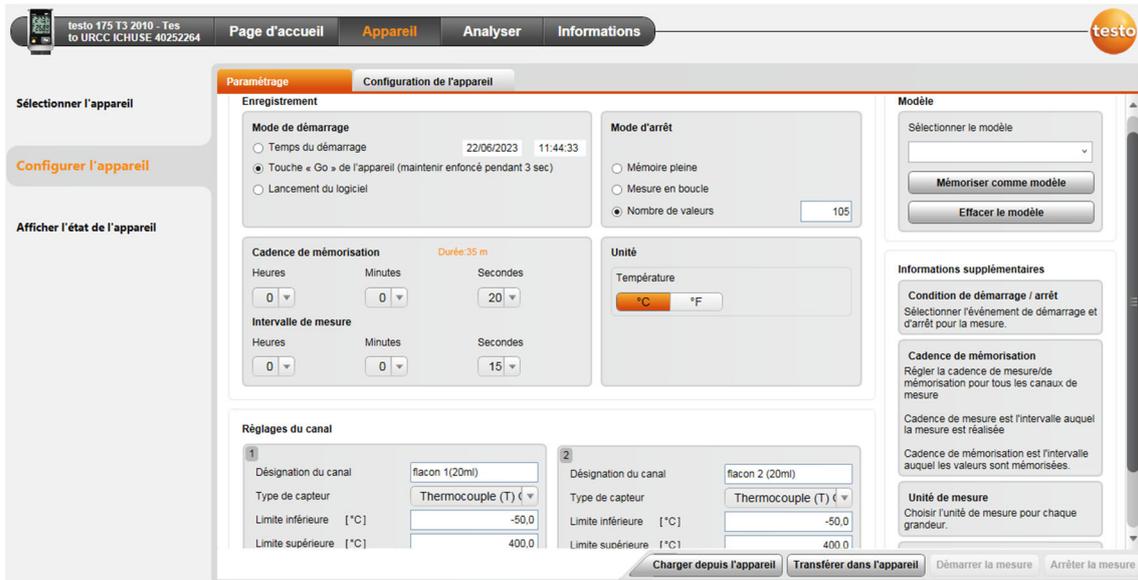


Annexe 16 : 4 photos issues de l'expérimentation





Annexe 17 : Illustration du paramétrage de l'enregistreur de température pour effectuer des mesures sur une durée de 35 minutes toutes les 20 secondes (46)



Annexe 18 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA05 (14)

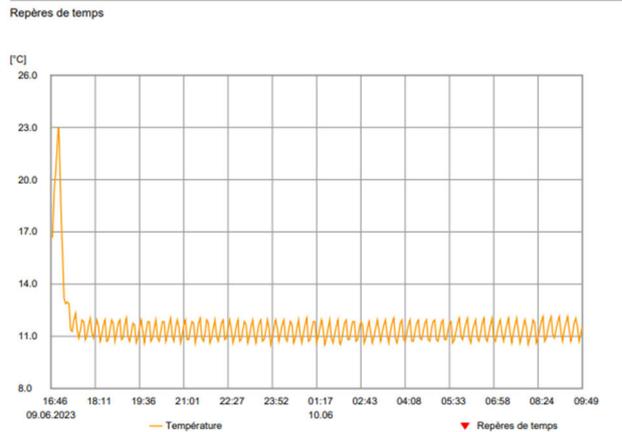
Configuration de l'appareil

Type	testo 184 T3 V01.51 2018-11-15	Canaux actifs	Température
Intervalle de mesure	1 min	Mode actuel	End
Démarrage / Arrêt	Button/Button	Durée d'enregistrement	17.1 h
Date / Heure de début	09.06.2023 16:41 UTC+02:00	Nombre de valeurs	1024
Date / Heure de fin	10.06.2023 09:49	Batterie résiduelle	399 d
Retard au démarrage	5 min	Date de production	08.04.2020
Configuré par	03.07.2019 15:01 UTC+02:00	Total de contrôle	9624331C3EBA916E6630C802B9152B57

Statistiques pour le canal

	Valeur max./Durée	Valeur min./Durée	Moyenne	MKT
Température	23.1°C 09.06.2023 16:57	10.5°C 10.06.2023 02:00	11.6°C	11.7°C

Graphique



Annexe 19 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA20 (14)

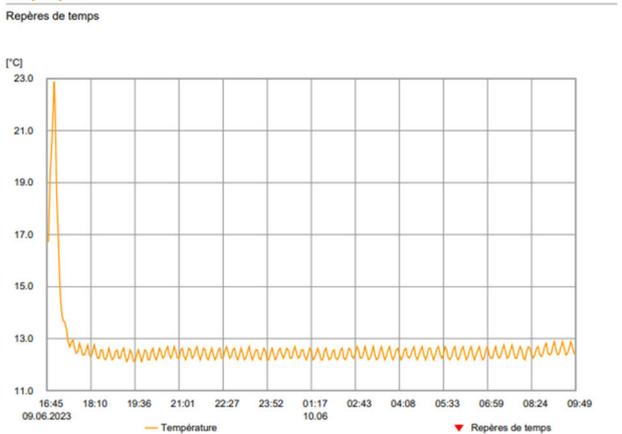
Configuration de l'appareil

Type	testo 184 T3 V01.51 2018-11-15	Canaux actifs	Température
Intervalle de mesure	1 min	Mode actuel	End
Démarrage / Arrêt	Button/Button	Durée d'enregistrement	17.1 h
Date / Heure de début	09.06.2023 16:40 UTC+02:00	Nombre de valeurs	1024
Date / Heure de fin	10.06.2023 09:49	Batterie résiduelle	432 d
Retard au démarrage	5 min	Date de production	08.04.2020
Configuré par	03.07.2019 15:01 UTC+02:00	Total de contrôle	F064A164EB05A35DB7A9BC5E0558E803

Statistiques pour le canal

	Valeur max./Durée	Valeur min./Durée	Moyenne	MKT
Température	22.9°C 09.06.2023 16:56	12.1°C 09.06.2023 19:31	12.6°C	12.7°C

Graphique



Annexe 20 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA22 (46)

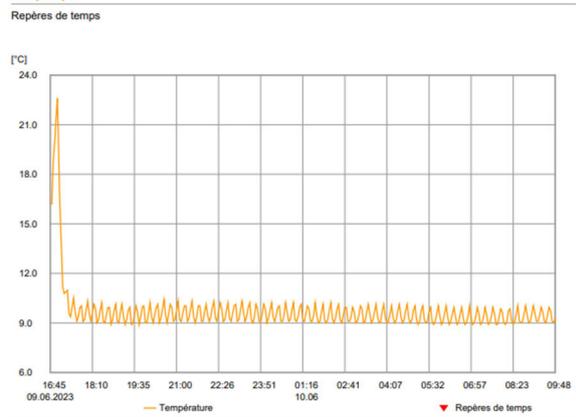
Configuration de l'appareil

Type	testo 184 T3 V01.51 2018-11-15	Canaux actifs	Température
Intervalle de mesure	1 min	Mode actuel	End
Démarrage / Arrêt	Button/Button	Durée d'enregistrement	17.1 h
Date / Heure de début	09.06.2023 16:40 UTC+02:00	Nombre de valeurs	1024
Date / Heure de fin	10.06.2023 09:48	Batterie résiduelle	401 d
Retard au démarrage	5 min	Date de production	08.04.2020
Configuré par	03.07.2019 15:01 UTC+02:00	Total de contrôle	
		0ECC8A9EF011EEFBA15B41FE22EDE8CF	

Statistiques pour le canal

	Valeur max./Durée	Valeur min./Durée	Moyenne	MKT
Température	22.7°C 09.06.2023 16:56	8.9°C 09.06.2023 19:27	9.7°C	9.9°C

Graphique



Annexe 21 : Résultats bruts des températures mesurées par la sonde TA24 (46)

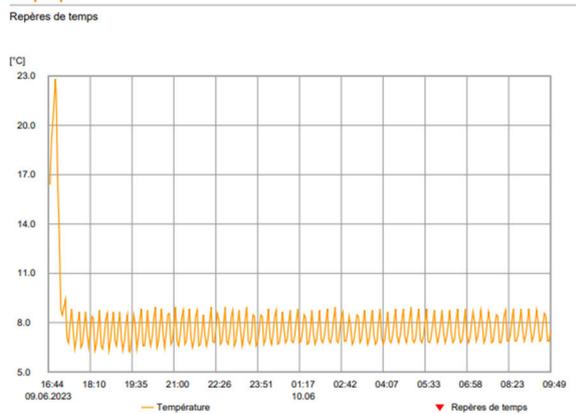
Configuration de l'appareil

Type	testo 184 T3 V01.51 2018-11-15	Canaux actifs	Température
Intervalle de mesure	1 min	Mode actuel	End
Démarrage / Arrêt	Button/Button	Durée d'enregistrement	17.1 h
Date / Heure de début	09.06.2023 16:39 UTC+02:00	Nombre de valeurs	1024
Date / Heure de fin	10.06.2023 09:48	Batterie résiduelle	448 d
Retard au démarrage	5 min	Date de production	08.04.2020
Configuré par	03.07.2019 15:01 UTC+02:00	Total de contrôle	
		934390A91713CE36DB0C93FD4AD3D05D	

Statistiques pour le canal

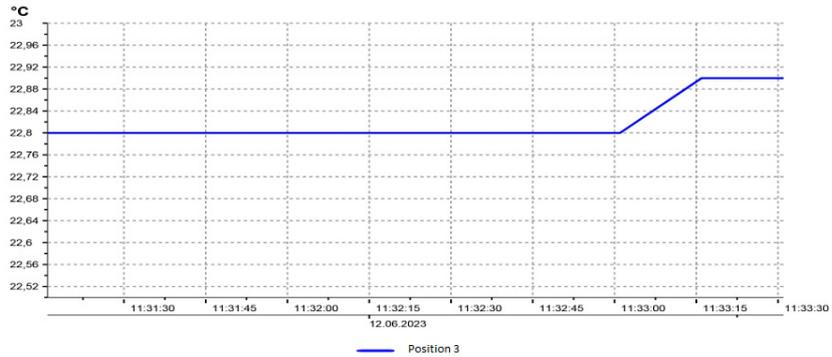
	Valeur max./Durée	Valeur min./Durée	Moyenne	MKT
Température	22.9°C 09.06.2023 16:55	6.3°C 09.06.2023 19:26	7.8°C	8.1°C

Graphique



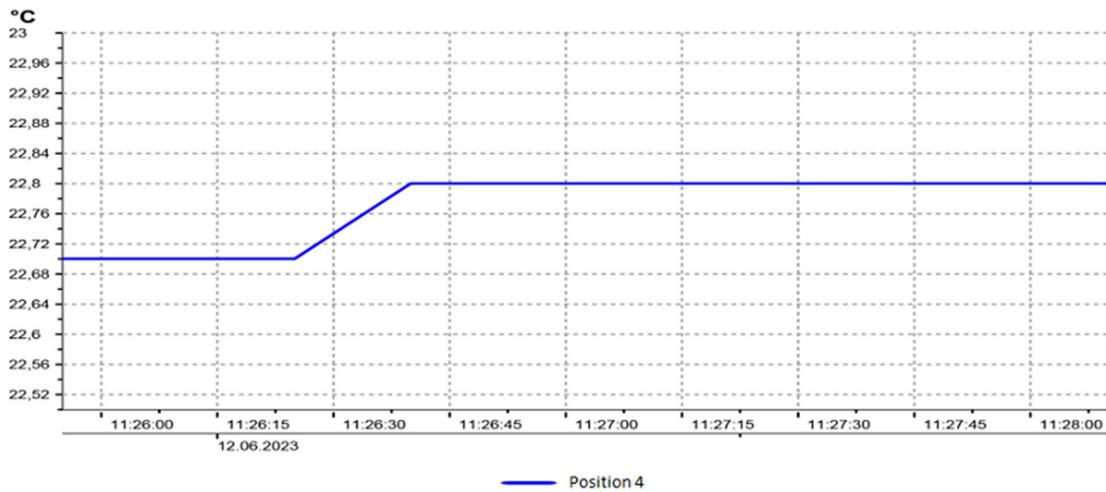
Annexe 22 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 3 (46)

Nom de l'appareil: Testo URCC ICHUSE		12/06/2023 11:34:35			Page	1/1
Temps du démarrage: 12/06/2023 11:31:16		Minimum	Maximum	Moyenne	Limites	
Temps de l'arrêt: 12/06/2023 11:33:31	no name [°C]	22,8	22,9	22,820	-50,0/400,0	
Canaux de mesure: 1						
Valeurs: 10						
SN 40252264						



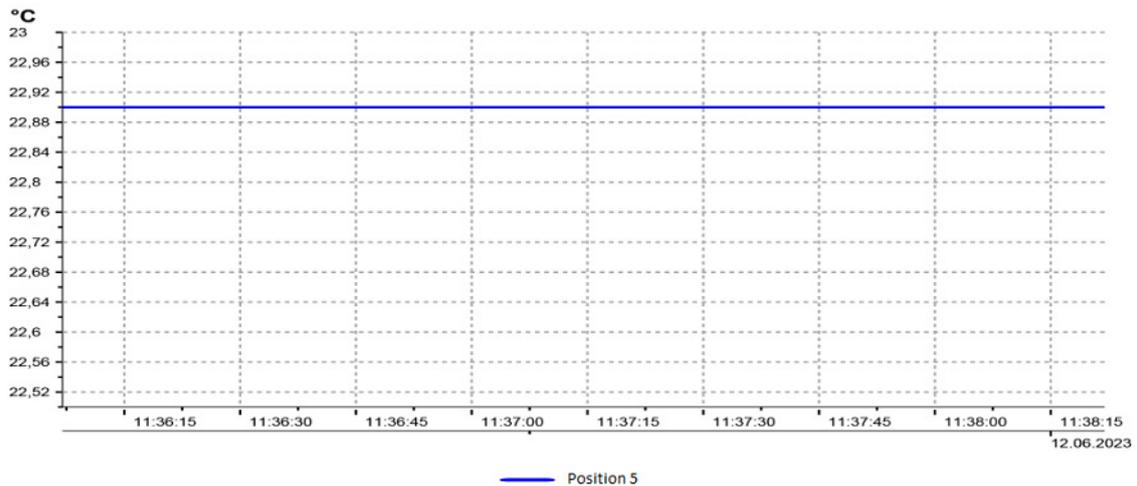
Annexe 23 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 4 (46)

Nom de l'appareil: Testo URCC ICHUSE		12/06/2023 11:30:19			Page	1/1
Temps du démarrage: 12/06/2023 11:25:55		Minimum	Maximum	Moyenne	Limites	
Temps de l'arrêt: 12/06/2023 11:28:10	no name [°C]	22,7	22,8	22,770	-50,0/400,0	
Canaux de mesure: 1						
Valeurs: 10						
SN 40252264						



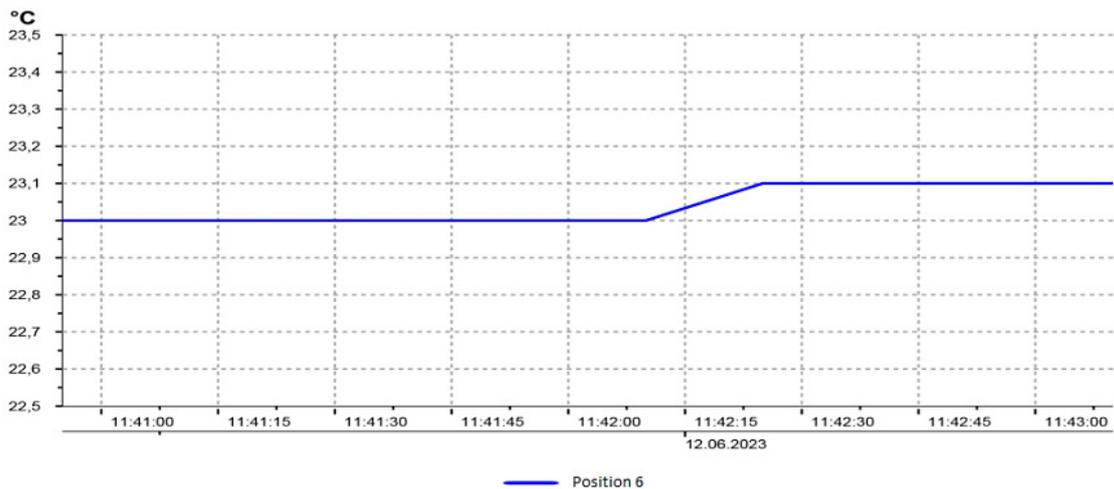
Annexe 24 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 5 (46)

Nom de l'appareil: Testo URCC ICHUSE		12/06/2023 11:39:48			Page	1/1
Temps du démarrage: 12/06/2023 11:36:07		Minimum	Maximum	Moyenne	Limites	
Temps de l'arrêt: 12/06/2023 11:38:22		no name [°C]	22,9	22,9	22,900	-50,0/400,0
Canaux de mesure: 1						
Valeurs: 10						
SN 40252264						



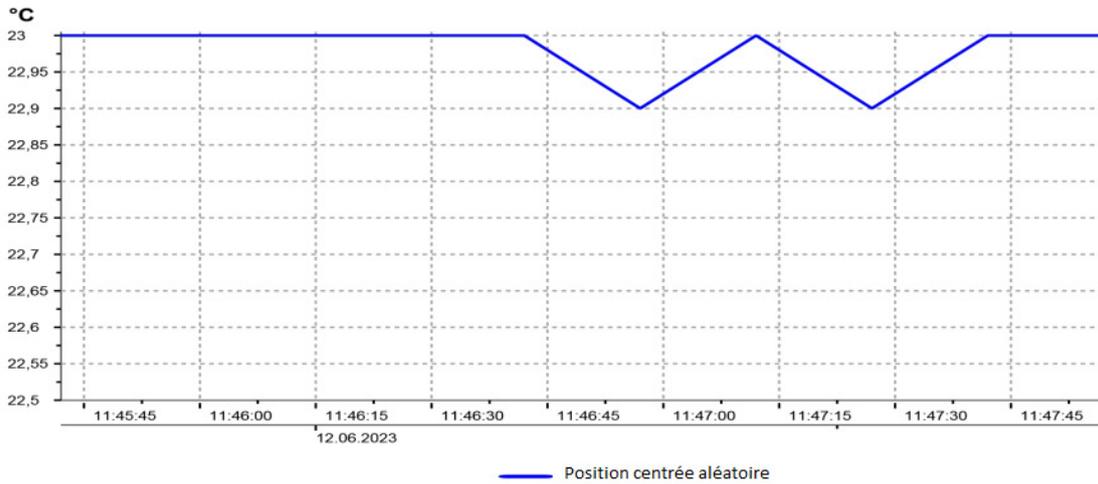
Annexe 25 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position 6 (46)

Nom de l'appareil: Testo URCC ICHUSE		12/06/2023 11:44:36			Page	1/1
Temps du démarrage: 12/06/2023 11:40:55		Minimum	Maximum	Moyenne	Limites	
Temps de l'arrêt: 12/06/2023 11:43:10		no name [°C]	23,0	23,1	23,040	-50,0/400,0
Canaux de mesure: 1						
Valeurs: 10						
SN 40252264						



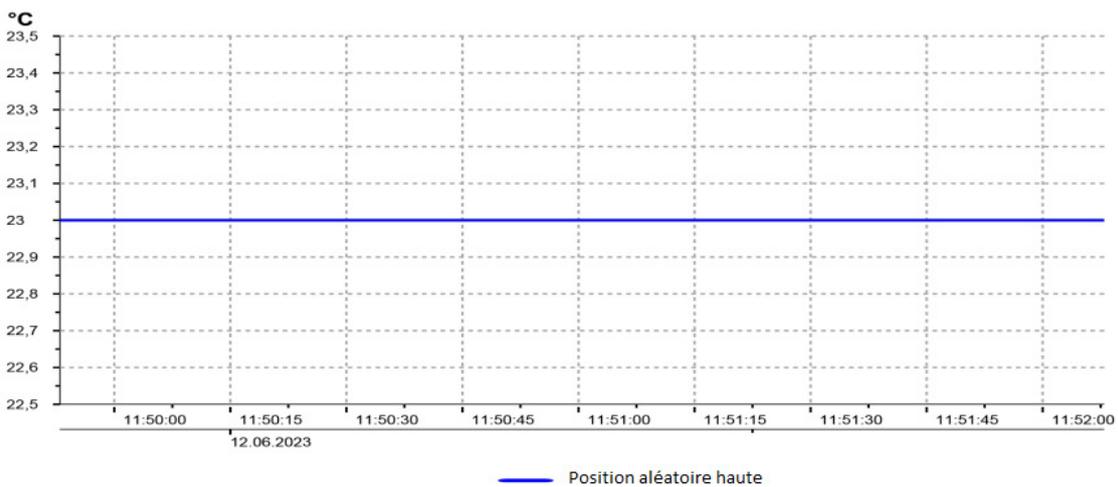
Annexe 26 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position centrée aléatoire (46)

Nom de l'appareil: Testo URCC ICHUSE		12/06/2023 11:49:04			Page	1/1
Temps du démarrage: 12/06/2023 11:45:42		Minimum	Maximum	Moyenne	Limites	
Temps de l'arrêt: 12/06/2023 11:47:57		22,9	23,0	22,980	-50,0/400,0	
Canaux de mesure: 1						
Valeurs: 10						
SN 40252264						



Annexe 27 : Résultats bruts des températures obtenues avec la sonde en position haute aléatoire (46)

Nom de l'appareil: Testo URCC ICHUSE		12/06/2023 11:53:10			Page	1/1
Temps du démarrage: 12/06/2023 11:49:53		Minimum	Maximum	Moyenne	Limites	
Temps de l'arrêt: 12/06/2023 11:52:08		23,0	23,0	23,000	-50,0/400,0	
Canaux de mesure: 1						
Valeurs: 10						
SN 40252264						



L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CHAVAREN Nadège

Respect des conditions de conservation des médicaments anticancéreux durant le processus de fabrication de chimiothérapies : performances d'une solution par plaques réfrigérantes

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 94 p.

RESUME

La fabrication de médicaments de chimiothérapies injectables est un processus complexe dans lequel il est important de respecter l'ensemble des normes de Bonnes Pratiques de Préparation. De nombreux paramètres doivent être respectés suivis et contrôlés tout au long du processus de production afin de garantir la qualité et l'efficacité des anticancéreux injectables. Pour décrire ces paramètres, de nombreuses normes et réglementations ont été rédigées. Le respect de la chaîne du froid, présent à toutes les étapes du processus : stockage, transport, fabrication jusqu'à l'administration de l'anticancéreux, fait partie des points critiques majeurs. En complément des données réglementaires, des études de stabilité sont régulièrement menées afin d'adapter la conservation de ces médicaments aux nécessités pratiques du circuit du médicament.

Pour optimiser la conservation des flacons et des reliquats à l'intérieur des isolateurs de l'URCC du CHU de St Etienne, un système innovant de plaques réfrigérantes a été conçu à l'installation. Leurs conditions de qualification initiales s'étant avérées incompatibles avec le processus de production, un protocole expérimental a été mis en place afin d'évaluer l'efficacité de ces plaques sur leurs performances en conditions d'utilisation réelles.

Les résultats ont montré des performances insuffisantes pour respecter la chaîne du froid, soit une moyenne de 10,7°C (écart-type de 1,04°C).

A la suite des résultats, des solutions ont été proposées pour augmenter la surface d'échanges thermiques avec les flacons.

Ce travail fait l'objet d'une ouverture pour un nouveau projet qui sera d'établir des étapes de qualifications indispensables pour valider la solution envisagée.

MOTS CLES

Médicaments anticancéreux ; Plaques réfrigérantes ; Stabilité physico-chimique ; Isolateurs ; Chaîne du froid

JURY

M. PIROT Fabrice, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

M. FORGES Fabien, Pharmacien Hospitalier

Mme RANCHON Florence, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

M. MAGE Hadrien, Chargé d'Affaires Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 8 mars 2024

CONTACT

fabien.forges@chu-st-etienne.fr