



BU bibliothèque Lyon 1

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

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 25/05/2012

par

M. ROMEO Vincent

Né le 2 décembre 1988

à Saint-Avold (57)

**PROBLEMATIQUE HOSPITALIERE DU TRANSFERT DES MEDICAMENTS
THERMOSENSIBLES DE LA PHARMACIE VERS LES UNITES DE SOINS : MYTHE
OU REALITE ?**

JURY

M. PIROT Fabrice, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Mme PAILLET Carole, Docteur en pharmacie, Praticien Hospitalier

Mme VERGNE Mélanie, Docteur en Pharmacie

M. SENN Christophe, Docteur en Pharmacie

Melle AUBERT Anne, Préparatrice en pharmacie, Cadre de santé

LE SERMENT DE GALIEN



*« Je jure, en présence des maîtres de la faculté,
des conseillers de l'ordre des pharmaciens et
de mes condisciples :*

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

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

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

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

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

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

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. A. BONMARTIN
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Guy ANNAT
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Jean-François MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Daniel SIMON

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : M. François-Noël GILLY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. François GIERES
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Claude COLLIGNON
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christian COULET
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directrice : Mme MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : M. Régis BERNARD

Mars 2011

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Valérie BERTHOLLE (MCU)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Madame Karine PORET-PADOIS (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Monsieur Henri DECHAUD ((MCU - PH - HDR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

Mars 2012

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE**
Monsieur Dominique TREPO (MCU - PH - HDR)
- **DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)
Madame KERZAON Isabelle (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle MOUCHOUX (AHU)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Jean-Marie VAUGEOIS (Pr)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Paul ROUZAIRE (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (AHU)
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Madame Marie VILLEDIEU (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU, chaire d'excellence)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (PAST)

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Madame Natalie CARTISER	85 ^{ème} section
Monsieur Waël ZEINYEH	86 ^{ème} section
Monsieur Antony ZOROPOGUI	87 ^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

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

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Mars 2012

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier tous les membres du jury qui évaluent cette thèse et qui ont acceptés de m'aider dans mon travail.

Au **Docteur Fabrice Pirot**, qui me fait l'honneur de présider ce jury et d'y apporter son expérience.

A **Mme Carole Paillet**, qui est à l'origine de cette thèse et qui m'a apporté un grand soutien durant tout mon projet. Merci de m'avoir autant fait confiance et d'avoir pris le temps de m'écouter même dans les moments de doute. Un grand merci également pour l'accueil plus que chaleureux dans votre service de pharmacie alors que je venais à peine de m'installer à Lyon. Ce stage aura été très enrichissant et laissera en moi des souvenirs plus qu'agréables.

A **Mlle Anne Aubert**, qui me fait l'honneur de participer à ce jury et qui m'a aidé tout au long de mon stage et m'a apporté son expérience pratique. Merci pour ton soutien et ta gentillesse.

Au **Docteur Mélanie Vergne**, qui a fait le déplacement jusqu'à Lyon pour juger ce travail et y apporter son expérience industrielle. Merci de participer à ce jury.

Au **Docteur Christophe Senn**, qui a fait également ce voyage pour apporter son expérience logistique et pratique. Un grand merci.

A **Mme Christine Pivot**, pour son accueil au sein du service pharmacie de l'hôpital.

A toute l'équipe de la **pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot** et leur contribution dans mon travail : pharmaciens comme internes sans oublier les préparateurs et les OP !

Un merci tout particulier à **Isma** qui est assise à côté de moi en ce moment et qui m'a beaucoup soutenu. Un grand merci également à **Cécile G.** pour son enseignement informatique. Je pense que sans toi Word et Excel seraient passés par la fenêtre. Merci à

Céline de m'avoir aidé dans ma galère avec la panne de chambre froide et pour son soutien moral. Merci également à **Lamine** pour sa contribution !

A toute l'équipe des opérateurs des sous-sols de l'hôpital qu'on ne voit pas souvent mais qui font un travail formidable afin d'approvisionner les services à temps. Un grand merci pour leur accueil chaleureux à bord de leurs tracteurs : **François, Philippe, Nicole, Pépito, Pierre, etc.**

Un grand merci également,

A **ma maman**, pour sa bienveillance tout au long de mes études et surtout pour avoir cru en moi à chaque seconde. Je pense que sans toi je ne serais pas là où je suis actuellement. Avec tout mon amour et ma gratitude...

A **mon papa**, qui m'a tout simplement appris la vie. Je sais que notre communication n'est pas la meilleure du monde, mais malgré ça je profite de ce moment pour te dire que je suis très fier de toi et que je serais comblé de devenir seulement la moitié de l'homme que tu es. Je pense que je ne te l'ai jamais dit mais : je t'aime. Je te dédie ce travail.

A **ma grand-mère et mon parrain**, qui ont toujours su m'encourager dans mon travail et ont toujours été fiers de moi.

Au **reste de la famille** que je ne vois pas souvent mais qui reste dans mon cœur (Nonno, Nonna, Tati, Marraine, Romain, et tous les cousins...)

Aux amis,

David, tu es le frère que je n'ai jamais eu. Dommage que tu sois né en Alsace ! Prost ! ! J'espère que ton avenir sera jalonné de réussite et de bonheur. Tu le mérites !

Camille R. alias Caillasse, tu es la sœur que je n'ai jamais eue. Pffffiouuu le temps passe depuis la première année !! Dire que tout est parti d'un TD où tu as demandé à quelqu'un de partir avec toi en vacances. Où ça, où ça ??????? A LA FIDELE !!! J'espère faire encore partie de ta vie jusqu'à la fin. Je te souhaite tout le bonheur du monde !

Laura H., je pense que tu es la personne qui me connaît le mieux. Dire qu'on se connaît depuis le primaire ! Mais maintenant on a grandi et voilà où nous en sommes. On peut être fiers de nous !

Joan, je crois qu'on a tout partagé tous les deux. Les bons comme les mauvais moments et notre amitié a toujours tenu bon. J'espère qu'on sera encore là l'un pour l'autre et pour longtemps. J'espère aussi que tu vas cartonner à l'internat !

Aux inséparables **Martuc et Mathieu**, je sais que vous avez horreur qu'on vous appelle comme ça mais c'est tellement vrai ! Vous avez apporté le fun dans mes études et j'espère que ce n'est que le début d'une vie parsemée de rires avec vous.

A **Ludo, Thierry et Rémy**, pour tous les moments inoubliables passés avec vous à la fac de Strasbourg : les soirées, les délires, Europapark... Thierry je n'oublierai jamais New-York avec toi et j'espère qu'il y aura encore d'autres voyages imprévus de ce genre. Vietnam ????

A **Eve-Catherine, Laura J., Florine, Elsa et Caro** pour votre bonne humeur de chaque instant et les soirées strasbourgeoises.

A toute la clic de Strasbourg : **Carole, Jean, Chaima, Camille S., Laura L., Cindy et Lucie**.

A **Annélie et Camille K.**, vous serez des médecins formidables !

Au duo infernal : **Marc et Johan**, pour les étés de malades qu'on a passé tous les trois. Je n'oublierai jamais ces moments. Malgré la distance qui nous sépare je suis toujours content de vous retrouver.

A **Julie M.**, dire que c'est moi qui t'ai fait revenir en Alsace et maintenant c'est moi qui ne suis plus là...

A la **famille Mas, Eléonore, Ludi, Kiks et vos merveilleux parents**. Vous m'avez toujours accueilli à bras ouverts dans votre maison et vous m'avez toujours encouragé. Un grand merci !

A **Paul-Stephane et Lucile**, pour leur soutien pendant toutes mes études et surtout pendant mes moments de doute. Je vous souhaite une belle vie !

A **Charles et Odile**, pour les moments de délires passés avec vous. Un immense merci à Odile pour le temps qu'elle accorde à corriger cette thèse !

A **la famille**, celle qui n'a rien à voir avec les liens du sang... **Tchi-tchi, Baloo, Sheba, Carmen, Alf, Joconde et toute la lignée sans oublier Darwi et GHB**.

Et tous ceux de Strasbourg que je n'ai pas cités...

A la **famille Schwindt**, pour son soutien et sa bonne humeur.

A la pharmacie de l'Europe de Sarreguemines, pour tout ce que vous m'avez enseigné et les super moments passés avec vous au comptoir : **Sylvie, Maïté, Véronique, Christel, Prissou, Jérôme, Serge, Sabine, Sophia, M. Gangloff et les nouveaux !**

A la **pharmacie de la route de l'hôpital de Strasbourg**, pour leur enseignement et leur gentillesse.

A toute l'équipe de Novartis Santé Animale de Huningue, **Vincent, Julie, Patrick S., Nadège Patrick K., Fabrice, Benoît, Boukhmise, Raphaël, David, Jindrich, sans oublier Salim** pour m'avoir permis de faire mes premiers pas dans le milieu très fermé de l'industrie pharmaceutique.

Aux amis de Lyon qui m'ont chaleureusement accueilli dans leur magnifique ville,

Dominique, pour ta bonne humeur quotidienne, nos délires de lourds et ta frime naturelle... Santé Pakos ! Vivement l'année prochaine et nos futurs week-ends dans la capitale !

Rémi, pour ta foi inébranlable en la bonté humaine et ton calme.

Estelle, für dein herzliches Willkommen in Heidelberg. Qu'est-ce qu'on s'est marré ! Bis nächste !

Pauline et Inès, pour votre gentillesse dès mes premiers jours à Lyon.

Charlotte et Claire, vous avez embelli (au vrai sens du terme) mes repas à HEH. Santé belles biches ! J'espère bientôt trinquer à votre thèse. ILLUSSIONNNNNNEEEEEEEEE !!!

Clémentine, pour ta bonne humeur en toutes circonstances.

Vincent, pour les bons moments passés à HEH et les soirées lyonnaises en ta compagnie. Et n'oublie pas « ON A QU'UNE VIE DANS UNE VIE ! »

Et toute la clic des 5AHU d'HEH : **Aurélien, Julie, Amaury, Marine, Tiên, Bertille, Romain, Pauline, Clotilde, Alicia**, etc.

A **Etienne, Florence, Audrey, Thibault, Anaëlle et Estelle** pour leur accueil au sein de leur groupe.

Alexia, pour m'avoir encouragé à partir à Lyon.

A toute **l'équipe de JPIL** avec qui on a bien bossé.

Et le meilleur pour la fin, merci à toi **Cécile**, l'amour de ma vie. Merci d'être toi, de croire en moi et merci de me supporter (mais bon j'ai du courage pour te supporter aussi) ! J'espère que la vie qui s'offre à nous ne sera que bonheur et que nos projets se concrétiseront. Je suis fier du pharmacien que tu es en train de devenir. Je t'aime.

Malheureusement je vais me restreindre à 5 pages de remerciements sinon ça rallonge considérablement la taille de la thèse ! Je remercie tous ceux qui ont joué un rôle bénéfique dans mes 6 années d'études. Puisse votre vie être l'accomplissement de vos rêves...

Table des matières

TABLE DES ABREVIATIONS	19
TABLE DES FIGURES	20
LISTE DES TABLEAUX	22
INTRODUCTION	23
PREMIERE PARTIE : INFLUENCE DE LA STABILITE DES PRINCIPES ACTIFS MEDICAMENTEUX SUR LE CIRCUIT DU MEDICAMENT	25
1. Les données de stabilité.....	26
1.1. Le dossier d'AMM	26
1.1.1. Généralités sur l'AMM	26
1.1.1.1. Définition.....	26
1.1.1.2. Organisation générale d'un dossier d'AMM.....	27
1.1.2. Module 3 : Qualité.....	28
1.1.2.1. Définition de la qualité	28
1.1.2.2. Organisation	28
1.1.3. Définition de la stabilité	29
1.1.4. Processus de dégradation d'un médicament.....	29
1.1.4.1. L'hydrolyse	30
1.1.4.2. L'oxydation	30
1.1.4.3. La photodégradation.....	31
1.1.4.4. La contamination microbienne.....	32
1.1.4.5. L'isomérisation.....	32
1.1.5. Mise en œuvre des études de stabilité	33
1.1.5.1. Etudes de stress durant la phase de préformulation	34
1.1.5.2. Programme de conception des études de stabilité selon les normes ICH	34
1.1.5.2.1. Impacts des conditions climatiques.....	34
1.1.5.2.2. Etudes accélérées.....	35
1.1.5.2.3. Etudes en temps réel.....	37
1.1.5.2.4. Conditionnement et taille des lots	38
1.1.5.3. Constitution du dossier d'AMM.....	39
1.1.5.4. Après autorisation de mise sur le marché.....	39
1.1.5.5. Exemple de protocole d'études de stabilité.....	40

1.2.	Stabilité thermique	41
1.2.1.	Effets de la température sur le médicament	41
1.2.1.1.	Elévation de la température	41
1.2.1.2.	Congélation	42
1.2.2.	Conditions de stockage et de conservation des médicaments thermosensibles	
	43	
1.2.2.1.	Thermostats, avertisseurs sonores et volume de l'enceinte climatique....	43
1.2.2.2.	Qualification et suivi de la température	44
1.2.2.3.	Type de froid et système de dégivrage	44
1.2.2.4.	Système de secours.....	44
1.2.3.	La chaîne du froid.....	45
1.2.4.	Risques engendrés	45
1.2.4.1.	Risque sur la santé publique.....	45
1.2.4.2.	Risque financier.....	46
1.2.5.	Les données de stabilité et responsabilité pharmaceutique	46
1.3.	Principes de thermodynamique	49
1.3.1.	Règles physiques de transmission thermique	49
1.3.1.1.	La conduction thermique.....	49
1.3.1.1.1.	Définition.....	49
1.3.1.1.2.	Exemple.....	49
1.3.1.2.	La convection thermique	50
1.3.1.2.1.	Définition.....	50
1.3.1.2.2.	Exemple.....	51
1.3.1.3.	Le rayonnement.....	52
1.3.1.3.1.	Définition.....	52
1.3.1.3.2.	Exemple.....	52
1.3.1.4.	Récapitulatif	53
1.3.2.	Principes de l'isolation	53
1.3.2.1.	Définition.....	53
1.3.2.2.	Matériaux.....	54
1.3.2.2.1.	Les isolants	54
1.3.2.2.2.	Les super isolants	55
1.3.2.3.	Le coefficient de conductivité thermique.....	56

1.3.2.4. Le coefficient de résistivité R et le coefficient de transmission de chaleur U.....	57
1.3.2.4.1. Définition de R.....	57
1.3.2.4.2. Définition de U.....	57
2. Les produits thermosensibles à l'hôpital.....	58
2.1. Circuit général du médicament.....	58
2.1.1. Dans l'industrie.....	58
2.1.1.1. La pesée et la fabrication.....	59
2.1.1.2. Le conditionnement.....	60
2.1.1.3. Stockage/transport/distribution.....	60
2.1.1.4. Maillons de la chaîne du froid.....	62
2.1.2. A l'hôpital.....	62
2.1.2.1. Le fournisseur.....	63
2.1.2.2. La PUI.....	63
2.1.2.3. La pharmacie centrale.....	63
2.1.2.4. L'approvisionnement des services.....	63
2.1.2.5. La phase de transport de la PUI vers les services.....	64
2.1.2.6. L'administration du médicament.....	64
2.1.2.7. Maillons de la chaîne du froid.....	64
2.1.2.8. Cas particuliers.....	65
2.1.2.8.1. Les retours.....	65
2.1.2.8.2. La rétrocession.....	66
2.2. Anomalies dans le circuit des médicaments thermosensibles à l'hôpital.....	67
2.2.1. Réception.....	67
2.2.1.1. Anomalie de réception par manque de formation du personnel.....	67
2.2.1.2. Anomalie de réception à la pharmacie centrale.....	67
2.2.2. Stockage.....	68
2.2.2.1. Anomalie dans le rangement des médicaments.....	68
2.2.2.2. Anomalie concernant le matériel de stockage.....	68
2.2.3. Dispensation aux services.....	68
2.2.4. Stockage dans les services.....	69
2.2.4.1. Anomalie au niveau du matériel.....	69
2.2.4.2. Erreurs humaines.....	69

2.2.5. Anomalies dans les retours à la pharmacie	70
2.3. Facteurs à prendre en compte concernant la température des médicaments	71
2.3.1. La température extérieure.....	71
2.3.1.1. Intérêt de la connaissance de la température extérieure pour le stockage	71
2.3.1.2. Intérêt de la connaissance de la température extérieure pour le transport	71
2.3.2. Les principes de thermodynamique.....	72
2.3.3. Le temps	72
2.3.4. L'inertie thermique.....	73
2.4 Cadre réglementaire et recommandations	75
2.4.1. Les référentiels réglementaires.....	75
2.4.1.1. Le code de la santé publique	75
2.4.1.2. Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière	75
2.4.1.3 Les bonnes pratiques de distribution.....	76
2.4.2. Les recommandations.....	77
2.4.2.1. Les recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2°C et 8°C.	77
2.4.2.2. Les directives de la Direction générale des produits de santé et des aliments au Canada.....	78
2.4.2.3. Le rapport d'une commission SFSTP : distribution des médicaments en chaîne du froid : carnets pratiques.....	79
2.4.2.4. Le guide pratique de la chaîne du froid.....	80
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE LA DIFFERENCE DE TEMPERATURE SUBIE PAR LES MEDICAMENTS THERMOSENSIBLES LORS DES LIVRAISONS DE LA PHARMACIE VERS LES UNITES DE SOINS ET COMPARAISON DE TROIS MODES DE TRANSPORT.	82
1. Etude de la différence de température des médicaments entre la sortie de la chambre froide et l'arrivée dans les unités de soins.....	83
1.1. Objectif.....	83
1.2. Méthode générale de raisonnement.....	83
1.2.1. Première étape : réunion avec les livreurs.....	83
1.2.2. Deuxième étape : établissement du circuit du médicament lors des tournées avec les livreurs	84
1.2.2.1. Compte-rendu.....	84

1.2.2.2. Conclusions	86
1.2.3. Troisième étape : établissement du protocole	87
1.2.3.1. Choix de la méthode de mesure de température.....	87
1.2.3.2. Sélection et création des substances tests.....	90
1.3. Matériel et démarche à suivre	91
1.3.1. Matériel nécessaire	91
1.3.2. Protocole de l'expérience	96
1.4. Résultats bruts	97
1.5. Analyse.....	100
2. Comparaison de 3 modes de transport	102
2.1. Objectif.....	102
2.2. Matériel	102
2.3. Méthode.....	105
2.4. Résultats	107
2.5. Analyse.....	112
3. Discussion générale.....	114
3.1. Commentaire de l'étude	114
3.2. Limites de l'étude.....	117
3.3. Commentaires par rapport aux données bibliographiques	118
3.4. Solutions envisageables et perspectives	119
3.4.1. Moyens utilisables.....	119
3.4.1.1. Les emballages isothermes	119
3.4.1.2. Les sources de froid.....	119
3.4.1.3. Les enregistreurs et indicateurs : suivi de la température	120
3.4.1.3.1. Les enregistreurs de température.....	120
3.4.1.3.2. Les indicateurs de température.....	120
3.4.2. Solutions proposées par d'autres centres hospitaliers	121
3.4.2.1. Exemple de l'ORMEDIMS Poitou-Charentes	121
3.4.2.1.1. Description	121
3.4.2.1.2. Commentaires.....	123
3.4.2.2. Exemple des Hôpitaux Universitaires de Genève	123
3.4.2.2.1. Description	123
3.4.2.2.2. Commentaires.....	124

3.4.2.3. Proposition de solution et perspectives	124
CONCLUSIONS.....	126
BIBLIOGRAPHIE	129
TABLE DES ANNEXES.....	134

TABLE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Agence Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Ampoule

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CAMPS : Centrale d’approvisionnement Matériel Stérile et Pansements

CTD : Common Technical Document

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

FL : Flacon

GMP : Good Manufacturing Practices

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

HEH : Hôpital Edouard Herriot

ICH : International Conference on Harmonisation

INJ : Injectable

LEEM : Les Entreprises du Médicament

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPI : Préparation Pour Injection

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d’Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

SAMU : Service d’Aide Médicale d’Urgence

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SOL : Solution

ORMEDIMS : Observatoire Régional du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Architecture générale d'un dossier d'AMM.....	27
Figure 2 : Photodégradation de la nifédipine.	31
Figure 3 : Profil de la concentration en fonction du temps d'une réaction d'ordre zéro.....	37
Figure 4 : Application de l'équation d'Arrhenius dans les études de stabilité accélérée.....	42
Figure 5 : Schéma explicatif de la conduction thermique à travers une paroi.	50
Figure 6 : Schéma explicatif de la convection thermique	51
Figure 7 : Schéma explicatif du rayonnement thermique.....	52
Figure 8 : Schéma montrant les 3 modes de transfert	53
Figure 9 : Un exemple d'isolant du bâtiment : la laine de roche présente un grand nombre de cellules d'air séparées par une matrice fibreuse.....	54
Figure 10 : Flux de matière dans une entreprise pharmaceutique.....	59
Figure 11 : La logistique du médicament.....	61
Figure 12 : Maillons de la chaîne du froid en industrie pharmaceutique	62
Figure 13 : Maillons de la chaîne du froid en établissement de santé.....	65
Figure 14 : Schéma général d'une livraison de médicament frigo.....	86
Figure 15 : Nombre d'essais de température en fonction de la méthode de mesure.....	89
Figure 16 : Photos de présentation des tests et du colis	94
Figure 17: Schéma de préparation du colis	95
Figure 18: Schéma de l'expérience	96
Figure 19 : Graphique montrant les variations des moyennes de ΔT (tous tests confondus) par livraisons	99
Figure 20 : Graphique montrant la température emmagasinée par chaque test lors des livraisons	99
Figure 21 : Histogramme montrant la moyenne des ΔT emmagasinés par chaque test lors des livraisons	100
Figure 22 : Schéma de l'expérience	105
Figure 23 : Les 3 modes de transport : sachet/bac + pains de glace/glacière + pains de glace.	106
Figure 24 : Moyennes des ΔT subies par les tests lors de chaque livraison.....	111
Figure 25 : Diagramme de répartition des produits.....	116

Figure 26 : Diagramme de répartition des produits après analyse minutieuse des réponses des laboratoires.....	117
Figure 27 : Pochette isotherme utilisable avec des sachets accumulateurs de froid à placer au réfrigérateur.....	122
Figure 28 : Sac isotherme ou glacière utilisable avec des eutectiques à placer au congélateur.....	122
Figure 29 : Exemple d'étiquette à apposer sur les dispositifs réfrigérants.....	123
Figure 30 : Bac réfrigéré de livraison à la pharmacie des HUG.....	124

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Principaux objectifs des études de stabilité.....	34
Tableau II. Conditions climatiques moyennes selon l’OMS.....	35
Tableau III. Exemple de conditions d’études de stabilité accélérée pour des produits dont le principe actif est relativement stable	36
Tableau IV. Exemple de protocole d’études de stabilité pour les zones I et II	40
Tableau V. Tableau de conduite à tenir en cas de rupture de chaîne du froid de l’Hôpital de la Croix-Rousse.....	47
Tableau VI. Tableau des coefficients de conductivité thermique des principaux isolants thermiques.....	56
Tableau VII. Organisation des livraisons des médicaments hebdomadaires à l’hôpital Edouard Herriot.....	85
Tableau VIII : Avantages/Inconvénients de plusieurs méthodes de mesure de température.....	88
Tableau IX : Tableau des résultats	97
Tableau X : Tableau de relevé de température de l’expérience 3	107
Tableau XI : Moyenne des ΔT par tests lors des différents transports.....	111

INTRODUCTION

Actuellement, de plus en plus de médicaments destinés à traiter des pathologies lourdes à l'hôpital voient le jour dans le domaine des biotechnologies. Ces produits font appel à des procédés de fabrication à la pointe de la science et permettent d'offrir un traitement dans le cadre de pathologies rares ou orphelines. Cependant, beaucoup de ces remèdes ont deux inconvénients : ils sont très onéreux et instables à température ambiante. En effet, étant issus de procédés biologiques, ces médicaments doivent bénéficier de conditions de stockage et de transport particulières afin de ne pas altérer leur intégrité. Les biomédicaments ne sont malheureusement pas les seuls à bénéficier de ces conditions particulières. Il existe des molécules anciennes naturellement instables à température ambiante auxquelles il faut porter une attention particulière.

Il s'agit donc d'un réel challenge pour les professionnels de santé au niveau logistique : optimisation du circuit du médicament, enceintes frigorifiques de stockage qualifiées, transport à température dirigée, mise en place de procédures, sensibilisation du personnel... En effet, avant d'être administré au patient, le produit passe par un certain nombre d'étapes nécessitant stockage et transport. Ce challenge engendre donc des dépenses importantes en termes d'énergie (mise en route des réfrigérateurs, camions, etc.), de déchets (boîtes isothermes à usage unique, dispositifs d'accumulateurs de froid à usage unique, etc.) et de temps (organisation des transferts entre sites, formation des collaborateurs, etc.). Ces démarches s'inscrivent dans une optique qualité destinée à promouvoir une meilleure prise en charge des patients et leur garantir des soins optimaux. A l'hôpital, cette chaîne permet de garantir la bonne conservation des produits lors de leur transport de la pharmacie vers les unités de soins et constitue une démarche qualité pour les patients.

Mais quel est le bénéfice pour le patient de la garantie d'une chaîne du froid optimale et quel est le risque de l'administration d'une molécule qui a subi une courte rupture de chaîne du froid ?

Afin de traiter ce problème, la première partie de ce travail sera bibliographique et présentera les études de stabilité qui permettent de définir la thermosensibilité d'un médicament et l'impact de la température sur sa dégradation. Nous verrons ensuite le circuit du médicament thermosensible à l'hôpital et les anomalies susceptibles d'apparaître et d'influencer la qualité des produits. Nous aborderons également les facteurs influençant la

température interne des médicaments durant le transport. Nous parlerons également du cadre réglementaire et des recommandations concernant la chaîne du froid.

Ces prémisses permettront de fixer les bases de la deuxième partie de ce travail qui sera consacrée à la mise en œuvre d'expériences permettant de quantifier la température emmagasinée par les produits lors d'un transport à l'hôpital Edouard Herriot et apportera également une réflexion concernant le réel impact d'une augmentation de température, hors des limites fixées par les autorités, sur une courte période.

PREMIERE PARTIE : INFLUENCE DE LA STABILITE DES
PRINCIPES ACTIFS MEDICAMENTEUX SUR LE CIRCUIT DU
MEDICAMENT

Cette première partie s'intéressera particulièrement aux informations concernant la stabilité du médicament déjà recensées dans la littérature. En effet, cet item bibliographique traitera des origines réglementaires et physico-chimiques des données de stabilité avec la mise en œuvre de ces études. Nous verrons ensuite quels sont les risques engendrés par les contraintes de stockage et de transport ainsi que les transferts thermiques qui régissent ce type de produits. Nous parlerons également des médicaments thermosensibles à l'hôpital en traitant de leur circuit et des possibles anomalies qui en découlent. Nous aborderons également les facteurs qui influencent la température interne des produits durant le transport. Nous terminerons par des notions de réglementation qui permettent de définir les responsabilités du pharmacien dans ce domaine et par des recommandations décrivant des solutions de transport en chaîne du froid.

1. Les données de stabilité

Ce premier chapitre abordera le contexte réglementaire des données de stabilité en précisant dans quel cadre les études doivent être établies, les effets de la température sur l'équilibre physico-chimique des produits de santé et les risques inhérents causés par des augmentations ou des diminutions de température en dehors des seuils imposés par l'AMM.

Nous terminerons par quelques principes de thermodynamique qui définissent les règles physiques à l'origine des transferts thermiques entre un produit et l'environnement extérieur. Nous énoncerons également des notions d'isolation qui permettent de réduire au maximum ces échanges.

1.1. Le dossier d'AMM

1.1.1. Généralités sur l'AMM

1.1.1.1. Définition

En France, un médicament est commercialisé suite à un examen minutieux de ses propriétés par les autorités compétentes. L'entreprise pharmaceutique désirant commercialiser son nouveau produit en Europe dépose alors un dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) auprès de l'EMA (European Medicine Agency : agence européenne du médicament basée à Londres) ou auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Pour les Etats-Unis, le dossier est déposé auprès de la FDA (Food and Drug Administration). Le format de ce dossier est commun à l'ensemble des autorités : il s'agit du CTD (Common Technical Document). Il contient le détail des travaux de développement du médicament : de la recherche au développement pharmaceutique en passant par les essais cliniques... La commission d'AMM va alors statuer sur la pertinence des informations fournies dans ce dossier selon des critères scientifiques et pourra donner un avis favorable ou défavorable. Cette évaluation met en relief la balance bénéfice/risque : il faut que le bénéfice apporté par le médicament soit toujours supérieur au risque qu'il engendre. [1]

L'AMM va garantir un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant pour le nouveau candidat médicament et les patients pourront en disposer dans des conditions précises d'utilisation. Le dossier d'AMM va comporter plusieurs parties dont l'organisation

est internationalement harmonisée afin d'avoir accès plus facilement aux données concernant le produit de santé

1.1.1.2. Organisation générale d'un dossier d'AMM

Pour faire simple, la demande d'AMM s'articule autour de trois parties principales :

- La partie qualité : qui fournira l'ensemble des informations concernant la fabrication des matières premières, produit fini, contrôles et reproductibilité du procédé de fabrication.
- La partie sécurité : qui concerne les données recueillies lors des études pré cliniques, c'est-à-dire les phases de tests sur les animaux de laboratoire afin de connaître la pharmacologie, la toxicologie et la pharmacocinétique de la molécule.
- La partie efficacité : qui contient tous les éléments relatifs aux études cliniques réalisées sur l'Homme sain et/ou malade. C'est dans cette partie que sera évalué le rapport bénéfice/risque. [2]

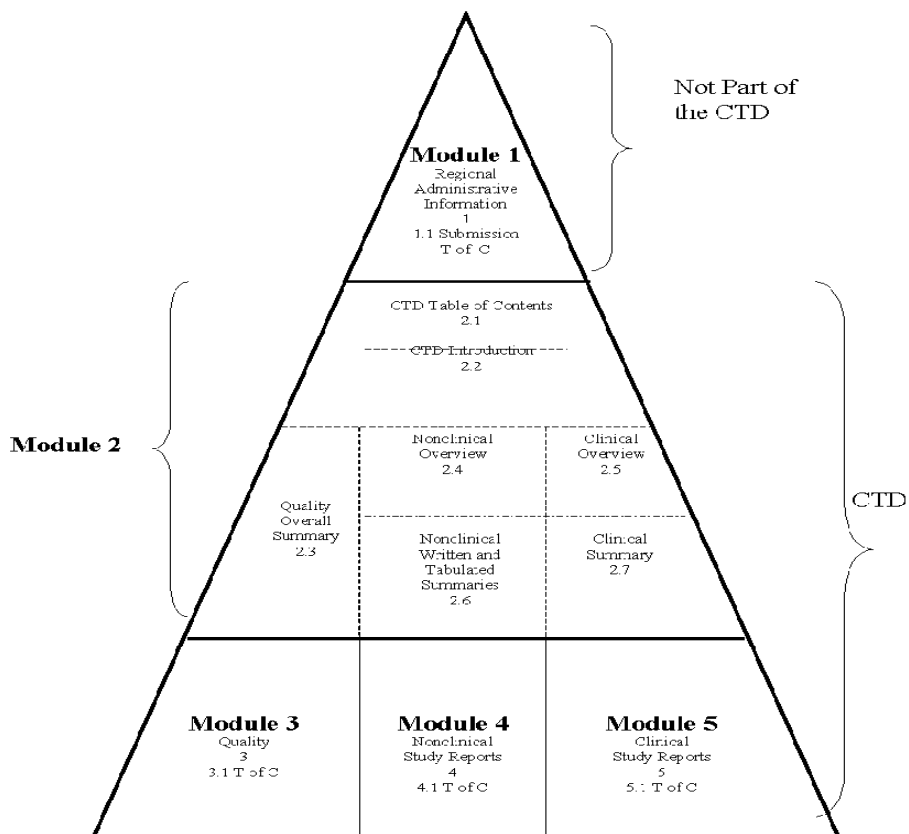


Figure 1 : Architecture générale d'un dossier d'AMM

Source : FDA. Guidance M4: organisation of the CTD.

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129872.htm>, consulté le 12 décembre 2011

Le module 1 est un recueil d'informations régionales et administratives et le module 2 est une brève introduction du médicament en incluant sa classe pharmacologique, son mode d'action et son utilisation clinique. C'est dans le module 3 : « Quality » que la notion importante de stabilité est abordée. Les modules 4 et 5 concernent la sécurité et l'efficacité. [3]

1.1.2. Module 3 : Qualité

1.1.2.1. Définition de la qualité

Le terme qualité vient du latin *qualitas* qui signifie « manière d'être plus ou moins caractéristique ». Mais depuis l'arrivée du taylorisme, cette notion a pris un autre sens en particulier dans l'industrie pharmaceutique. [4] La qualité peut se définir comme étant la capacité à atteindre les objectifs visés. La norme ISO 8402-94 définit la qualité comme étant un ensemble des caractéristiques d'une entité à satisfaire des besoins exprimés et implicites. Elle a été mise à jour dans la norme ISO 9000-2000 : aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences.

Dans le cas de notre dossier d'AMM, la partie qualité garantira l'innocuité du médicament (besoin implicite) dans les conditions de fabrication, de contrôle, de stockage, etc. du médicament.

1.1.2.2. Organisation

Ce module contient 3 parties : un sommaire, un corps de données et des références. La partie corps de données présente toutes les informations relatives :

- au principe actif : ce sont les informations générales concernant la structure, le nom, le fabricant, le procédé de fabrication, différents contrôles (de matières premières, d'étapes critiques de fabrication, d'identification, etc. ainsi qu'un chapitre intitulé « 3.2.S.7 Stability » qui correspond aux résultats d'études de stabilité sur la molécule active.
- au produit fini : qui contient une description de la composition de la forme pharmaceutique finale (principe actif, excipients), le développement pharmaceutique, le fabricant, les contrôles (excipients, produits finis) et contient également un

chapitre « 3.2.P.8 Stability ». Le résumé de cet item comporte les conclusions concernant les conditions de conservation du produit ainsi que sa durée de vie. [5]

1.1.3. Définition de la stabilité

« Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables ; de plus, il est entendu que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'exposition à la lumière et qu'un récipient convenable a été utilisé ». [6] Il s'agit donc de conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques (par exemple s'il s'agit d'un médicament à libération prolongée, il faut qu'il conserve sa capacité à libérer le principe actif dans le temps imparti) durant toute la durée de validité du médicament, c'est-à-dire jusqu'à sa date de péremption.

La détermination de la durée de vie d'un médicament s'effectue à partir d'études de dégradation accélérée et d'études de stabilité en temps réel. Celles-ci sont détaillées dans le module qualité défini ci-dessus. Un produit sera déclaré « périmé » lorsque sa teneur initiale en principe actif aura été diminuée de 10%. Ce chiffre a été défini par un consensus international et peut être ramené à 5% ou moins dans le cas de médicaments donnant lieu à des produits de dégradation toxiques (tétracyclines) ou à marge thérapeutique étroite (anticancéreux...).

1.1.4. Processus de dégradation d'un médicament

La dégradation d'un médicament au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients. Elle va dépendre des propriétés physico-chimiques de ses constituants et des conditions de conservation. [7]

On distingue quatre types de réactions de dégradation : l'hydrolyse, l'oxydation, la photodégradation et la contamination microbienne (cette dernière n'est pas une dégradation du principe actif à proprement parlé). [8] Mais il existe également des réactions d'isomérisation. [9] Autrement dit, les facteurs responsables de la dégradation sont l'oxygène, l'eau, le rayonnement UV et la température. Ainsi pour protéger les médicaments

sensibles, les fabricants ajoutent des adjuvants divers (conservateurs, antioxydants, etc.) et déterminent des conditions de conservation précises. [10]

1.1.4.1. L'hydrolyse

Il s'agit d'une dégradation par l'eau ou l'humidité. L'hydrolyse d'une substance provient de la dissociation de l'eau en ions H_3O^+ et HO^- qui provoque sa décomposition. Par exemple, l'hydrolyse du saccharose donne du glucose et du fructose (sucre inverti), ou encore, l'hydrolyse d'un ester donnera un alcool et un acide. De façon schématique, la réaction est la suivante :



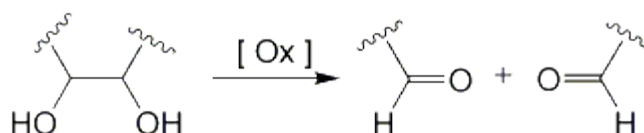
Pour des substances organiques telles que les protéines, une hydrolyse équivaut à la coupure des liaisons peptidiques entre les différents acides aminés qui les constituent. [10] Des moyens de ralentir l'hydrolyse existent : conditionner les médicaments sous forme de poudre lyophilisée à reconstituer au moment de l'emploi (les formes pharmaceutiques sèches comme les comprimés, gélules, capsules sont donc plus stables que les formes pharmaceutiques liquides et semi-solides comme les gouttes, sirops, suspensions, crèmes, suppositoires, ovules), ajouter un dessiccateur dans l'emballage, ou encore utiliser un emballage approprié et faire figurer la mention « conserver à l'abri de l'humidité » sur le conditionnement secondaire. [8]

1.1.4.2. L'oxydation

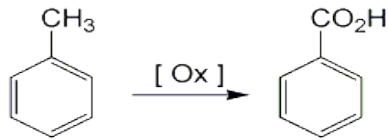
Il s'agit de la dégradation d'une molécule par l'oxygène.

Par exemple :

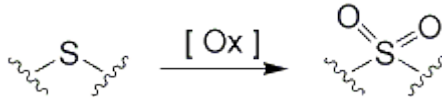
- Les réactions impliquant la rupture d'une liaison Carbone - Carbone :



- Les réactions impliquant le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome d'oxygène :



- Les réactions dans lesquelles un atome d'oxygène est ajouté au substrat [12]:



Les moyens pour ralentir l'oxydation sont : ajouter des adjuvants antioxydants en tant qu'excipients, utiliser un emballage approprié ou encore un conditionnement sous azote. [8]

1.1.4.3. La photodégradation

Il s'agit de la dégradation d'une molécule à la lumière du soleil. La photodégradation est causée par l'absorption de photons, en particulier ceux des longueurs d'ondes trouvées dans la lumière du soleil comme les infrarouges, la lumière visible et les ultraviolets. Ce phénomène provoque la photodissociation qui correspond à la coupure de molécules en molécules plus petites. Il peut également provoquer un changement de conformation de la molécule. Le produit est alors irréversiblement dénaturé. [13]

Exemple de la nifédipine :

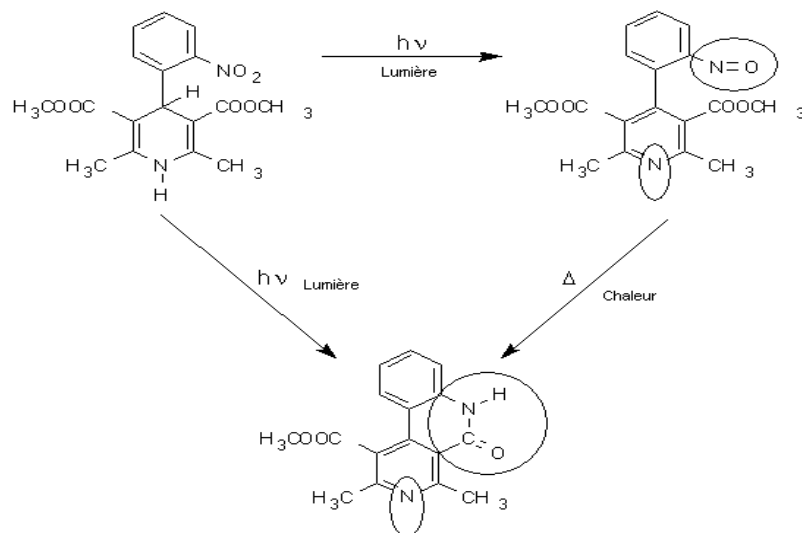


Figure 2 : Photodégradation de la nifédipine.

Adaptée d'après la source : H. de Vries and G. Beijersbergen van Henegouwen. Photoreactivity and systemic side-effects of drugs. Journal of Photochemistry and Photobiology B 1998 Jun 1; 43(3):217-21.

Pour ralentir la photo dégradation, des flacons opaques ou colorés et des blisters en aluminium peuvent être utilisés. On peut également emballer le médicament et la tubulure dans de l'aluminium lors de l'administration et faire figurer la mention « à conserver à l'abri de la lumière » sur l'emballage. [8]

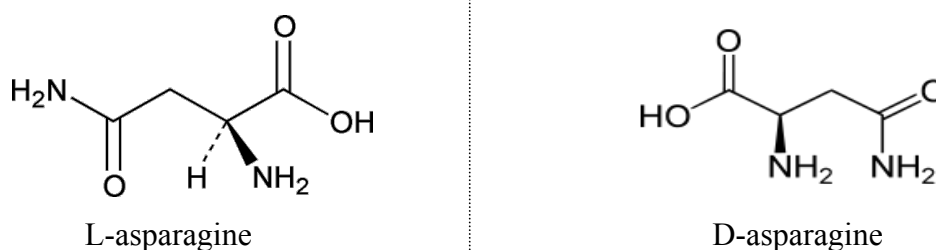
1.1.4.4. La contamination microbienne

Le milieu aqueux est très favorable à la prolifération microbologique. De ce fait, la durée de conservation de certains produits liquides (comme les sirops ou les injectables liquides) ou semi-solides déjà ouverts sera déterminée non pas par la dégradation du principe actif lui-même, mais par le risque de contamination microbienne. Ainsi la date limite de conservation pour une forme liquide ou semi-solide n'est valable que pour un emballage non ouvert, non endommagé et uniquement si les conditions de conservation prescrites par le fabricant ont été respectées. [10]

Pour éviter cette contamination il convient d'ajouter des adjuvants antimicrobiens lors de la formulation de la spécialité ou de garder le flacon au réfrigérateur. [8]

1.1.4.5. L'isomérisation

Le phénomène d'isomérisation correspond à un changement de conformation de la molécule par rapport à la molécule d'origine. On parle d'isomérisation lorsque deux molécules possèdent la même formule brute mais ont des formules semi-développées ou des formules développées différentes. Ces molécules, appelées isomères, ont des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes. [14] C'est par exemple le cas pour certains acides aminés comme l'asparagine présente dans les chaînes d'immunoglobulines. [15]



Source : U.S. pharmacopeia. Asparagine http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m640.html, consulté le 07 février 2012

La formule brute est la même mais la configuration dans l'espace est différente (Elles sont images dans un miroir mais non superposables). La liaison aux récepteurs responsables de l'activité thérapeutique sera donc diminuée.

1.1.5. Mise en œuvre des études de stabilité

Les études de stabilité bénéficient d'une harmonisation au niveau national et international. En effet, les lignes directrices sont définies dans les BPF, la FDA et les normes ICH. L'International Conference on Harmonisation a pour objectif de mettre en place des méthodes permettant de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments.

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques. Parmi les paramètres intrinsèques, il existe des facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement. [16]

Voici les quatre types d'études de stabilité :

- Les études de stress : le principe actif est soumis à des conditions très difficiles de conservation. [17]
- Les études de dégradation accélérée : elles sont destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité. [16]
- Les études intermédiaires : elles sont utilisées pour augmenter de façon modérée la dégradation chimique des médicaments ou principes actifs stockés à 25°C. [17]
- Les études de stabilité en temps réel : ce sont des études en condition réelle des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue. Les conditions de stockage sont prévues pour le marché auquel il est destiné. [16]

Les objectifs des études de stabilité ont été établis dans ce tableau donné par l’OMS :

Tableau I. Principaux objectifs des études de stabilité

Source [18]

Phase	Type d'étude	Objectifs
Mise au point du produit (préformulation)	Stress et dégradation accélérée	Choisir une formulation
Mise au point du produit et constitution du dossier d'AMM	Dégradation accélérée et en temps réel	Déterminer la durée de validité et les conditions de stockage
Dossier d'AMM	En temps réel	Confirmer la durée de validité annoncée
Assurance qualité et contrôle de la qualité	Dégradation accélérée et en temps réel	Vérifier qu'aucun changement susceptible d'avoir un effet défavorable sur la stabilité du produit n'a été apporté à la formulation ou au procédé de fabrication

1.1.5.1. Etudes de stress durant la phase de préformulation

Ces études servent à identifier les éventuels produits de dégradation provenant du principe actif, permettant d'établir ses voies de dégradation, les caractéristiques intrinsèques de la molécule et d'orienter les méthodes analytiques qui serviront au contrôle du produit. La nature des tests de stress dépendra de chaque principe actif et de la formulation galénique du médicament (si c'est un comprimé, une crème, un injectable, etc.). Le produit est soumis à des conditions très difficiles de conservation : elles doivent inclure les effets de température (50°C, 60°C, etc.) et d'humidité (75% d'humidité relative ou plus) ou selon le cas aux autres facteurs d'altération : lumière, pH, oxygène... C'est également lors de ces tests que sont réalisés les essais de photostabilité. Ces études ne sont pas exigées si la substance active est répertoriée à la Pharmacopée Européenne ou possède un support bibliographique. Ces études de stress seront menées sur un seul lot de substance active et les résultats seront transmis aux autorités compétentes lors du dépôt de dossier d'AMM. [18]

1.1.5.2. Programme de conception des études de stabilité selon les normes ICH

1.1.5.2.1. Impacts des conditions climatiques

La conception des études de stabilité d'un principe actif et d'un produit fini doit tenir compte des propriétés intrinsèques de la substance pharmaceutique, mais également des

conditions climatiques de la zone où elle sera commercialisée. Afin d'effectuer les études de stabilité, l'OMS a défini quatre grandes zones climatiques. Les fabricants doivent tenir compte du marché visé et des caractéristiques climatiques de la région où le produit sera utilisé. Ces régions sont :

- Zone I : climat tempéré
- Zone II : climat subtropical avec possibilité de forte humidité
- Zone III : climat chaud et sec
- Zone IV : climat chaud et humide

Les études de stabilité visent à déterminer les effets des variations de température, de durée d'exposition, d'humidité, d'intensité lumineuse et de pression de vapeur partielle sur le produit. Le but est d'établir un protocole d'étude. Les conditions climatiques rencontrées en moyenne dans ces types de pays sont représentées dans le tableau ci-dessous

Tableau II. Conditions climatiques moyennes selon l'OMS
Source : AFF-SFSTP. Guide pratique : chaîne du froid et médicament. 2008

Zone climatique	A l'air libre		En entrepôt	
	Température en °C	humidité relative %	Température en °C	humidité relative %
I Climat tempéré	10,9	75	18,7	45
II Climat subtropical avec possibilité de forte humidité	17	70	21,1	52
III Climat chaud et sec	24,4	39	26	54
IV Climat chaud et humide	26,5	77	28,4	70

°C = température en degrés Celsius

Ces conditions seront appliquées pour effectuer le protocole d'essai de stabilité. Pour certaines formes galéniques, comme les liquides et semi-solides, l'étude doit également tenir compte des basses températures, par exemple, les températures inférieures à 0 °C, celles comprises entre -10 et -20 °C (congélateur) ou entre 2 et 8 °C (réfrigérateur), ainsi que des cycles de congélation-décongélation. Pour certaines préparations, il peut être important d'observer les effets d'une exposition à la lumière.

1.1.5.2.2. Etudes accélérées

Durant la phase de formulation, l'intérêt de cette étude est de se placer dans des conditions de dégradation pour comparer les différentes options possibles concernant la formulation

pharmaceutique : savoir quels excipients peuvent être utilisés pour avoir la forme la plus stable possible, savoir quels matériaux de conditionnement seront employés ou encore quels procédés de fabrication industriels seront validés.

Ces études permettent d'augmenter la vitesse de dégradation du médicament en utilisant des conditions de stockage exagérées. Voici un exemple de conditions de réalisation d'études accélérées :

Tableau III. Exemple de conditions d'études de stabilité accélérée pour des produits dont le principe actif est relativement stable [18]

Température de stockage (°C)	Humidité relative (%)	Durée de l'essai (mois)
Zone IV - Pour régions chaudes ou marché mondial :		
40 ± 2	75 ± 5	6
Zone II - Pour régions tempérées et subtropicales :		
40 ± 2	75 ± 5	3

Ces conditions sont appliquées dans des armoires de stabilité où l'on règle la température et l'hygrométrie. Lors de ces études, si le produit subit des modifications importantes (comme une baisse de 5% de la teneur en substance active, un pH en dehors des limites spécifiées, la présence de produits de dégradation, etc.), des essais complémentaires devront être effectués dans des conditions intermédiaires, par exemple 30 ± 2 °C et $60 \pm 5\%$ d'humidité relative.

C'est au moment des études accélérées qu'est déterminée la date limite d'utilisation du médicament, une fois que la bonne formulation a été validée. La réaction de dégradation du médicament est assimilée à une réaction chimique répondant à une cinétique soit d'ordre zéro, soit d'ordre un, soit d'ordre deux. Ainsi, on pourra tracer la droite et prévoir la concentration du produit à un temps donné.

- Si c'est une réaction d'ordre zéro, la formule sera : $A = A_0 - k_0t$
- Si c'est une réaction d'ordre un, la formule sera : $A = A_0e^{-k_1t}$
- Si c'est une réaction d'ordre deux, la formule sera : $1/A = 1/A_0 + k_2t$

A est la concentration du produit à un temps t, A_0 est la concentration initiale à t_0 , t est le temps, k_0 , k_1 et k_2 sont des vitesses de réaction.

Prenons l'exemple d'une réaction d'ordre zéro. Le modèle linéaire est projeté sur un graphique et on pourra estimer au bout de combien de temps la concentration A_0 sera réduite de plus de 10%. On déterminera donc aussi la date limite d'utilisation.

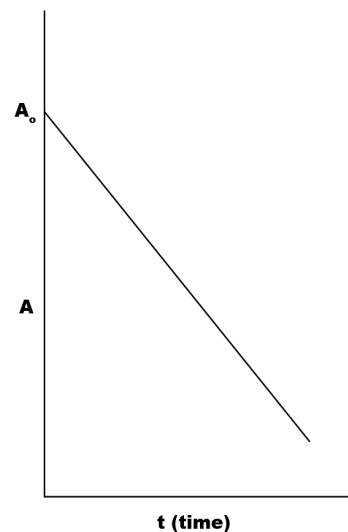


Figure 3 : Profil de la concentration en fonction du temps d'une réaction d'ordre zéro.

Source : [19]

On pourra également déterminer la vitesse de réaction k à différentes températures et qui servira à la détermination de la vitesse de réaction de dégradation dans les conditions normales décrites par le protocole d'études de stabilité. [19]

Dans la phase de mise au point et dans la phase de demande d'AMM, les fréquences des épreuves accélérées sont les suivantes : à 0, 1, 2, 3 et parfois 6 mois (pour un principe actif stable). [18]

Ces études de stress et de dégradation accélérée peuvent être utilisées pour évaluer l'impact des variations hors des conditions de stockage. [17]

1.1.5.2.3. Etudes en temps réel

Les conditions de conservation choisies pour l'essai doivent être aussi voisines que possible des conditions réelles prévues (voir tableau II). Pour les besoins de l'AMM, il faut disposer des résultats d'étude d'une durée d'au moins 6 mois au moment de la délivrance de l'autorisation. Les études en temps réel doivent se poursuivre pendant toute la durée de

validité du produit. Pour les études en temps réel, la fréquence des essais est de 0, 6, 12 mois et une fois par an par la suite.

Les résultats des essais sont considérés comme positifs en l'absence de dégradation ou de modification significative des propriétés physiques, chimiques, éventuellement biologiques et microbiologiques du produit, et si celui-ci reste conforme aux spécifications. [18] Les spécifications sont définies officiellement comme les caractéristiques du produit : c'est-à-dire qu'elles définissent de façon suffisamment contraignante la qualité du produit pour assurer la sécurité du patient et pour être accepté par les autorités réglementaires. [20] Par exemple au niveau du principe actif les spécifications peuvent être :

- Le dosage de la substance active (pureté) comprise entre 97 et 103%
- Dosage des substances apparentées (déterminées lors des études de stress) $\leq 2\%$
- Solvants résiduels $\leq 1\%$
- Etc.

Au niveau du produit fini :

- Dosage de principe actif : entre 95 et 105%
- Test de désagrégation dans un temps imparti
- Etc.

1.1.5.2.4. Conditionnement et taille des lots

Ces études se font à la fois sur la matière première (principe actif) mais également sur le produit fini. Dans le cas du principe actif, les études sont faites dans le conditionnement qui sera utilisé dans l'industrie lors de la fabrication du médicament. Il en est de même pour le produit fini, les études de stabilité seront effectuées dans le conditionnement final (blister, flacon, etc.) et ceci dans le but d'intégrer tous les paramètres susceptibles d'influencer la stabilité (interactions contenant-contenu par exemple).

La plupart du temps, les études de stabilité sur les matières premières sont effectuées par les industries chimiques qui fournissent les industries pharmaceutiques.

Les études de dégradation accélérée et en temps réel sont réalisées sur minimum 3 lots dont la taille est équivalente à un lot pilote (10% d'un lot industriel) qui utilise des procédés de fabrication identiques à ceux utilisés pour les lots de commercialisation. [21]

1.1.5.3. Constitution du dossier d'AMM

Les études de dégradation accélérée et en temps réel serviront à la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ce dernier est demandé par les autorités réglementaires pharmaceutiques afin de récolter toutes les informations sur la stabilité du produit dans sa présentation (récipient et emballage) définitives. Il sera intégré dans le module 3 « Qualité » de la demande d'AMM.

Si un produit doit être reconstitué afin d'être administré, comme des poudres ou préparations injectables, des données de stabilité doivent être présentées pour justifier la durée et les conditions de conservation après reconstitution.

Le fabricant pourra ensuite indiquer une valeur provisoire de durée de validité de son médicament et s'engager à poursuivre les études et soumettre les résultats aux autorités de réglementation.

1.1.5.4. Après autorisation de mise sur le marché

Le fabricant doit mettre au point un programme permanent d'étude de stabilité en temps réel pour confirmer les prévisions concernant la date limite d'utilisation et les conditions de stockage. Les données confirmant la durée de validité seront remises aux autorités compétentes et les autres résultats concernant la stabilité seront inspectées lors d'audits portant sur les BPF. Ces études doivent être réitérées chaque fois qu'un produit ayant déjà obtenu son autorisation de mise sur le marché change de composition, son procédé de fabrication ou son conditionnement. En effet, si le procédé d'obtention du produit est différent, les impuretés influençant la stabilité peuvent être augmentées. [18]

Les nouveaux médicaments ont une date limite de 2 ans même si les études de dégradation accélérée permettent une conservation plus longue. La date de péremption peut être poussée à 5 ans une fois que les études en temps réel sont effectuées et que l'on a plus de recul sur le médicament, mais elle ne peut pas excéder cette durée pour des raisons réglementaires. [7]

1.1.5.5. Exemple de protocole d'études de stabilité

Tableau IV. Exemple de protocole d'études de stabilité pour les zones I et II

Source : AFF-SFSTP. Guide pratique : chaîne du froid et médicament. 2008

Etude	Conditions d'étude	Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation
<i>Pour des médicaments conservés à 25°C :</i>		
Longue durée	25°C ± 2°C / 60% HR ± 5% ou 30°C ± 2°C / 65% HR ± 5%	12 mois
Conditions intermédiaires	30°C ± 2°C / 65% HR ± 5%	6 mois
Dégradation accélérée	40°C ± 2°C / 75% HR ± 5%	6 mois
<i>Pour des substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur :</i>		
Longue durée	5°C ± 3°C	12 mois
Dégradation accélérée	25°C ± 2°C / 60% HR ± 5%	6 mois
<i>Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur :</i>		
Longue durée	-20°C ± 5°C	12 mois

Une fois toutes ses évaluations de stabilité effectuées, le fabricant pourra faire figurer sur son produit les mentions suivantes :

- Durée de validité :
 - « à consommer avant le : »
 - « expire le : »
- Conditions de stockage :
 - « conserver à une température inférieure à 30°C »
 - « conserver au réfrigérateur (entre 2-8°) »
 - « conserver au congélateur (entre -15°C et - 25°C) »
 - « ne pas réfrigérer » ou « ne pas réfrigérer ou congeler »
 - « à conserver à l'abri de la lumière »
 - « à conserver à l'abri de l'humidité ». [17]

Maintenant que les bases de la stabilité ont été posées, intéressons-nous plus particulièrement aux médicaments thermosensibles et plus précisément ceux destinés à être conservés au réfrigérateur (entre 2-8°C).

1.2. Stabilité thermique

1.2.1. Effets de la température sur le médicament

Comme nous l'avons vu précédemment, la température est un facteur important intervenant dans la stabilité des médicaments. Si celle-ci n'est pas conforme aux conditions de conservation mentionnées sur l'emballage, on dit que le produit a subi une excursion de température. Un médicament peut être exposé à des élévations de température ou des diminutions de température (pouvant mener à une congélation).

1.2.1.1. Elévation de la température

Une augmentation de la température pour les produits thermosensibles entraîne en particulier une augmentation de la vitesse d'hydrolyse et une accélération des phénomènes d'oxydation du principe actif ou des excipients. Elle peut également entraîner une augmentation de la vitesse de prolifération bactérienne. [8] De manière générale, la température est un catalyseur des réactions chimiques et biologiques. Elle augmente la cinétique des réactions. Son action peut être quantifiée par l'équation d'Arrhenius :

$$k = Ae^{-E/RT}$$

Où k est la constante de vitesse de la réaction, A est le facteur pré exponentiel (il est lié à la fréquence des collisions moléculaires, incluant le facteur temps), E est l'énergie d'activation nécessaire pour que la réaction soit amorcée, R est la constante des gaz parfaits et T est la température en °K. On peut donc voir avec cette équation que la vitesse de la réaction de dégradation dépend directement de la température. Ce système est utilisé dans les études de dégradation accélérées afin de déterminer la vitesse de réaction de dégradation à n'importe quelle température. Il est possible de transformer cette équation en un modèle linéaire afin d'extrapoler les données recueillies précédemment (par exposition successive à différents niveaux de température par exemple : $T = 50^{\circ}\text{C}$, $T = 40^{\circ}\text{C}$, etc.). Dans l'idéal, cette droite doit être tracée avec trois points (3 expositions à des températures différentes) pour pouvoir être plus précis. On pourra donc connaître la vitesse de dégradation d'un produit à une certaine température (par exemple à 25°C) grâce à cette méthode sans avoir à soumettre le

produit à cette température et attendre la fin des études en temps réel pour effectuer une demande de mise sur le marché. [22]

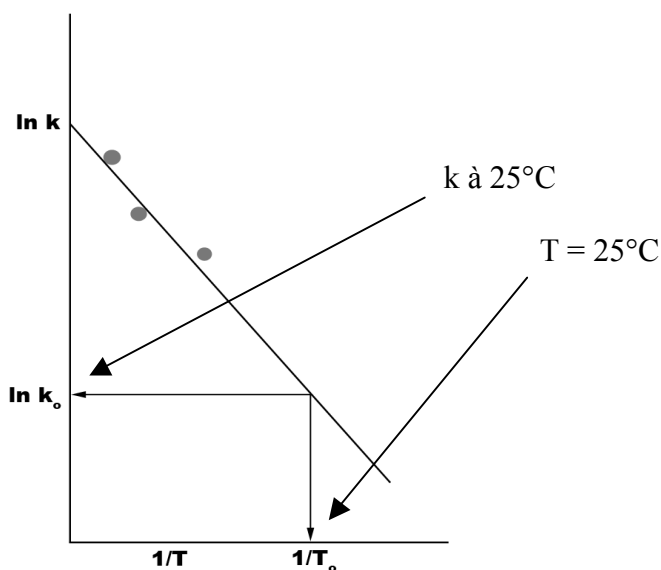


Figure 4 : Application de l'équation d'Arrhenius dans les études de stabilité accélérée
Source : [22]

Cette augmentation de température est donc délétère pour le médicament et peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique. Il peut également apparaître des produits de dégradation à l'origine d'effets indésirables ou toxiques. [7] Par exemple une insuline dénaturée peut provoquer un déséquilibre glycémique si celle-ci n'a plus d'action pharmacologique. [23] Ou encore un vaccin peut perdre sa potentialité par diminution de son titre viral. [24]

1.2.1.2. Congélation

Pour les médicaments destinés à être conservés à température ambiante, une exposition au froid n'a pas vraiment d'incidence sur le produit. Mais il faut particulièrement être vigilant concernant la congélation. En effet, celle-ci doit être évitée surtout pour les formes liquides. Les formes solides sont plus stables mais peuvent tout de même être détériorées par le gel. La présence d'humidité dans les formes pharmaceutique solides peut entraîner la formation de microcristaux de glace.

Cependant certains médicaments (comme les insulines, vaccins et le facteur VIII recombinant) n'admettent pas de congélation. Ce sont ceux qui comportent la mention « ne pas congeler ». En effet, la congélation peut entraîner une cristallisation irréversible, une dénaturation protéique et une perte d'homogénéité. Leur qualité et donc leur efficacité s'en

verraient altérées. Lors de la décongélation des formes liquides (majoritaires dans la catégorie des produits conservés entre 2-8°C), des particules peuvent précipiter et donc entraîner une mauvaise remise en solution. Il est également possible que la congélation du produit conduise à un éclatement du contenant, ce qui le rend inutilisable. [25]

A l'heure actuelle, on estime qu'entre 17% et 37% des vaccins sont mal conservés et sont plus souvent soumis à des températures trop basses que trop hautes. Certains vaccins sensibles aux températures de congélation contiennent de l'aluminium comme adjuvant et peuvent précipiter et perdre leur potentiel thérapeutique. Ce phénomène est irréversible. L'efficacité de la majorité des vaccins peut être affectée plutôt par un stockage à des températures trop élevées, mais ces effets sont plus graduels, prédictibles, et moins importants en termes de dégradation. [26]

Le vaccin DCT (diphtérie, coqueluche, tétanos) en particulier ne doit pas être exposé au gel, sous peine d'entraîner une réduction considérable et irréversible de son immunogénicité. Le risque pour ce genre de produit est l'expédition pendant les périodes hivernales. Il existe un test communément appelé « test d'agitation » qui sert de contrôle qualité visuel dans ce genre de cas. Le produit est dénaturé si l'on obtient un liquide présentant des gros flocons ou des particules granuleuses (en opposition à un liquide opaque et blanc laiteux). Si le test est négatif à l'œil nu, cela ne signifie pas forcément que le vaccin n'est pas dégradé. Certaines particules peuvent être microscopiques. [27]

1.2.2. Conditions de stockage et de conservation des médicaments thermosensibles

Ces médicaments, de par leur instabilité dans les conditions normales de température, vont faire l'objet d'une conservation spécifique. Leur stockage s'effectue généralement dans des réfrigérateurs et/ou des chambres froides. De ce fait, les conditions extérieures n'influeront en aucun cas sur la stabilité de ces produits même en cas de canicule. Ils pourront être délivrés aux patients jusqu'à leur date de péremption. [28] En particulier à l'hôpital, il est conseillé aux pharmaciens de s'équiper d'enceintes répondant aux critères suivants :

1.2.2.1. Thermostats, avertisseurs sonores et volume de l'enceinte climatique

La température de ces enceintes doit si possible être dirigée (thermostat manuel ou électronique avec affichage digital) permettant le maintien de la température à +2-8°C et

contrôlée (par un système d'alarmes qui préviennent par télétransmission une personne ayant les capacités d'intervenir en cas de problème) et la taille de ces chambres froides doit être adaptée au volume des produits que l'on doit stocker à l'intérieur.

1.2.2.2. Qualification et suivi de la température

Afin d'être sûr que ces enceintes assurent leur fonction et atteignent l'objectif voulu, celles-ci vont faire l'objet d'une étape de qualification. Celle-ci sera détaillée dans la partie 3.1.4. de ce travail. Ceci permettra d'apporter les preuves des bonnes conditions de conservation de ces produits et déterminera également l'emplacement des points de mesure de la température de l'enceinte pour le contrôle de routine. Des sondes sont placées dans l'enceinte et permettent un enregistrement quotidien de la température à fréquence répétée de 5 minutes. Ces relevés de température sont stockés en mémoire et transmises sur ordinateur. Un capteur doit être placé au point le plus chaud de l'enceinte et un autre capteur doit être placé au point le plus froid.

1.2.2.3. Type de froid et système de dégivrage

Dans l'idéal, il vaut mieux privilégier un froid ventilé à un froid statique (grâce à un système de turbine qui fait circuler l'air à l'intérieur même de l'enceinte). Le froid sera donc réparti de la manière la plus homogène possible. En effet, l'air froid étant plus dense que l'air chaud, s'accumulera au sol alors que l'air chaud aura tendance à remonter vers le plafond. Il faut faire attention à l'agencement à l'intérieur de l'enceinte afin de permettre à l'air de circuler de manière optimale. Il faut également éviter la formation de givre car il diminue la capacité du réfrigérateur et fera varier la température. Dans l'idéal, l'enceinte doit garantir un dégivrage automatique et permanent. [22]

1.2.2.4. Système de secours

Un système opérationnel et validé de secours en cas de dépannage peut éventuellement être mis en place afin de minimiser les pertes. Il permettrait ainsi d'assurer les bonnes conditions de conservation en toutes situations et éventuellement la mise en quarantaine des produits qui ont subi des excursions de température en cas de panne d'enceinte. [29] Ces conditions

de stockage, régulièrement vérifiées, contribuent directement à la sécurité des produits pharmaceutiques et garantissent le respect de la chaîne du froid.

1.2.3. La chaîne du froid

Afin d'être acheminé au patient, le médicament va suivre un certain nombre d'opérations de transports et de manipulations hors des réfrigérateurs et des chambres froides : par exemple le transfert de l'industrie qui produit le médicament vers un site de dispensation comme l'officine, l'hôpital ou un site de distribution comme le grossiste répartiteur. Ces situations font intervenir la notion de chaîne du froid. « On appelle chaîne du froid ou chaîne frigorifique l'ensemble des opérations logistiques et domestiques (transport, manutention, stockage) visant à maintenir un ou plusieurs produits (généralement agro-alimentaire, pharmaceutique) à une température basse pour maintenir leurs qualités. L'intérêt du terme chaîne est de souligner l'importance de la continuité des étapes ; aucun maillon ne doit céder et anéantir l'essentiel de l'effort général déployé, pour aboutir en fin de chaîne à un produit préservé de tout échauffement, donc de rupture de la chaîne du froid. » [30] Lorsqu'un médicament a subi une rupture de chaîne du froid, ces propriétés physico-chimiques, biopharmaceutiques et microbiologiques peuvent être altérées. Dispenser des produits dont la chaîne du froid n'est pas respectée ou rompue engendre des risques.

1.2.4. Risques engendrés

1.2.4.1. Risque sur la santé publique

En cas de rupture de la chaîne du froid, la température va accélérer les phénomènes de dégradation et le médicament peut être rendu inactif et/ou des produits de dégradation toxiques peuvent également apparaître. Si un médicament est inactivé (et/ou dénaturé) en raison d'écarts de températures, il risque de ne pas permettre d'atteindre l'objectif thérapeutique visé. Son administration au malade peut alors, en plus de n'entraîner sur lui aucun effet bénéfique dans le traitement de sa maladie, être la cause d'une dégradation de son état. Au niveau de la recherche clinique, des médicaments altérés risquent de conduire à une mauvaise interprétation des résultats.

1.2.4.2. Risque financier

Les risques de santé évoqués ci-dessus peuvent conduire à des dépenses de santé inutiles. Par exemple lors d'une panne de chambre froide : une partie des produits devra être détruite et engendre donc une perte financière, ou si un produit mal conservé provoque des effets délétères sur le patient et que celui-ci doit faire l'objet de soins supplémentaires ou d'une hospitalisation prolongée.

A l'inverse, le maintien des températures limites peut avoir un coût élevé tandis que multiplier les précautions au-delà de ce qui est nécessaire entraîne des dépenses inutiles.

1.2.5. Les données de stabilité et responsabilité pharmaceutique

La température est facteur de situations à risques. L'ANSM a publié des directives à propos de la conservation des médicaments en cas d'épisodes de grand froid et en cas de vague de chaleur. Si la chaîne du froid a été interrompue (panne d'enceinte climatique ou oubli d'un médicament à l'air libre, problème durant le transport, etc.), l'état du médicament devra être évalué, au cas par cas, en tenant compte de plusieurs critères :

- La durée la plus précise possible de l'incident
- La température maximale atteinte (avec si possible le tracé de la courbe de température des dernières 24-48 h)
- La spécialité concernée
- Les données de stabilité de ce médicament : en effet tous les médicaments ne sont pas à détruire en cas d'incident. Certains médicaments sont encore stables. Ces données sont disponibles auprès du laboratoire commercialisant la molécule.
- Evaluer le rapport bénéfice/risque pour le patient en cas de non dispensation.
- Le délai de réapprovisionnement
- Le coût du produit.

Son utilisation et sa destruction sont de la responsabilité pharmaceutique, car c'est au pharmacien de garantir l'innocuité des médicaments qu'il dispense, et doivent être associées à la notion de risque. Cette décision ne peut être envisagée qu'après une analyse des différents paramètres évoqués ci-dessus. [17]

Connaître les données de stabilité de chaque spécialité du stock des médicaments devant être conservés entre 2 et 8 °C, est donc un aspect important dans la prise de décision d'une

éventuelle dispensation en cas de rupture de chaîne du froid. Ces données de stabilité peuvent être consignées dans un tableau de conduite à tenir en cas de rupture de chaîne du froid. Ce tableau peut recenser : le nom de la spécialité, le principe actif, le nom du laboratoire avec éventuellement le numéro de téléphone à contacter en cas de problème, la stabilité à température ambiante et éventuellement la source des informations communiquées dans ce tableau. [31], [32], [33], [34] Voici un exemple de tableau effectué à l'hôpital de Croix-Rousse à Lyon :

Tableau V. Tableau de conduite à tenir en cas de rupture de chaîne du froid de l'Hôpital de la Croix-Rousse.

Source : N. Charhon, M. Clève, G. Leboucher Service pharmaceutique 02/02/2010

<http://old.adiph.org/frigo.pdf>

Nom commercial	DCI	Laboratoire	Durée de conservation à température > 8°C
Abelcet	Amphotéricine B lipidique	Céphalon 01 49 81 81 81	Ne pas congeler A détruire (l)
Act HIB	vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué	SANOFI PASTEUR MSD, SNC 08 25 82 22 46	Informations non communiquées - analyse au cas par cas (k)
ACTOSOLV	Urokinase	Eumedita info.produit@eumedita.com	Données de stabilité montrant qu'ACTOSOLV est stable pendant au moins 6 mois à 25°C et 60 % d'humidité relative. "Une congélation du produit ou une conservation hors du frigo pendant quelques heures, voire quelques jours ne devrait pas altérer la qualité" (l)
Adriblastine	Doxorubicine	PFIZER 01 58 07 34 40	Le lyophilisat doit être conservé à une température ambiante et à l'abri de la lumière. La solution injectable doit être conservée au frigo et à l'abri de la lumière (l)
Ambisome	Amphotéricine B liposomale	GILHEAD Sciences 01 42 73 70 70	Ne pas conserver à une température < 2°C ou > 25°C - Si dépassement des températures conseillées : ne pas utiliser (k)
Aranesp	Darbepoïétine Alpha	AMGEN 01 40 88 27 00	Exposition entre 8°C et 25°C pendant une période unique maximale de 7 jours --> remettre au frigo et l'utiliser dans les 7 jours Ne pas congeler (l)
Avastin	Bévacizumab	ROCHE 01 46 40 51 90	Pas de données - analyse au cas par cas par le laboratoire (k)
Betafact	Facteur IX	LFB 01 69 82 70 84	Pendant la durée de conservation, le produit peut-être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant 6 mois maximum sans être à nouveau réfrigéré pendant cette période et doit être jeté s'il n'est pas utilisé au bout de ces 6 mois. Ne pas congeler (m)

(l) : confirmation écrite du laboratoire
(m) : AMM
(k) : contact téléphonique avec le laboratoire

Ces instabilités sont la conséquence d'échanges thermiques avec le milieu extérieur. La thermostabilité d'un produit dépend des principes thermodynamiques qui le régissent. En effet, les phénomènes physiques à l'origine des échanges thermiques sont responsables de l'augmentation de la température interne du médicament et sont donc directement impliqués dans l'équilibre physico-chimique, microbiologique et biopharmaceutique des produits conservés entre 2°C et 8°C.

1.3. Principes de thermodynamique

1.3.1. Règles physiques de transmission thermique

La chaleur se transmet par 3 modes : La convection, la conduction et le rayonnement.

1.3.1.1. La conduction thermique

1.3.1.1.1. Définition

« La conduction thermique est un mode de transfert thermique provoqué par une différence de température entre deux régions d'un même milieu, ou entre deux milieux en contact, et se réalisant sans déplacement global de matière (à l'échelle macroscopique) [...]. Elle peut s'interpréter comme la transmission de proche en proche de l'agitation thermique : un atome (ou une molécule) cède une partie de son énergie cinétique à l'atome voisin. La conduction thermique est un transfert thermique spontané d'une région de température élevée vers une région de température plus basse, et est décrite par la loi dite de Fourier : la densité de flux de chaleur est proportionnelle au gradient de température.

$$\vec{\varphi} = -\lambda \overrightarrow{\text{grad}}(T)$$

La constante de proportionnalité λ est nommée conductivité thermique du matériau. Elle est toujours positive. Avec les unités du système international, la conductivité thermique λ s'exprime en $\text{J.m}^{-1}.\text{K}^{-1}.\text{s}^{-1}$, soit des $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$. La densité de flux de chaleur $\vec{\varphi}$ s'exprime en (W.m^{-2}). La température T , en Kelvin. » [35]

Il s'agit de la transmission de la chaleur au sein d'un corps solide, des points les plus chauds vers les points les moins chauds, suite au contact des particules entre elles et sans déplacement apparent de matière. Cette propagation de chaleur par conduction va dépendre essentiellement du matériau impliqué et de sa conductivité thermique λ . [17]

1.3.1.1.2. Exemple

Nous pouvons citer un exemple probant : la transmission de la chaleur à travers la paroi en verre d'une ampoule d'un médicament. La température de la face externe (vers l'extérieur)

est exposée à la température ambiante plus chaude que la face interne de l'ampoule, en contact direct avec le produit plus froid. La chaleur va donc se propager de la face la plus chaude vers la face la moins chaude. [17]

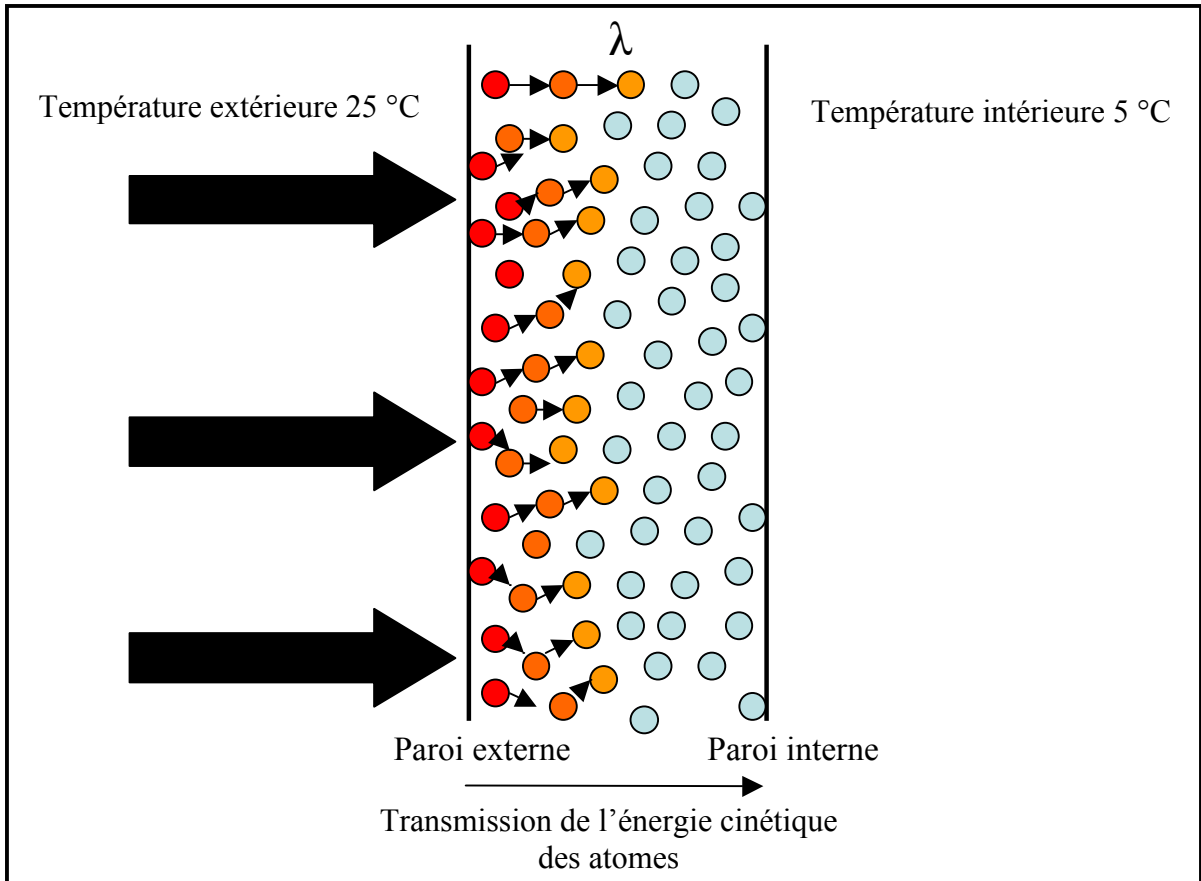


Figure 5 : Schéma explicatif de la conduction thermique à travers une paroi.
Les petites flèches entre les atomes ne symbolisent pas un mouvement mais une transmission d'énergie cinétique.

1.3.1.2. La convection thermique

1.3.1.2.1. Définition

La convection est un mode de transfert de chaleur qui implique un déplacement de matière dans le milieu, par opposition à la conduction thermique. La matière est transportée par au moins un fluide (comme l'air ou l'eau). [36] Ces échanges peuvent se passer entre un fluide et un solide. On distingue la convection libre, également appelée convection naturelle, dans laquelle le mouvement du fluide est dû aux variations de densité et la convection forcée dans

laquelle les mouvements du fluide vont être imposés par une force extérieure comme une pompe ou un ventilateur. [37]

1.3.1.2.2. Exemple

Comme exemple de convection naturelle, nous pouvons citer l'échange de chaleur entre l'air d'un local fermé non ventilé et une caisse placée dans ce local.

Pour la convection forcée, cela peut concerner cette même situation mais en imaginant que le local est mécaniquement ventilé. Les échanges thermiques se feront donc plus rapidement, car l'air sera « forcé » contre les parois de la caisse. [17]

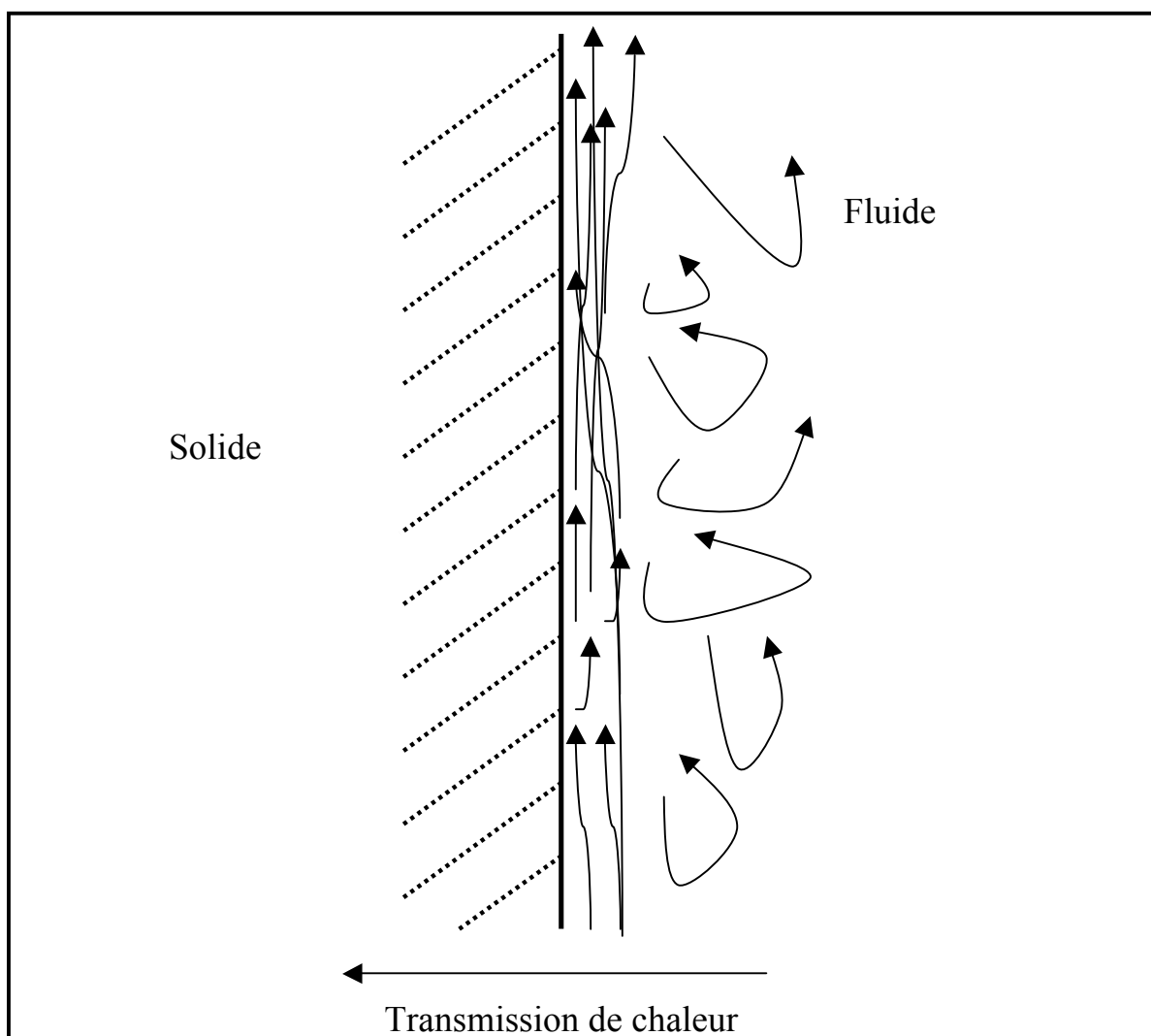


Figure 6 : Schéma explicatif de la convection thermique

Source 37

1.3.1.3. Le rayonnement

1.3.1.3.1. Définition

Il s'agit cette fois-ci d'une transmission de la chaleur d'un corps à un autre corps moins chaud par l'intermédiaire d'ondes électromagnétiques à travers l'espace qui les sépare. [17] Dans ce cas-là, il s'agit d'un transfert énergétique qui ne nécessite pas de milieu matériel pour se réaliser. Le vide où peuvent se propager les ondes électromagnétiques permet les transferts thermiques par rayonnement. [38]

1.3.1.3.2. Exemple

Le soleil transmet la chaleur à la terre via les rayonnements électromagnétiques qu'il émet. [17] Pour un médicament, le rayonnement extérieur est l'une des causes de l'augmentation de la température interne du produit.

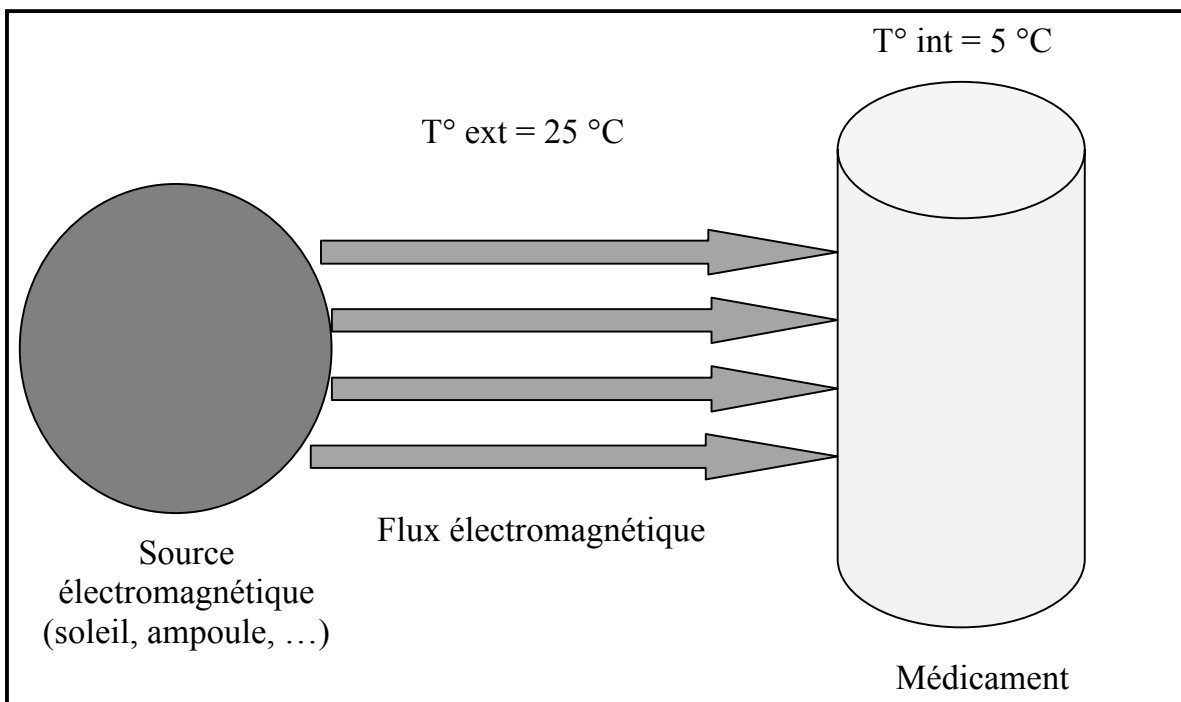


Figure 7 : Schéma explicatif du rayonnement thermique.

1.3.1.4. Récapitulatif

Le schéma général ci-dessous récapitule l'ensemble des trois transferts thermiques à l'origine de l'augmentation de température interne du médicament thermosensible exposé à l'air libre sans dispositif d'apport frigorifique.

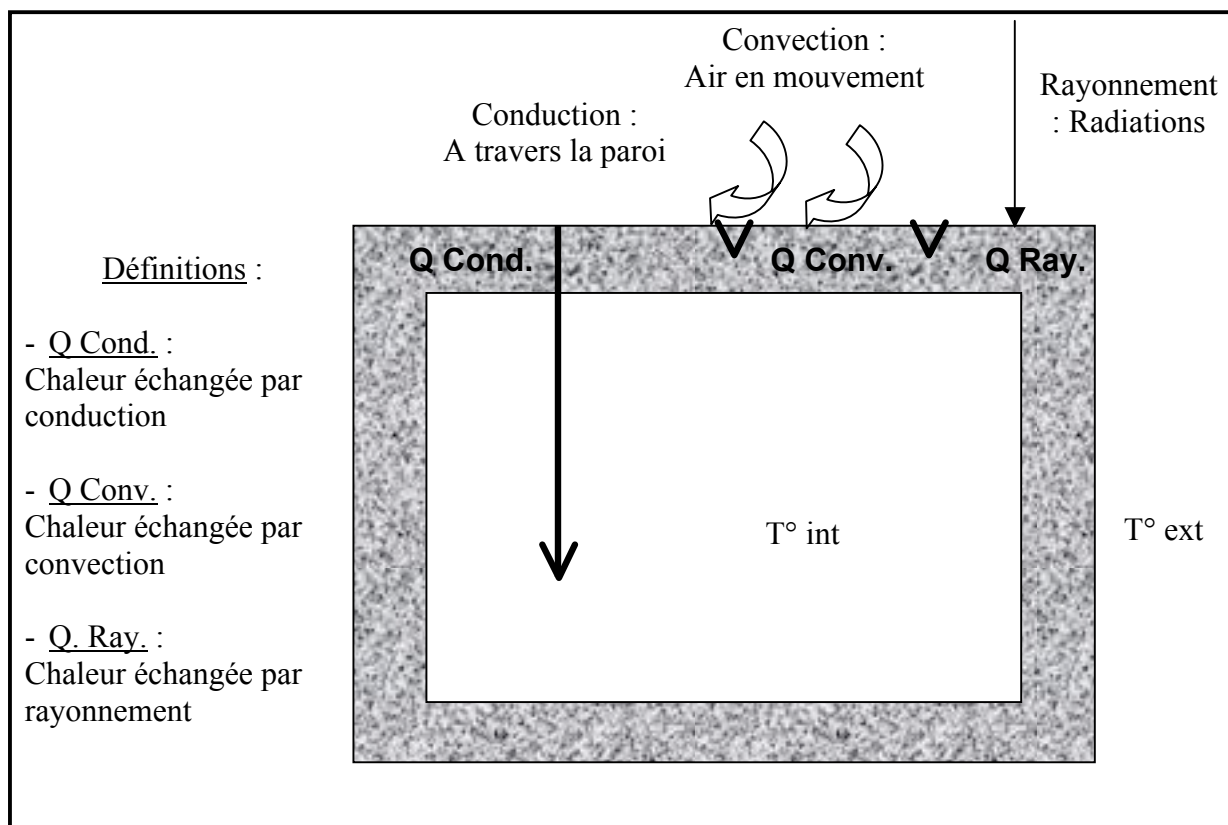


Figure 8 : Schéma montrant les 3 modes de transfert

Source : AFF-SFSTP. Guide pratique : chaîne du froid et médicament. 2008

Ces phénomènes ne sont pas incontournables. Il existe des moyens matériels de palier ces contraintes physiques. Il s'agit de l'isolation thermique. Cette notion est primordiale et doit être parfaitement maîtrisée afin de transporter des produits thermosensibles.

1.3.2. Principes de l'isolation

1.3.2.1. Définition

L'isolation thermique correspond à l'ensemble des opérations mises en œuvre pour limiter au maximum les transferts de chaleur cités ci-dessus : convection, conduction et rayonnement

entre un milieu chaud (milieu extérieur dans le cas de médicaments thermosensibles) et un milieu froid. [39] Différents matériaux peuvent être utilisés pour ce genre de situation.

1.3.2.2. Matériaux

Les matériaux dotés d'une capacité d'isolation thermique sont appelés les isolants. Certains sont simplement isolants thermiques et d'autres sont des super isolants. Ils permettent d'éviter les pertes de chaleur mais également les gains de chaleur dans notre cas.

1.3.2.2.1. Les isolants

Ce sont des matériaux dont la conductivité thermique est faible. [17] Il s'agit d'une grandeur physique caractérisant le comportement des matériaux lors du transfert thermique par conduction. [40]

Ils sont utilisés pour réduire les échanges thermiques entre deux fluides. Le meilleur isolant thermique est le vide. En effet, la transmission d'énergie cinétique entre molécules ou atomes ne peut pas s'effectuer dans le vide. L'air sec et immobile est aussi un bon isolant. Un isolant thermique est un matériau composé de cellules emplies d'air ou de gaz statique. Ces poches sont emprisonnées soit dans un réseau de fibres serrées (laines minérales), soit dans des bulles de matière synthétique (polystyrène, polyuréthane...).

Les gaz sont les corps matériels les plus faiblement conducteurs de chaleur. De ce fait, les isolants sont essentiellement constitués d'une phase gazeuse piégée dans une matrice solide poreuse, fibreuse ou cellulaire et ceci dans le but de rendre impossible les phénomènes de convection. [17]

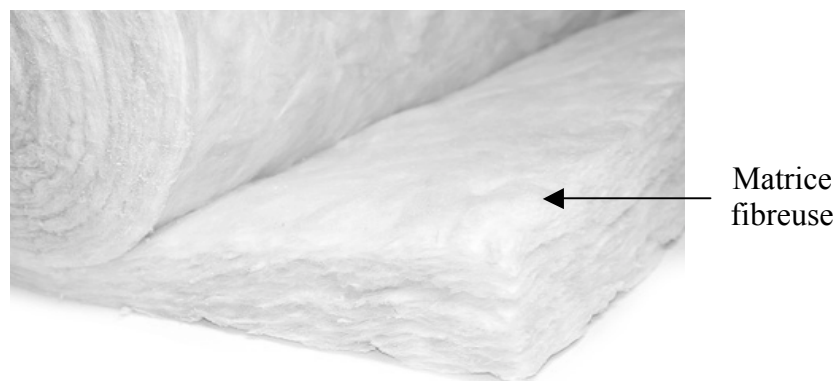


Figure 9 : Un exemple d'isolant du bâtiment : la laine de roche présente un grand nombre de cellules d'air séparées par une matrice fibreuse

Source : Isolation durable. Isolation laine de roche. <http://isolation.durable.com/a-isolation-laine-de-roche>

Les matériaux employés en isolation doivent répondre à plusieurs critères :

- Avoir une faible conductivité thermique (inférieure à 0,065 W/m.K)
- Etre non hygroscopiques, car l'eau est un milieu plus dense que l'air et permet donc les échanges de chaleur par convection
- Disposer d'un pouvoir de réverbération important afin de limiter les phénomènes de rayonnement thermique.

Voici les principaux matériaux isolants utilisés dans la conception des emballages isothermes pour le transport et le stockage des produits thermosensibles :

- La mousse de polyuréthane (mousse de PU)
- La mousse de polystyrène expansé extrudé aluminisé
- Les panneaux rigides de polyuréthane
- Le polystyrène expansé
- La mousse de polyéthylène expansé extrudé

1.3.2.2.2. Les super isolants

Les super isolants sont des matériaux possédant un meilleur pouvoir isolant que l'air immobile. Ces nouveaux matériaux issus de la nanotechnologie permettent d'atteindre des coefficients de conductivité 4 à 5 fois inférieurs à ceux des isolants utilisés dans la vie courante. [17] Des nouvelles techniques à base de silice (aérogels de silice sous forme divisée ou monolithique, dont la conductivité thermique peut atteindre des valeurs extrêmement faibles : inférieures à 0,015 W/m.K, à pression atmosphérique et température ambiante) [41], de polyuréthane léger ou de polystyrène sont en cours de test. [17]

Des grandeurs physiques sont utilisées afin de quantifier cette isolation comme le coefficient de conductivité thermique, le coefficient de résistivité et le coefficient de transfert thermique.

1.3.2.3. Le coefficient de conductivité thermique

Il est symbolisé par la lettre grecque λ et correspond à la quantité de chaleur transférée par unité de surface et par unité de temps sous un gradient de température de 1 degré par mètre. Il s'exprime en W/m.K. (watts par mètres par kelvin). Le watt est l'unité de puissance, le mètre l'unité de longueur et le kelvin est l'unité de température. [42]

La valeur de λ dépend de paramètres physiques en fonction de la nature du matériau comme la porosité, la masse volumique, mais aussi de paramètres extérieurs comme la pression, l'humidité et la température. Plus le coefficient λ d'un matériau est petit, plus ce matériau est isolant. [17]

Tableau VI. Tableau des coefficients de conductivité thermique des principaux isolants thermiques.
Source [17]

Matériau	Masse volumique sèche (ρ) kg/m ³	λ (W/m.K)
Polystyrène expansé	9 à 35 selon la classe	0.037 à 0.044
Polystyrène extrudé	28 à 40	0.029 à 0.035
Mousse à base de polychlorure de vinyle	25 à 48	0.031 à 0.034
Mousse rigide à base de polyuréthane (cellule fermée)	30 à 60	0.020 à 0.026
Mousse rigide à base de polyuréthane (cellule ouverte)	10 à 40	0.029 à 0.035
Mousse formo-phénolique	30 à 100	0.037 à 0.044

Le coefficient λ est un élément important à prendre en compte dans le choix d'une isolation thermique, mais il est insuffisant pour la détermination de la performance d'isolation du contenant.

1.3.2.4. Le coefficient de résistivité R et le coefficient de transmission de chaleur U

1.3.2.4.1. Définition de R

Dans la pratique, le coefficient de conductivité ne suffit pas à indiquer la qualité isolante d'un dispositif isotherme ou d'une paroi car elle est rarement constituée que d'un seul matériau (homogène). Pour rendre compte de l'isolation thermique, il est nécessaire de connaître la résistance aux flux de chaleur représentée par R également appelée résistance thermique ou résistivité. Dans le calcul de R, on tient compte des épaisseurs des différents matériaux d'une paroi. Elle est exprimée en $\text{m}^2 \cdot \text{K} / \text{W}$ et plus la résistance thermique R est grande, plus le matériau est isolant.

Il est égal à $1 / U$

1.3.2.4.2. Définition de U

Les transferts thermiques à travers une paroi par conduction, convection et rayonnement s'expriment par le coefficient U. Le coefficient global de transfert thermique (ou de transfert de chaleur) U représente le flux de chaleur qui traverse 1 m^2 de paroi pour une différence de température de 1 degré entre l'intérieur et l'extérieur du local. U s'exprime en $\text{W} / \text{m}^2 \cdot \text{K}$.

Plus le coefficient U est petit, plus les pertes thermiques sont faibles et meilleure est l'isolation thermique de la paroi. [14], [43]

Ces paramètres sont particulièrement importants dans la qualification et la validation d'un équipement d'apport frigorifique comme les camions réfrigérés afin d'optimiser au maximum la consommation d'énergie et de respecter les conditions de conservation.

2. Les produits thermosensibles à l'hôpital

Dans cette partie, nous aborderons le thème du circuit du médicament : du fabricant jusqu'à l'hôpital en mentionnant les différentes étapes, de la matière première au produit fini jusqu'à la délivrance au patient en établissement de santé. Afin de pouvoir optimiser au maximum la chaîne du froid, il est nécessaire de connaître la chaîne logistique précise du médicament et ceci dans le but de réduire les risques d'excursion de température. La solution pour respecter la chaîne du froid est déterminée en fonction du circuit logistique et de ses segments (températures/durées). [17] Nous verrons également quels sont les facteurs intrinsèques et extrinsèques responsables de l'élévation de température interne des médicaments lors de leur acheminement jusqu'aux patients.

2.1. Circuit général du médicament

2.1.1. Dans l'industrie

Actuellement, les opérations logistiques dans l'industrie pharmaceutique se complexifient : « Le modèle économique de l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation. Sa propension à externaliser, notamment, met en appétit les plus grands acteurs de la logistique. » Ces changements sont dûs principalement à la concurrence des génériques et des remboursements qui obligent les industries pharmaceutiques à baisser leurs prix et donc entraînent une diminution de leurs marges, ce qui pousse une optimisation de la chaîne logistique. « De fait, les chaînes logistiques du médicament sont longues, complexes et ne lésinent pas toujours sur les moyens. Les flux de produits sont mondialisés en amont de la production puis à la sortie des usines jusqu'aux entrepôts nationaux. Au niveau de la distribution, ils sont ensuite morcelés par pays ». [44]

Avec cette chaîne logistique qui se complique et l'émergence de nouveaux produits issus des biotechnologies instables à température ambiante, le circuit du médicament sous température dirigée devient compliqué.

Pour simplifier, le schéma général de production d'un médicament dans l'industrie est constitué des étapes suivantes : la fabrication, le conditionnement, le stockage et le transport/livraison/distribution. [45]

Voici un schéma général des flux de matières dans l'industrie pharmaceutique :

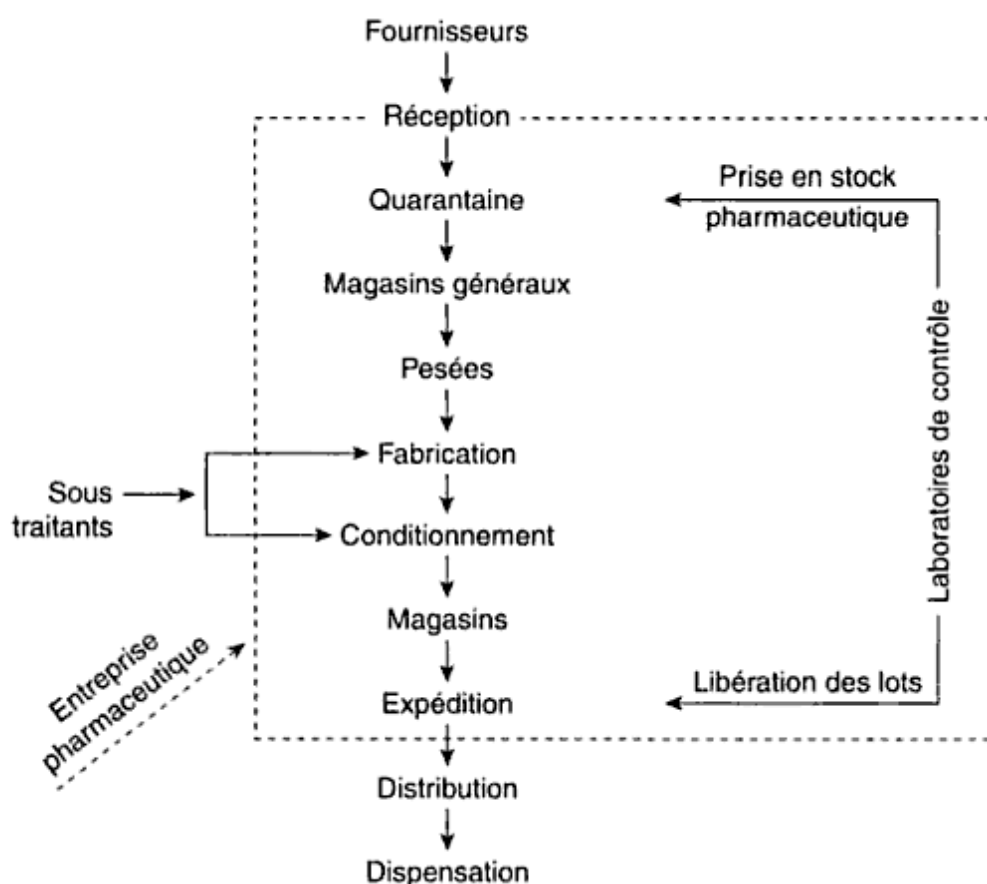


Figure 10 : Flux de matière dans une entreprise pharmaceutique

Adaptée d'après la source [46]

2.1.1.1. La pesée et la fabrication

La fabrication du médicament correspond à sa mise en forme pharmaceutique, c'est-à-dire à l'obtention du produit fini : excipient(s) - principe(s) actif(s). Ces composants sont des matières premières et peuvent provenir d'un autre fabricant (situé ou non dans le même pays). Les matières premières concernent également les articles de conditionnement. A réception de celles-ci l'industrie effectue un contrôle de conformité, puis libère les lots afin qu'ils soient acheminés vers les ateliers de production. Mais avant la fabrication en elle-même, une étape de pesée des matières premières s'effectue dans une salle de pesée séparée des ateliers de fabrication. Cette étape permet de sélectionner une quantité bien définie de principes actifs et d'excipients, définie dans le dossier d'AMM.

Les lots pesés de matières premières sont alors acheminés vers les ateliers de fabrication. La fabrication se déroule selon le protocole défini par l'AMM (c'est-à-dire suivre la

« recette ». [46] Les locaux de production doivent être conçus afin que leur éclairage, la température, l'hygrométrie et la ventilation n'affectent pas la fabrication ou le stockage des médicaments. [47] Dans le cas de principes actifs thermosensibles, les locaux doivent être conçus et qualifiés dans l'optique de garantir la qualité du produit fini (une température appropriée).

2.1.1.2. Le conditionnement

Une fois la fabrication terminée, le produit vrac obtenu (produit fini sans son conditionnement) est envoyé vers l'atelier de conditionnement. Le conditionnement comprend l'emballage primaire directement en contact du médicament comme les ampoules, flacons, bandes alvéolées, tubes, sachets, blisters, et concerne également les emballages secondaires ou extérieurs qui ne sont pas directement au contact du produit fini : étiquettes, étuis, notices, etc. Cette étape est délicate car les produits finis peuvent se retrouver à l'air libre et donc exposés à l'environnement : humidité, température, etc. C'est pour cela que ces locaux sont également adaptés pour garantir la qualité des médicaments.

Le conditionnement est une succession d'opérations effectuées par des machines placées en ligne et les transferts se font automatiquement.

Pour certaines formes pharmaceutiques, le début ou la totalité du conditionnement est effectué à la suite directe de la fabrication. Exemple pour les formes liquides : la répartition dans les emballages primaires se fait dans une ligne entièrement automatisée.

Les étapes de conditionnement et de fabrication peuvent être sous-traitées, c'est-à-dire exécutées par un organisme indépendant du laboratoire titulaire de l'AMM. Cette organisation impose de nouveaux maillons à la chaîne logistique.

2.1.1.3. Stockage/transport/distribution

Les médicaments terminés et conditionnés sont stockés dans un magasin (ou entrepôt) en attendant d'être expédiés. Ils sont stockés en attendant les analyses du laboratoire de contrôle et l'aval du pharmacien responsable pour la libération des lots. Ces zones de stockage comportent des séparations de manière à protéger les produits à conditions particulières de conservation. [46] Une fois l'accord obtenu, les palettes de produits finis sont expédiées vers :

- les officines directement
- les hôpitaux et cliniques
- les dépositaires mandatés par les industries sont chargés de stocker les médicaments (les dépositaires ne sont pas propriétaires de leur stock). Ils livrent également officines, hôpitaux et grossistes.
- les grossistes-répartiteurs sont propriétaires de leurs stocks et sont donc les nouveaux responsables de la qualité des médicaments qu'ils distribuent. Ils alimentent également les officines et les hôpitaux. [44], [48]

Le transport des produits entre sites de production et pharmacies d'officine / hôpitaux peut être varié. Tout dépend de leur localisation :

- au niveau de la production : il s'agit de moyens de transport assez lourds comme les camions, bateaux, avions, trains. En effet, les expéditions se font à l'international.
- au niveau des intermédiaires de distribution (dépositaires, grossistes), des camions et utilitaires légers sont réquisitionnés.

Voici schématiquement la chaîne logistique du médicament dans l'industrie :

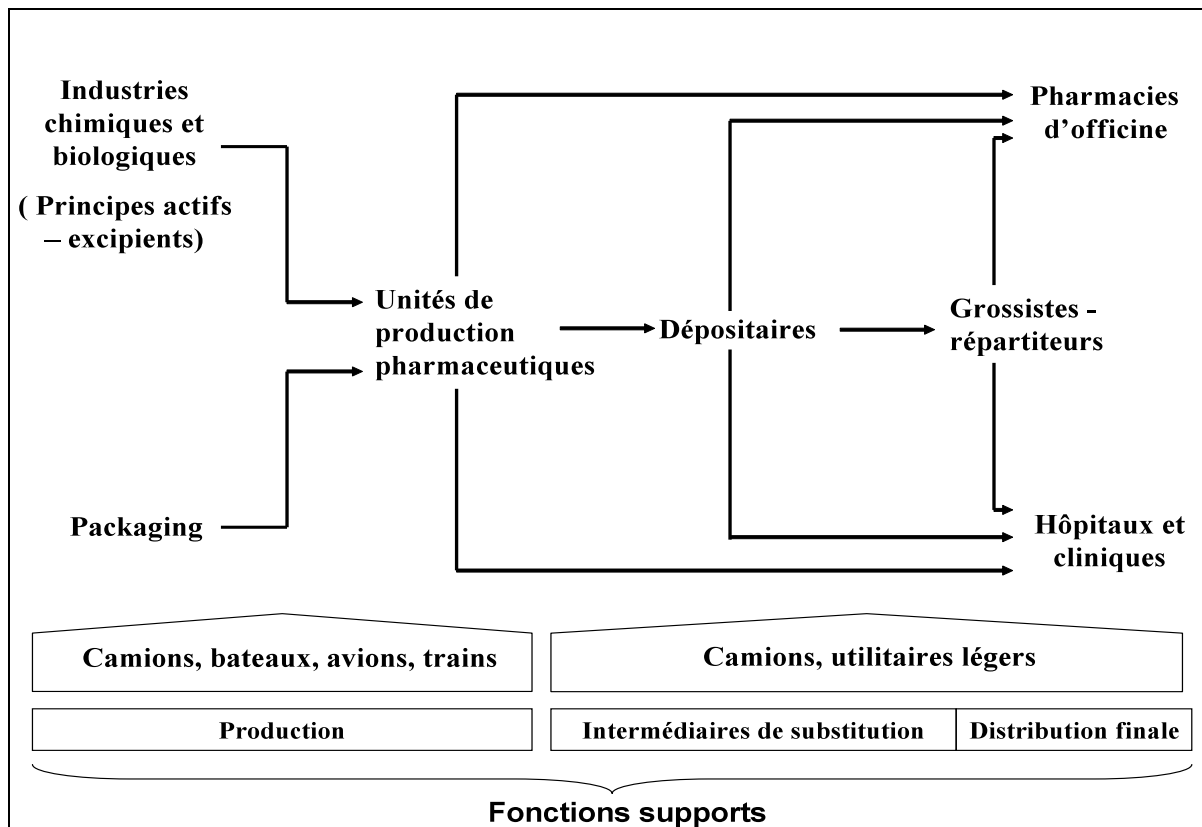


Figure 11 : La logistique du médicament

Source [44]

2.1.1.4. Maillons de la chaîne du froid

Chaque étape logistique vue précédemment peut altérer la qualité du produit si les conditions de conservation ne sont pas respectées. Le schéma ci-dessous présente un circuit type des flux de matières dans l'industrie pharmaceutique. Les phénomènes de transferts sont des étapes critiques dans la bonne gestion de la chaîne du froid car une maîtrise parfaite de la température est difficilement atteignable.

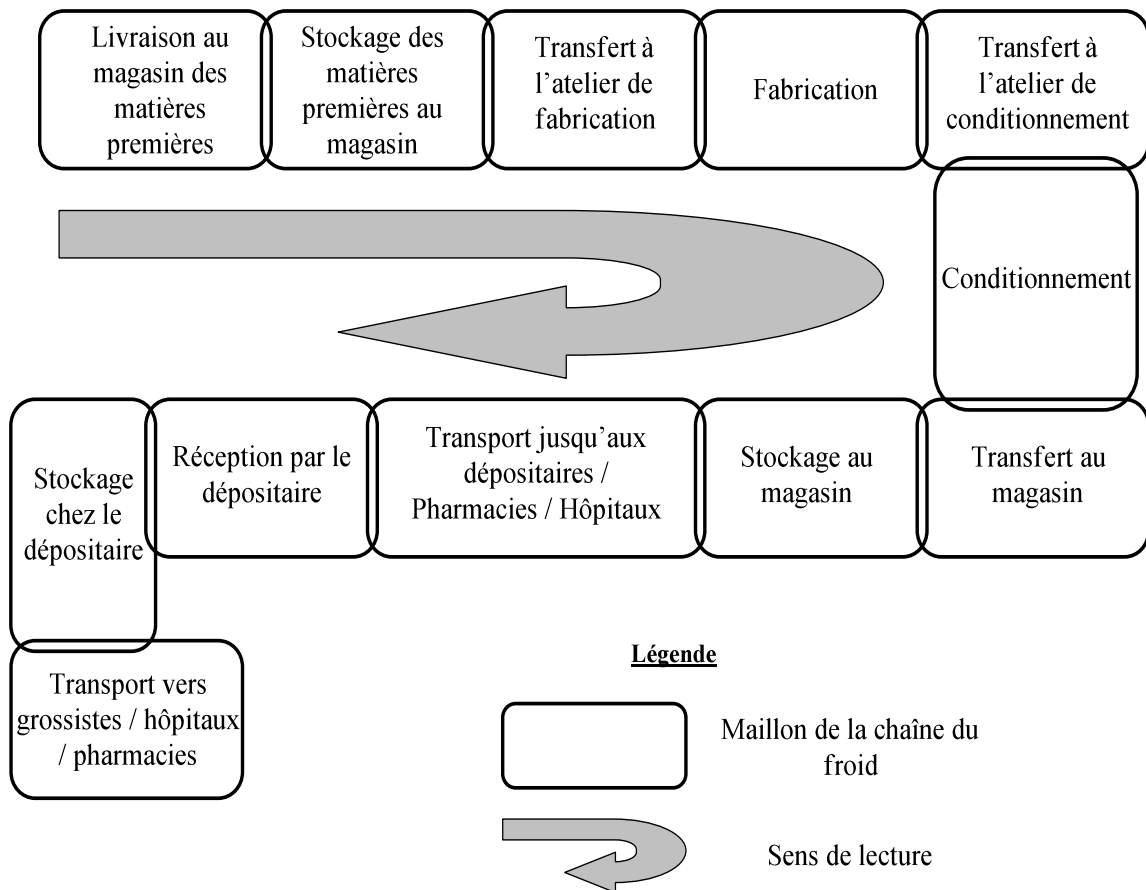


Figure 12 : Maillons de la chaîne du froid en industrie pharmaceutique
Inspiré de la source [46]

2.1.2. A l'hôpital

A l'hôpital, le médicament est soumis à deux types de circuits différents mais interconnectés. Le premier est le circuit clinique et correspond à la prise en charge médicamenteuse du patient. Les trois mots d'ordre de ce circuit sont la prescription, la dispensation et l'administration. Le deuxième circuit est le circuit logistique et traite de

l'achat du médicament jusqu'à l'administration au patient en passant par le stockage à la pharmacie et la délivrance aux unités de soins. C'est ce circuit qui sera impliqué dans la gestion de la chaîne du froid. [49]

Le circuit logistique du médicament est en réalité une chaîne linéaire qui mène les médicaments, produits et autres prestations, du fournisseur (industrie pharmaceutique ou grossiste) à l'utilisateur final, c'est-à-dire le patient.

2.1.2.1. Le fournisseur

Il délivre la commande passée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement de soins ou par la pharmacie centrale ou logipôle du groupement hospitalier.

2.1.2.2. La PUI

Elle réceptionne la commande, contrôle son contenu par rapport aux bons de livraison et vérifie également l'état du conditionnement. La PUI gère son stock interne de médicaments. [50]

2.1.2.3. La pharmacie centrale

Ce système n'est pas en place dans tous les hôpitaux. Cette pharmacie dite centrale permet de regrouper les achats de médicaments de tous les hôpitaux d'un secteur géographique défini afin de minimiser les coûts. Les acheteurs commandent des volumes importants qui leur permettent d'obtenir des réductions de prix. [51] A Lyon ce système est effectif et permet de regrouper les achats de médicaments de tous les groupements des HCL. Cette pharmacie centrale est ensuite chargée d'approvisionner la PUI en médicaments, ce qui complexifie la chaîne logistique et augmente les risques d'écarts au niveau de la chaîne du froid. Le transport vers la PUI s'effectue dans des camions de transports classiques.

2.1.2.4. L'approvisionnement des services

Cette étape peut se dérouler de deux manières différentes : soit suivant une distribution globale de la PUI vers les services, soit suivant une dispensation nominative.

En distribution globale (ou « renouvellement de dotations ») la PUI prépare les médicaments et les achemine vers les services concernés.

En dispensation nominative, les pharmaciens et les préparateurs de la PUI jouent pleinement leur rôle pharmaceutique car il y a une réelle analyse de la prescription. Ils la valident et préparent les médicaments avant de les acheminer. La dispensation par la PUI peut se faire selon deux modalités : la dispensation nominative reglobalisée (à partir du cumul d'ordonnances) ou la dispensation nominative (définie pour un patient donné).

2.1.2.5. La phase de transport de la PUI vers les services

Elle concerne l'acheminement des produits vers les services de soins pour pouvoir être administrés aux patients.

Dans le cas d'une distribution globale, le transport se fait en conditionnement brut déstocké de la PUI. Les produits peuvent être placés dans des bacs de transports destinés aux services. Dans le cas d'une dispensation, la préparation de la livraison se fait sous la responsabilité du personnel de la PUI et nécessite dans le cas d'une dispensation nominative, que le médicament soit reconditionné sous emballage thermoformé ou autre. Dans le cas de la dispensation reglobalisée le médicament est surconditionné de l'armoire à pharmacie du service vers une armoire à tiroirs journaliers nominatifs. [50]

2.1.2.6. L'administration du médicament

C'est l'étape ultime du circuit. Elle est du domaine réservé à l'infirmière qui participe à l'éducation thérapeutique du patient et aide à la prise des médicaments. [50]

2.1.2.7. Maillons de la chaîne du froid

Voici un circuit logistique général du médicament à l'hôpital. Il illustre les deux types de chaînes possibles : avec ou sans centrale d'achat.

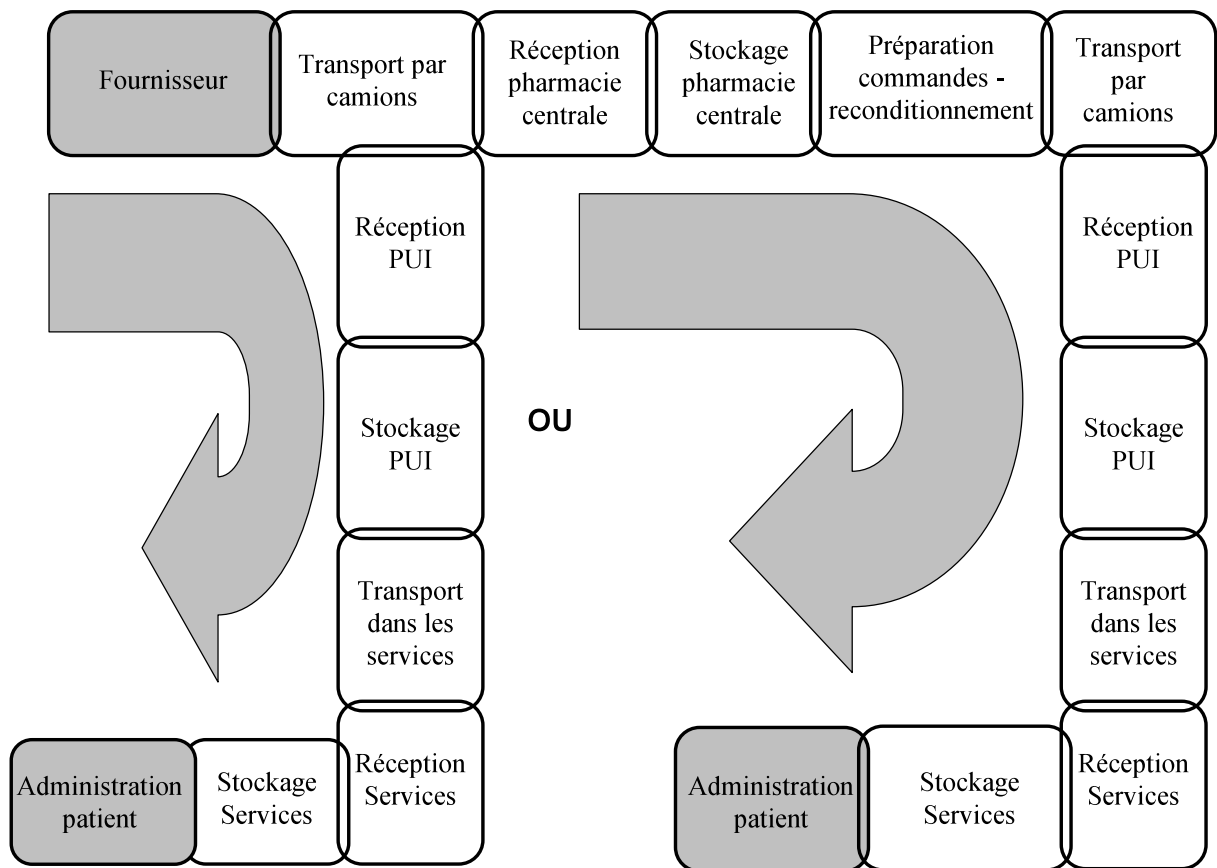


Figure 13 : Maillons de la chaîne du froid en établissement de santé

Sur ce schéma, on remarque bien que le circuit est plus complexe dans le cas d'une centrale d'achat chargée de regrouper les commandes des médicaments. Dans le cas des produits thermosensibles, on multiplie donc les risques de rupture de chaîne du froid. La température de chaque étape logistique doit être en théorie contrôlée et maîtrisée. Ce circuit est réalisé grâce à la mobilisation de plusieurs acteurs de la santé. Et parce que ce circuit dépend de facteurs humains, il comporte des risques d'erreur importants. [49]

2.1.2.8. Cas particuliers

2.1.2.8.1. Les retours

Ce que l'on appelle « retours » sont les médicaments stockés dans les services de soins et qui ne sont pas utilisés soit en raison d'une erreur de livraison soit par ce que les produits ne sont pas utilisés depuis un certain temps. Ils sont donc renvoyés à la PUI par le chemin

inverse du transport classique. [52] Le circuit est donc inversé et peut concerner des médicaments de la chaîne du froid.

2.1.2.8.2. La rétrocession

La rétrocession hospitalière consiste en la vente au public de médicaments par les établissements de santé. Les patients sont dans ce cas là ambulatoires et peuvent venir récupérer eux-mêmes leur traitement. [53] Dans certains cas, le bâtiment de rétrocession est séparé du bâtiment de la PUI (à Lyon par exemple) et dans ce cas là, le local de rétrocession est livré en médicaments par la PUI et doit alors effectuer un stockage. Au niveau de la chaîne du froid, des maillons sont donc rajoutés : réception et stockage à la rétrocession-dispensation aux patients.

2.2. Anomalies dans le circuit des médicaments thermosensibles à l'hôpital

A l'hôpital, plusieurs types de problèmes peuvent se présenter au niveau de la logistique des produits conservés entre +2°C et +8°C. Une étude a été réalisée dans le cadre d'un mémoire de l'école nationale de santé publique de Rennes par N. Payen en 2005 afin de recenser les anomalies les plus rencontrées à l'hôpital. Elles se situaient au niveau de la réception, du stockage dans la PUI et dans les services, de la dispensation aux services de soins et des retours à la pharmacie. [54] Ces problèmes de gestion de la chaîne du froid, recensés dans cette étude, sont assez représentatifs des anomalies rencontrées sur d'autres sites hospitaliers. Voici la synthèse de ce rapport.

2.2.1. Réception

2.2.1.1. Anomalie de réception par manque de formation du personnel

Un incident a été relevé au niveau de la réception d'un produit thermosensible onéreux. En effet, le médicament a été déposé en zone de stockage le jour même de la livraison à la PUI. Cependant, la personne en charge de la réception et du rangement, nouvellement arrivée, n'avait pas été suffisamment sensibilisée au problème de chaîne du froid et de ce fait, le produit a été laissé à l'abandon pendant 24 h et retrouvé par le pharmacien gérant lors d'une garde le lendemain. Heureusement, l'indicateur temps-température indiquait que le produit était encore consommable et n'a donc pas été jeté. Une procédure écrite était pourtant existante. La formation du personnel au problème de la chaîne du froid est importante et permet d'éviter des gâchis financiers. [54]

2.2.1.2. Anomalie de réception à la pharmacie centrale

Un deuxième problème a été soulevé au niveau de la PUI centrale chargée d'approvisionner les autres PUI du site. Ce transport pouvant durer 45 minutes, ne propose pas de dispositifs permettant de maintenir une température de conservation optimale pour les médicaments thermosensibles. Ils sont simplement stockés dans des caisses métalliques. La température des produits dépend donc exclusivement de la température extérieure, qui n'est pas maîtrisée. [54]

2.2.2. Stockage

2.2.2.1. Anomalie dans le rangement des médicaments

Des médicaments normalement conservés à température ambiante ont été retrouvés dans les réfrigérateurs de la PUI par souci de cohérence dans le rangement. Le personnel doit être informé des conditions de conservation des produits car une température basse peut avoir des effets néfastes sur un médicament, surtout si elle favorise une congélation. [54]

2.2.2.2. Anomalie concernant le matériel de stockage

Des anomalies ont été constatées au niveau :

- de la température délivrée par le réfrigérateur de la PUI. La température était supérieure à 8°C. Le cas inverse a également été recensé : une température inférieure à 0°C. Les conditions optimales de conservation ne sont donc pas respectées. Il est à noter que le réfrigérateur provenait des cuisines. Il est important que la PUI s'équipe de matériel adéquat avec des procédures adaptées pour le réglage de la température du réfrigérateur, la conduite à tenir en cas de dépassement, etc.
- du fonctionnement de la chambre froide qui tombe régulièrement en panne. Dans ce cas là, un enregistreur et une alarme sont indiqués. Il peut arriver que l'ensemble du stock soit détruit et conduise à des pertes financières importantes.
- du fonctionnement de l'alarme de la PUI qui ne se déclenche que quand la température dépasse 8°C mais pas en dessous de 2°C.
- des aliments ont été retrouvés dans le réfrigérateur de la PUI. Ce n'est pas une pratique garantissant des bonnes conditions de conservation. [54]

2.2.3. Dispensation aux services

La PUI prépare la livraison de médicaments pour des unités de soins situées dans des bâtiments différents de ceux de la PUI. Les produits sont protégés par des pochettes isothermes avec accumulateurs de froid eux-mêmes stockés dans des chariots fermés. Ces chariots sont pris en charge par des camionnettes présentes sur le site afin d'assurer le transfert. Cependant ces chariots sont disposés devant la pharmacie à midi en plein soleil,

pendant la pause déjeuner du personnel sans savoir à quelle heure le colis sera pris en charge. Ici il y a un risque de montée de température, car les dispositifs isothermes ne sont pas inépuisables et dépendent de la température extérieure.

Dans un autre cas mais dans le même ordre d'idée, les chariots de médicaments sont montés dans les unités de soins grâce au monte-charge avant le déjeuner et ils ne sont parfois pris en charge par les services qu'à partir de 14 h. Ici également, il y a un risque de rupture des conditions de conservation. [54]

2.2.4. Stockage dans les services

2.2.4.1. Anomalie au niveau du matériel

Dans les services, des cas de débranchement du réfrigérateur ont été relevés et notamment pendant les week-ends, ce qui a provoqué une rupture de chaîne du froid.

Une modification du réglage du thermostat a été provoquée par une charge trop importante du réfrigérateur et a causé une congélation de l'ensemble du contenu. [54]

2.2.4.2. Erreurs humaines

Un anesthésiste a réinjecté une seconde dose d'un médicament après s'être rendu compte que la première dose n'était pas efficace, sûrement dû à une perte d'efficacité du fait de son stockage dans le chariot d'anesthésie en dehors des conditions de conservation préconisées par l'AMM.

Aucune réunion concernant la chaîne du froid n'a lieu dans les services.

Suite à l'oubli d'un médicament sur un radiateur afin de le faire revenir plus vite à température ambiante avant son administration, une boîte de plusieurs flacons de médicaments a été retournée à la pharmacie.

Certains réfrigérateurs ne bénéficient pas de contrôles réguliers avec relevé de températures. L'un des réfrigérateurs contient une grosse couche de givre et comporte 2 thermomètres qui ne sont pas placés au même niveau du réfrigérateur : l'un indique 4°C et l'autre -17°C. Dans ce cas la température n'est pas du tout maîtrisée par les personnels du service. [54]

2.2.5. Anomalies dans les retours à la pharmacie

Après une erreur de livraison, le service a retourné la commande d'un médicament thermosensible à la pharmacie par le circuit courrier sans dispositif de maintien de froid. Le produit a été réceptionné 48 heures plus tard par la pharmacie. Il n'existe pas de procédure concernant le retour des médicaments non utilisés. [54]

Cependant ces risques peuvent être gérés et maîtrisés. Mais avant de mettre en place des actions correctives, il est important de se rendre compte des facteurs responsables de l'augmentation de la température des médicaments et qu'il faudra prendre en compte lors du choix d'une solution de stockage ou de transport.

2.3. Facteurs à prendre en compte concernant la température des médicaments

2.3.1. La température extérieure

La température extérieure est évidemment le facteur majeur influençant la température interne des médicaments. Elle peut soit l'augmenter, soit la diminuer. Ce facteur est maîtrisable dans certains cas et dans d'autres non. Il est nécessaire de la prévoir avant d'en parer les effets.

2.3.1.1. Intérêt de la connaissance de la température extérieure pour le stockage

Afin de pouvoir diffuser une température maîtrisée dans une zone définie, l'utilisation d'un groupe frigorifique est indispensable. Ce groupe frigorifique est un moyen mécanique de production de froid, nécessitant une source d'énergie extérieure. Les groupes frigorifiques sont utilisés pour maintenir une température dans les chambres froides, les entrepôts, les réfrigérateurs, les congélateurs, les camions, etc.

Ce dispositif d'apport de froid va être conçu (taille, volume, ...) en fonction de la température désirée à l'intérieur de l'enceinte, des conditions extérieures (température) et de la capacité d'isolation des parois de l'enceinte. Il doit également être dimensionné selon la température extérieure la plus haute qui peut être rencontrée par le groupe frigorifique.

2.3.1.2. Intérêt de la connaissance de la température extérieure pour le transport

La connaissance des conditions climatiques pendant le transport et à destination est essentielle car le dispositif d'apport de froid utilisé pour maintenir la température autour des produits est dimensionné pour des températures extérieures précises. Les lieux d'entreposage (camion bâché, isotherme, réfrigérant, frigorifique, dépôt extérieur) conditionnent le choix des matériaux d'isolation. Les différents lieux d'entreposage sont à des températures différentes, il faut prendre en compte les différentiels de température. Par exemple lors du transport par avion, la cargaison va subir une multitude d'étapes logistiques qui vont être exposées à des températures très différentes.

Le circuit logistique est constitué de plusieurs étapes également appelées segments. Chaque segment correspond à un milieu et une température. On distingue les milieux maîtrisés ou

maîtrisables et les milieux non maîtrisables. La température d'un milieu maîtrisé ou maîtrisable est relativement contrôlée ou contrôlable et ne suit pas directement les variations aléatoires du climat extérieur. Il s'agit notamment des camions climatisés, frigorifiques ou chauffés, soute d'un avion,...

La température d'un milieu non maîtrisé et non maîtrisable suit directement les variations aléatoires de la température extérieure. Exemples : tarmac d'un aéroport, quai ou zone de livraison ou de transfert, etc.[17]

2.3.2. Les principes de thermodynamique

Ils sont détaillés dans la partie 1.3 de ce travail : la conduction et la convection thermique ainsi que le rayonnement. Ils sont responsables de la transmission de la chaleur à travers la paroi des médicaments.

2.3.3. Le temps

La connaissance de la période pendant laquelle le produit est exposé à une température donnée est importante. En effet plus le produit est soumis à un environnement extérieur, plus sa température interne va se rapprocher de la température extérieure : les principes de thermodynamiques dépendent effectivement du temps. Par exemple l'unité du coefficient de conductivité thermique λ est le $W.m^{-1}.K^{-1}$: le Watt correspondant à des Joules par secondes. Dans le cadre du transport de médicaments thermosensibles, pour rendre le circuit logistique plus maîtrisable, il est recommandé de réduire le nombre de segments non contrôlables et/ou la durée d'exposition des produits dans un milieu non maîtrisé. [17]

Il faut prendre en compte tous les paramètres qui influencent la durée d'exposition du produit en dehors d'une température contrôlée, en évitant par exemple, dans le cas de transports de grande envergure (camion, bateaux, avions), les départs ou arrivées le week-end ou en période de congés locaux. En règle générale, le transport le plus rapide est toujours privilégié. [55]

2.3.4. L'inertie thermique

L'inertie thermique peut se définir comme étant « l'aptitude du produit à absorber ou restituer une quantité de chaleur en fonction d'un changement de températures extérieures ». [17] Elle est directement proportionnelle à la masse du produit et à son poids en eau. Plus la masse du produit est faible, plus le réchauffement sera rapide. De même, plus la teneur en eau du produit est faible, plus le réchauffement est rapide. Pour de petits volumes, la remontée en température est extrêmement rapide. Un échantillon de 2 ml passe de -80°C à environ 0°C en 30 minutes s'il est placé à 25°C. [55]

Lorsqu'un matériau se trouve à l'équilibre thermique, cela signifie que sa température est fixe et que les échanges de chaleur qu'il a avec son environnement sont équilibrés. L'inertie thermique de ce matériau représente la résistance au changement de sa température lorsqu'une perturbation extérieure intervient sur cet équilibre thermique. Si la perturbation l'amène vers une nouvelle température d'équilibre, l'inertie thermique est mise en évidence par la "lenteur" avec laquelle ce nouveau point d'équilibre est atteint.

- Si le matériau est très inerte, il atteindra cet équilibre au bout d'un temps long.
- Si le matériau est peu inerte, il atteindra cet équilibre au bout d'un temps plus court.

Le temps pour atteindre le point d'équilibre dépend de l'inertie thermique du matériau mais aussi de l'écart entre les deux températures d'équilibre. Globalement, plus les matériaux sont denses et plus ils sont inertes, c'est la raison pour laquelle on parle aussi de masse thermique. [56] En général, plus le produit est lourd et plus il a d'inertie. Cette inertie sera également d'autant plus grande que la capacité thermique massique du produit est élevée et que la diffusivité faible. La capacité thermique massique représente la quantité de chaleur qu'absorbe ou cède 1 kg de produit soumis à un réchauffement ou un refroidissement d'un degré Celsius ou Kelvin. La diffusivité thermique est une propriété qui traduit la vitesse de propagation de la chaleur dans le produit. Elle s'exprime en m²/s.

Pour une masse m de produit dont la température varie de T_{initiale} à T_{finale} , la quantité d'énergie thermique (ou quantité de chaleur) Q échangée est donnée par

$$Q = m \times c \times (T_{\text{finale}} - T_{\text{initiale}})$$

où Q est positif si la masse m s'échauffe, Q est négatif si la masse m se refroidit. Q est exprimé en joule (J), m est la masse de produit en kilogramme (kg), T est en kelvin (K), c , la capacité thermique massique (ou chaleur massique) en J/kg.K.

La quantité de chaleur emmagasinée dépend donc de la masse du produit mais les caractéristiques thermiques des produits pharmaceutiques sont très différentes ; il ne faut pas compter sur l'inertie thermique d'un produit pour garantir son maintien à la température requise.

Lorsque l'on doit garantir la plage de températures requise pour l'ensemble du produit, si la température de surface du produit sort des seuils acceptés (avant toute propagation) on considère que la chaîne du froid n'est pas respectée (le cas le plus défavorable). [17]

La chaîne du froid permet donc de garantir des conditions de conservation optimales pour les médicaments thermosensibles quels que soient leur inertie thermique, les transferts thermiques et la température extérieure. Elle fait partie d'une démarche qualité à l'hôpital visant à assurer la meilleure prise en charge possible pour les patients. C'est en 1987 que l'OMS a défini la qualité dans les établissements de santé comme étant « une démarche qui doit permettre de garantir à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui leur assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogénique, et pour sa grande satisfaction, en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins ». Cette définition englobe la notion de sécurité des soins, ce qui rend implicite la notion de bonne conservation des médicaments. La chaîne du froid est donc concernée car elle permet une bonne conservation des produits thermosensibles. En dehors de l'aspect qualité, le respect cette chaîne répond également à des obligations réglementaires.

2.4 Cadre réglementaire et recommandations

2.4.1. Les référentiels réglementaires

2.4.1.1. Le code de la santé publique

Le code de la santé publique définit les premières responsabilités du pharmacien quant à la chaîne du froid. Les articles R5124-36 et R5124-48 stipulent :

« ... le Pharmacien Responsable (...) veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments... » et également « ... les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 prennent les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans les conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité. » [59]

Le Code de la Santé Publique constitue la base de la réglementation pharmaceutique mais n'est cependant pas le seul texte réglementaire.

2.4.1.2. Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

Ce référentiel permet d'apporter les bases de la qualité dans une PUI. Il définit les rôles et les obligations du pharmacien hospitalier dans les établissements de santé. Plusieurs allusions concernent les produits thermosensibles :

Concernant les locaux : *« Leur conception, leur plan, leur surface, leur agencement, et leur utilisation permettent d'assurer dans les meilleurs conditions la préparation, le stockage, la circulation et la conservation des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et de tous les produits dont la pharmacie a la charge ainsi que leur dispensation, en évitant toute atteinte à la qualité de ces produits. »* et *« L'isolation, l'éclairage, la température, l'hygrométrie et la ventilation des locaux sont appropriés afin d'assurer une bonne conservation et la protection des médicaments, »*, *« ... le sas de réception est de taille suffisante pour réceptionner les marchandises, contenir le matériel de manutention adapté, assurer la chaîne du froid, ... »*, *« Les équipements de stockage à basse température sont proportionnés aux besoins et pourvus de systèmes de contrôle et de sécurité qualifiés (alarmes, enregistrements, ...). Un système de secours est prévu en cas de panne. Ces équipements sont exclusivement affectés au stockage des produits pharmaceutiques. Ils ne contiennent ni boissons, ni aliments »*. [58]

Ce référentiel traite également de la responsabilité du pharmacien quant à la garantie d'une qualité optimale des produits qu'il dispense mais ne fait cependant pas explicitement référence au transport des médicaments thermosensibles vers les unités de soins.

2.4.1.3 Les bonnes pratiques de distribution

Ces bonnes pratiques concernent principalement les médicaments pris en charge par les grossistes et ne concernent pas directement l'hôpital mais elles peuvent éventuellement s'appliquer à cette problématique. En effet, le transport de la pharmacie hospitalière vers les unités de soins constitue une distribution. Ce document définit le cadre d'organisation générale des étapes de distribution et quelques notions sont à relever. Ces bonnes pratiques exigent clairement que « *les conditions de conservation sont respectées, y compris au cours du transport* » :

- le maintien de l'intégrité du conditionnement
- la protection du produit contre les effets néfastes de l'environnement (température, contamination microbienne, lumière et humidité)
- l'usage d'emballages appropriés et d'équipements spéciaux sur le produit requiert des conditions particulières de conservation.

Il y a un certain nombre de pré requis nécessaires à la maîtrise de la température lors du transport des médicaments thermosensibles comme la formation du personnel (avec éventuellement une qualification), l'étalonnage et la vérification périodique des appareils de mesure de température, l'existence de procédures décrivant les étapes du transport, etc. Les BPD ne mentionnent cependant à aucun moment l'obligation de validation du transport. [60] Il existe également les bonnes pratiques de fabrication, qui, elles, s'adressent plus particulièrement aux industries pharmaceutiques. Elles n'apportent pas de complément par rapport aux BPD car elles reprennent les mêmes principes généraux.

Ces contraintes réglementaires sont assez vagues et ne se contentent que de fixer des objectifs sans donner de méthodes pour les atteindre et maîtriser la chaîne du froid.

2.4.2. Les recommandations

Certains guides ont été rédigés dans l'optique de fixer des lignes directrices concernant l'approche de la gestion du transport des médicaments en chaîne du froid. Les recommandations ont pour but de décrire les principes et les pratiques de base pour le transport de produits sensibles à la température. Ces recommandations sont particulièrement bien adaptées à l'industrie pharmaceutique. En effet, il s'agit souvent de gros moyens de transports comme des camions réfrigérés où sont utilisés des enregistreurs de température pour chaque colis d'expédition. Peu de ses recommandations sont réellement applicables pour de petits transports d'une à deux heures dans une enceinte hospitalière. Voici tout de même quelques pistes de réflexion.

2.4.2.1. Les recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2°C et 8°C.

Ce recueil a été rédigé par le groupe de travail de l'ordre des pharmaciens dans le but d'apporter quelques réponses spécifiquement axées sur les médicaments thermosensibles. Il spécifie la responsabilité des pharmaciens dans les différents établissements pharmaceutiques comme les industries, les grossistes, les PUI et les officines. *« L'objectif essentiel de ces recommandations (...) est la suppression des risques de carence en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. C'est la responsabilité première des pharmaciens, responsables dans l'ensemble des établissements (fabricants, exploitants, grossistes, dépositaires, PUI, officines...), d'y veiller. »*

Ces recommandations parlent également de la qualité : *« L'ensemble des opérations permettant d'assurer la gestion des produits soumis à la chaîne du froid doit s'inscrire dans un système d'assurance qualité. Il décrira les responsabilités, les procédures à mettre en œuvre... ».*

Le chapitre « Préparation de commande » mentionne l'usage d'emballages isothermes qualifiés : *« Dans le cas où la préparation de commande se fera en emballages isothermes avec des accumulateurs de froid, ces dispositifs auront fait l'objet d'études de validation pour un produit, un volume et une durée. Les conditions extrêmes pouvant être rencontrées seront définies (...). Une procédure écrite et approuvée décrit les conditions de préparation, de conservation et d'utilisation d'accumulateurs de froid : nature et qualité des*

accumulateurs de froid, temps de congélation, température de congélation, conditions de mise en œuvre (température et délai avant mise en œuvre). Les colis préparés comportent au minimum l'information de l'heure limite de validité du dispositif, par un moyen approprié, visible et directement exploitable, ainsi que les instructions en cas de dépassement de la durée de validité. ». Le chapitre « Dispensation » traite, lui, plus spécifiquement des livraisons à l'hôpital : « Les livraisons interservices au sein des établissements de santé doivent se faire en emballages isothermes avec des accumulateurs de froid ; les dispositifs devront avoir été approuvés par le pharmacien responsable de la PUI pour les livraisons effectuées ». [29]

Dans cette partie, rien ne mentionne l'obligation d'effectuer une validation du transport à température contrôlée à l'hôpital. Seule une qualification de l'équipement (emballage isotherme et accumulateur de froid) y est mentionnée.

2.4.2.2. Les directives de la Direction générale des produits de santé et des aliments au Canada

Ces directives fixent un certain nombre de pré-requis avant la qualification d'un équipement de transport. Elles concernent entre autre l'étalonnage des enregistreurs de température qui seront placés aux températures extrêmes atteignables dans le matériel de transport mais également le choix de l'emballage isotherme selon les conditions de conservation du produit (l'espace exigé pour pouvoir transporter la quantité de médicament souhaitée, le relevé de température extérieure en incluant la durée maximale de l'expédition). En cas d'utilisation d'eutectiques, l'adaptation de la taille et du nombre sera primordiale ainsi que leur position à l'intérieur de l'emballage. Ceci permettra d'assurer le maintien de la température mais il faudra cependant éviter le contact direct avec le produit transporté sinon il y a un risque de congélation. Ce document fait également référence au système qualité en parlant de l'existence de procédures décrivant les étapes du transport (emballage, placement des eutectiques, contrôle à réception des produits, etc.)

Afin de réaliser une qualification efficace, il faut prendre en compte la nature des produits, les conditions locales de température, les saisons qui font varier la température extérieure et faire des études dans des conditions de « worst-case ». Ce terme est employé pour décrire les conditions les plus défavorables.

La qualification peut concerner l'emballage isotherme soit le moyen de transport :

- Dans le cas d'un camion réfrigéré, il faut effectuer un mapping de l'enceinte (cartographie des points où seront placés les enregistreurs de température) afin de déterminer les points où seront placés les enregistreurs de température.
- Dans le cas de l'emballage isotherme qualifié, le mapping est inutile.

Une vérification périodique des équipements et des dispositifs d'enregistrement doit être effectuée. [61]

2.4.2.3. Le rapport d'une commission SFSTP : distribution des médicaments en chaîne du froid : carnets pratiques

Ce rapport de la commission de la société française des sciences et techniques pharmaceutiques traite des indications concernant le maillon le plus critique de la chaîne du froid : la distribution.

La commission donne des éléments et des pistes de réflexion concernant la mise en place d'un dispositif efficace comme les contraintes dont il faut tenir compte : transport maritime, routier, produit dangereux, volume occupé par les produits, plage de température exigée, impact d'une excursion de température sur le produit, destination, température extérieure et inertie thermique du produit. Les pièges à éviter y sont également mentionnés : un des pièges les plus dangereux est la congélation si la barrière de séparation entre les produits et les accumulateurs de froid est insuffisante. Un autre piège est l'ouverture malencontreuse du produit qui peut être évitée par l'utilisation d'un étiquetage approprié (par exemple en apposant la mention : « Médicament thermosensible. Ne pas ouvrir »)

Ce rapport fait également référence aux moyens de transport quant à leur mode d'utilisation, leurs limites et les précautions à prendre. En effet, les emballages isothermes et les sources de froid vont libérer un certain nombre de frigories permettant la conservation à température voulue. La quantité de sources de froid dépendra de l'isolation thermique de l'emballage. Le suivi de la température est également un facteur important : c'est-à-dire les moyens de mesure de la température comme les enregistreurs de température mécaniques ou électroniques, indicateurs chimiques ou physiques.

Le document décrit également la procédure de validation d'un transport en chaîne du froid. [55]

Ce rapport est une bonne base dans la détermination d'une solution de transport. Ce n'est cependant pas le seul guide proposant des réponses dans ce domaine.

2.4.2.4. Le guide pratique de la chaîne du froid

Ces guidelines ont été rédigées par l'Association Française du Froid (AFF) en partenariat avec la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) auteure du document précédemment cité. Les points développés sont les suivants :

- L'analyse de criticité : c'est-à-dire l'identification des points critiques et l'établissement du périmètre de la validation.
- Le cahier des charges : définit les besoins du client et constitue un référentiel d'audit pour l'évaluation du transporteur. Ce chapitre ne concerne pas notre cas de transport à l'hôpital.
- Les moyens mis en œuvre pour maintenir la chaîne du froid (emballages isothermes, accumulateurs de froid, etc.).
- La qualification à proprement parler.
- Le suivi : le guide précise la nécessité de mettre en place des suivis réguliers et des processus de revalidation/requalification peuvent être mis en œuvre. Le « change control » ou « maîtrise des changements » est à prendre en compte.

Le guide insiste sur l'importance de la qualité des moyens de transport et va jusqu'à la mesure de la capacité d'isolation de l'enceinte. Une qualification de l'emballage est préconisée et s'appuie sur la norme de l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) NF S99-700 qui décrit une méthode d'essai permettant de vérifier la performance d'un emballage isotherme destiné au transport des produits de santé.

La « validation d'un procédé de transport » peut se décliner à travers les étapes suivantes :

- une qualification de conception (QC) qui consiste en la rédaction du cahier des charges et la qualification de l'emballage isotherme selon la norme AFNOR NFS99-700.
- une qualification d'installation (QI) démontrant la conformité des moyens de transports par rapport aux référentiels (BPF/BPD, AFNOR, cahier des charges...).
- une qualification opérationnelle (QO) qui correspond à des essais déterminant les limites d'exploitation de la solution de transport.

- une qualification de performance (QP) qui sert à prouver la conformité et la reproductibilité de la solution de transport. [17]

La validation va permettre une bonne maîtrise du procédé de transport par l'apport de preuves. Une description des moyens utilisés pour le maintien à température entre 2°C et 8°C doit être effectuée au préalable.

L'ensemble de ces étapes de validation est assez lourd et chronophage. Les professionnels de santé de l'hôpital sont en droit de se poser une question : cette validation est-elle légitime dans le cadre du transport de la pharmacie vers les services de soins ? Nous tenterons d'apporter des éléments de réponse dans une deuxième partie de ce travail.

**DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE LA DIFFERENCE DE
TEMPERATURE SUBIE PAR LES MEDICAMENTS
THERMOSENSIBLES LORS DES LIVRAISONS DE LA PHARMACIE
VERS LES UNITES DE SOINS ET COMPARAISON DE TROIS MODES
DE TRANSPORT.**

Ce deuxième opus se focalisera sur l'étude réalisée au sein de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon, lors du stage de 5e année hospitalo-universitaire en pharmacie.

Avant de décrire concrètement cette expérience, nous verrons par quelle approche méthodologique les éléments à inclure dans cette étude ont pu être mis en place. L'objectif de cette expérience est de quantifier la quantité de chaleur accumulée par les produits au cours d'un transfert de la pharmacie vers les unités de soins grâce à un protocole conçu à partir des données répertoriées dans la partie bibliographique de ce travail. Nous poursuivrons ensuite l'étude en comparant 3 modes de transport différents. Cette partie se terminera sur une discussion étayée par les données de stabilité des médicaments thermosensibles de l'hôpital en cas de rupture de chaîne du froid.

Cette partie expérimentale permettra d'apporter quelques pistes de réflexion dans le domaine du transfert des médicaments de la chaîne du froid.

1. Etude de la différence de température des médicaments entre la sortie de la chambre froide et l'arrivée dans les unités de soins

Cette étude a permis de rendre compte de l'élévation de température subie par les médicaments lors de leur transfert dans l'hôpital.

Le cheminement vers le protocole et sa réalisation a été le suivant :

- Assister à une première réunion avec les livreurs en charge du transport des médicaments de la pharmacie.
- Etablir le circuit exact et précis du médicament et faire des tournées avec les livreurs afin d'établir les points critiques du circuit.
- Etablir une bibliographie (norme NF S99-700, ordre des pharmaciens, guide pratique : chaîne du froid du médicament SFSTP, etc.).
- Elaborer un protocole de relevé de températures.
- Choisir un bon thermomètre qualifié.
- Relever les données de température et les interpréter.

1.1. Objectif

L'objectif de cette étude est de recueillir des informations chiffrées sur le comportement thermique des produits lors du transport à l'hôpital et voir si le ΔT (température d'arrivée du produit - température de départ) n'est pas trop important. Le protocole s'est déroulé sur 2 semaines.

1.2. Méthode générale de raisonnement

1.2.1. Première étape : réunion avec les livreurs

Cette réunion a eu lieu le 4 octobre 2011. Durant cette première rencontre, quelques éléments concernant le circuit du médicament à l'hôpital Edouard Herriot ont été mis en évidence :

- Les livreurs n'utilisent pas de procédure écrite pour le transport dans les services.

- Lors de l'étape de la livraison, deux cas de figure sont possibles selon le schéma suivant :

Si la livraison du jour contient peu de produits, ceux-ci sont transportés à la main puis déposés dans le service directement dans le réfrigérateur de l'unité (le personnel du service n'est pas forcément prévenu).

Produits thermosensibles

Si la livraison du jour contient beaucoup de produits, les livreurs utilisent une glacière (sans pains de glace) et sont déposés dans le service.

- Le temps mis pour une livraison est d'environ 20 minutes qui est donc une période critique pour les produits transportés sans dispositif d'apport de froid.
- Les livraisons se font toute la journée.
- Première tournée du matin à 7h 30.

1.2.2. Deuxième étape : établissement du circuit du médicament lors des tournées avec les livreurs

L'hôpital Edouard Herriot, construit en 1933 par l'architecte Tony Garnier, est le plus grand hôpital de Lyon. Il compte 32 pavillons (appelés pour la plupart par une lettre de l'alphabet) éparpillés sur tout le site. Ces pavillons communiquent par un réseau souterrain de galeries de 2,5 km. C'est par ce réseau que se font les transferts de médicaments de la pharmacie vers les unités de soins.

1.2.2.1. Compte-rendu

Durant un mois, le circuit précis du médicament dans ces galeries a été établi afin de cibler les problèmes éventuels. Voici le fonctionnement général des tournées des livreurs :

**Tableau VII. Organisation des livraisons des médicaments hebdomadaires à l'hôpital
Edouard Herriot**

<i>Livraison de caisses de médicaments</i>		
Heure de départ	Livreur	Pavillons
11h 00	M3	Pavillons A - B - C Lundi + mercredi : unité de substitution Lundi et jeudi : SMA Jeudi matin : palette diététique à l'UCPA après appel
12h 30	J8	RETROCESSION avant 13h 00 + pavillon K
12h 30	M3	Pavillon D
12h 30	M1	Pavillon G
12h 30	Quai	Pavillon M - R - T - U
14h 00	Quai	Pavillon I - N - V - SMUR
16h 00	J3	Pavillon E - H - O - F - P - X + glacières poches de nutrition
16h 30	Descendre sur le quai	CRECHES
16h 30 pour livraison le lendemain à 11h 00	M3	Blocs I - G - H - M Ortho - M Vasc - V
16h 30 pour livraison le lendemain à 07h 00	Descendre à la C.A.M.P.S.	Blocs C - D - T - U

Voici le cheminement d'une tournée :

Premièrement le livreur vient récupérer sa livraison à la pharmacie. Il collecte les différents bacs en plastique et cartons (contenant les médicaments stockés à température ambiante) destinés aux services concernés et se rend en dernier lieu au réfrigérateur pour prendre les produits thermosensibles. La livraison est ensuite chargée dans un roll : sorte de cage sur roulette destinée à être tractée dans les sous-sols. L'ensemble du roll contient tous les produits des pavillons qui doivent être livrés dans cette tranche horaire. Le roll est descendu dans les sous-sols via l'ascenseur. Il est attaché à un tracteur dans les galeries et le livreur circule dans les sous-sols de l'hôpital pour accéder aux services.

Une fois arrivé dans un service, le roll est décroché et monté dans l'ascenseur. Les produits sont délivrés aux infirmiers dans les services de soins, et les produits thermosensibles sont placés au réfrigérateur par le livreur.

Le roll est finalement redescendu dans les sous-sols et le livreur continue sa tournée jusqu'au dernier service livré.

Le détail des livraisons suivies pendant la période du 05/10/2011 au 26/10/2011 est donné en [Annexe 1].

Pour résumer voici le circuit classique d'un médicament thermosensible :

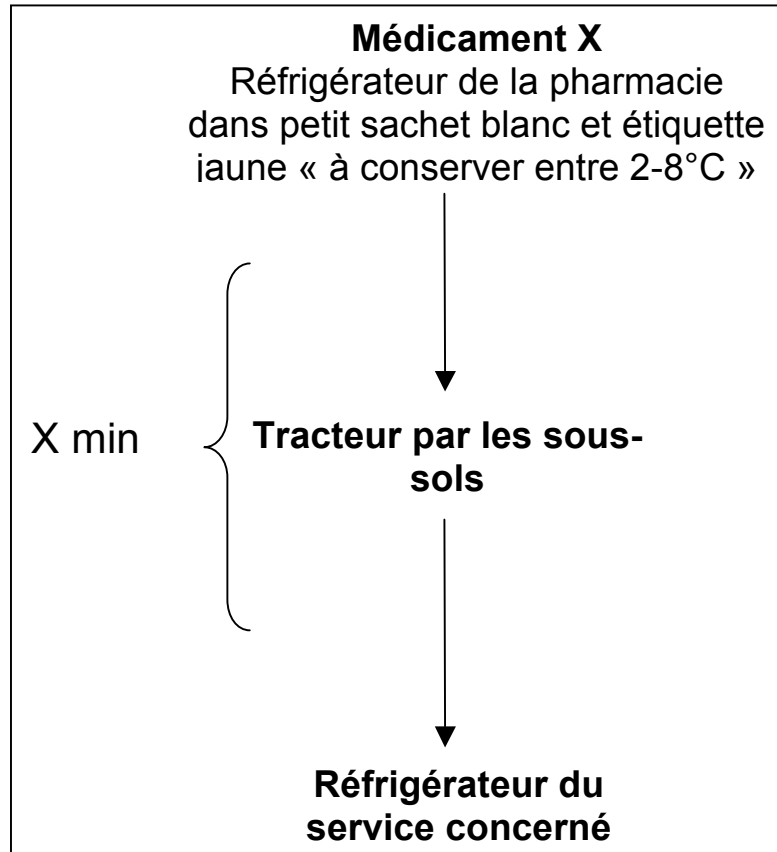


Figure 14 : Schéma général d'une livraison de médicament frigo

1.2.2.2. Conclusions

Après avoir suivi quelques livraisons, il est apparu que la livraison la plus longue de la journée et qui pose le plus de problèmes est celle de 16 h (livreur J3). L'étiquette jaune « à conserver entre 2-8°C » n'est pas toujours apposée sur le sachet par les préparateurs de la pharmacie, ce qui provoque des oublis et peut donc conduire à un gaspillage des produits qui n'ont pas été placés au réfrigérateur. Le temps de livraison est extrêmement variable : le temps minimum durant cette période pour une livraison était de 5 minutes et le temps maximum était de 55 minutes. La livraison de 16 h 00 est une livraison critique où les médicaments thermosensibles sont tributaires de la température ambiante pendant une période non négligeable.

1.2.3. Troisième étape : établissement du protocole

Ce protocole a pu être établi grâce aux données bibliographiques. Le but étant de mesurer une variation de température interne des médicaments entre la chambre froide et l'arrivée dans le service de soins.

1.2.3.1. Choix de la méthode de mesure de température

Afin de mesurer l'écart de température, le choix du thermomètre pour l'étude est primordial.



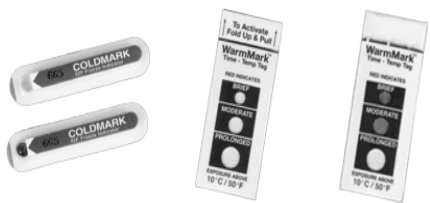

Voici plusieurs possibilités :

- Le thermomètre à dilatation ou infrarouge : mesure en début et fin de livraison. Cette méthode est basée sur la dilatation d'un fluide en fonction de la température.
- Le thermomètre « en continu » (USB). Il s'agit d'une sonde qui mesure la température en continu et enregistre les données qui pourront ensuite être transférées sur un ordinateur.
- Le thermomètre infrarouge. Il est basé sur la mesure du rayonnement émis par la surface visée.
- Utiliser un indicateur chimique ou physique de température qui changera de couleur en fonction de la température.
- Utiliser une substance « test » que l'on mesurera.

Comme le but était de voir quelle était la quantité de chaleur emmagasinée par les produits lors du transport, il était plus judicieux d'utiliser une substance test constituée des excipients les plus couramment rencontrés dans les formes pharmaceutiques présentes dans la chambre froide et d'en mesurer la température interne.

Voici les différents avantages et inconvénients des thermomètres cités précédemment :

Tableau VIII : Avantages/Inconvénients de plusieurs méthodes de mesure de température

Thermomètres / Indicateurs	Avantages	Inconvénients
<p align="center">Thermomètre à dilatation</p> 	Précis, peu onéreux	Imposant (pas très pratique pour mesurer des petits volumes), pas de traçabilité, ne peut suivre qu'un seul produit à la fois.
<p align="center">Thermomètre USB</p> 	Traçabilité exacte, assez précis, recueil des données sur ordinateur, peu onéreux.	Pas de mesure immédiate à un temps T, il ne mesure pas la température du produit lui-même, il ne suit qu'un produit à la fois.
<p align="center">Indicateurs chimiques ou physiques</p> 	Discrets, sensibles, traçabilité, appliqués directement au produit, peu onéreux	Suit un produit à la fois, non réutilisable, pas d'indication précise de la température
<p align="center">Thermomètre Infrarouge</p> 	Simplicité de mise en œuvre, mesures instantanées avec le laser et sans contact, peut suivre un produit à la fois.	Interférences optiques, attention aux surfaces réfléchissantes, possibles erreurs de visée, onéreux, pas de traçabilité.

En dehors de l'aspect pratique, il y a un autre facteur à prendre en compte. Il s'agit du nombre de relevés de température à effectuer pour avoir des résultats assez représentatifs. Un échantillon est considéré comme grand à partir de 30. Donc 30 relevés de température à effectuer serait un minimum. Ce chiffre va également influencer notre choix de thermomètre. Le schéma ci-dessous montre les différentes possibilités de mesures.

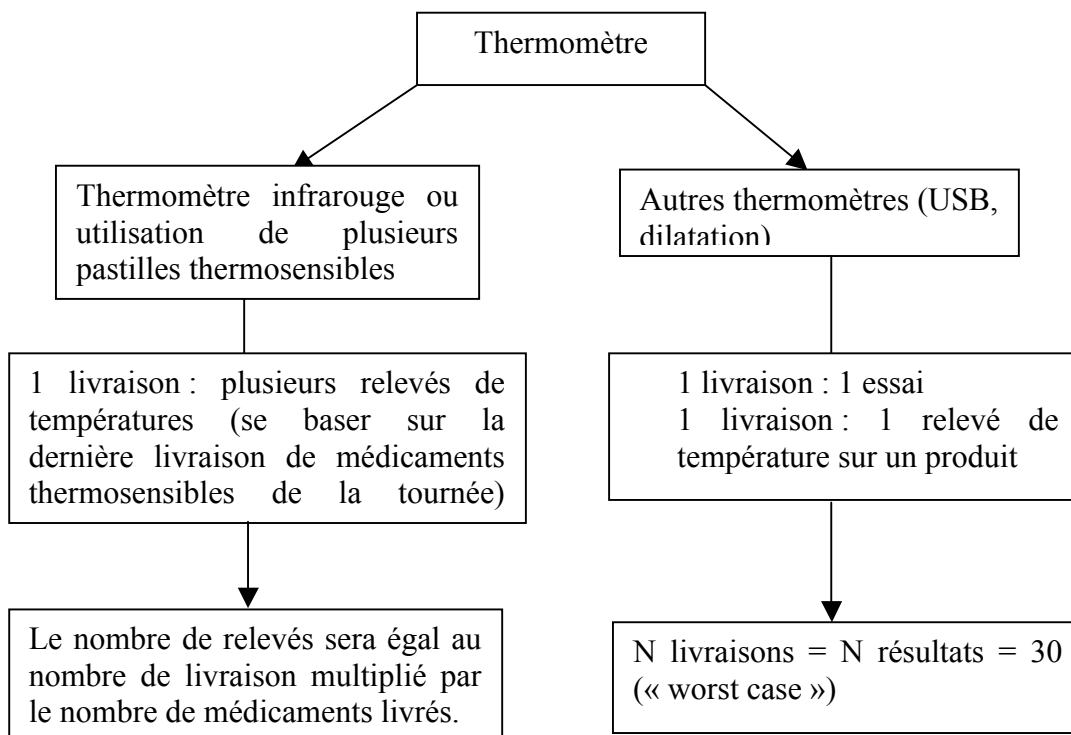


Figure 15 : Nombre d’essais de température en fonction de la méthode de mesure

Sur ce schéma on voit que l’utilisation d’un thermomètre infrarouge ou des pastilles thermosensibles permettent plusieurs relevés de températures lors de la même livraison, ce qui augmente le nombre de prises d’essais. Ce n’est pas le cas avec le thermomètre USB ou à dilatation.

Afin de mesurer la température interne de petits volumes (0,5 ml par exemple) il est impossible d’utiliser un thermomètre à dilatation (trop imposant) car il ne permet pas de mesurer plusieurs produits lors d’une même livraison. En ce qui concerne l’enregistreur USB, il ne permet pas de mesurer la température interne du produit. En effet, il permet uniquement de rendre compte de la température avoisinant le médicament. Pour le thermomètre infrarouge, son principal avantage réside dans le fait qu’il n’a pas besoin de contact direct avec le produit pour en mesurer la température interne. Celui-ci est basé sur le rayonnement infrarouge émis par la surface. Il suffit de viser avec le laser et la température s’affiche sur l’écran.

Cette méthode est la plus appropriée pour cette expérience. De plus, le service de pharmacotechnie de l’hôpital Edouard Herriot est équipé de ce type de thermomètre, ce qui évitera un achat. Cependant, cette technique de mesure nécessite une ouverture du

conditionnement primaire du médicament et donc interdit son administration future au patient. Le produit est donc dénaturé et inutilisable.

Dans ce cas, une méthode consisterait à créer des « produits tests » que l'on traitera comme des médicaments, qui suivront le circuit de livraison et qui seront ouverts pour mesure de température. On essaiera de récupérer des médicaments périmés destinés à la destruction, car ils serviront à recréer une situation classique.

1.2.3.2. Sélection et création des substances tests

Pour la suite du travail, nous appellerons les « substances tests » ou « tests », les produits qui ont servi à étudier l'influence de la température lors d'une livraison. Pour déterminer les formes pharmaceutiques des tests que nous allons utiliser, il faut répertorier les formes pharmaceutiques des produits entreposés dans les chambres froides de l'hôpital.

Les présentations les plus courantes rencontrées sont les flacons, les seringues et les ampoules. Ils ont été listés afin

- d'établir les extrema des contenances, car la vitesse pour atteindre son équilibre thermique va dépendre de son contenant : volume et structure chimique,
- d'obtenir les excipients les plus communs aux médicaments.

Flacons

- Flacons 2,5 ml
 - Flacons 20 ml
 - Eau ppi (solvant)
 - Mannitol (excipient de charge des lyophilisats)
- } Extrema
- } Excipients les plus rencontrés

Ampoules

- Ampoules 1 ml
 - Ampoules 10 ml
 - Eau ppi (solvant)
- } Extrema
- } Excipient le plus rencontré

Seringues pré remplies

- Seringues 0,5 ml
 - Seringues 5 ml
 - Eau ppi (solvant)
- } Extrema
} Excipient le plus rencontré

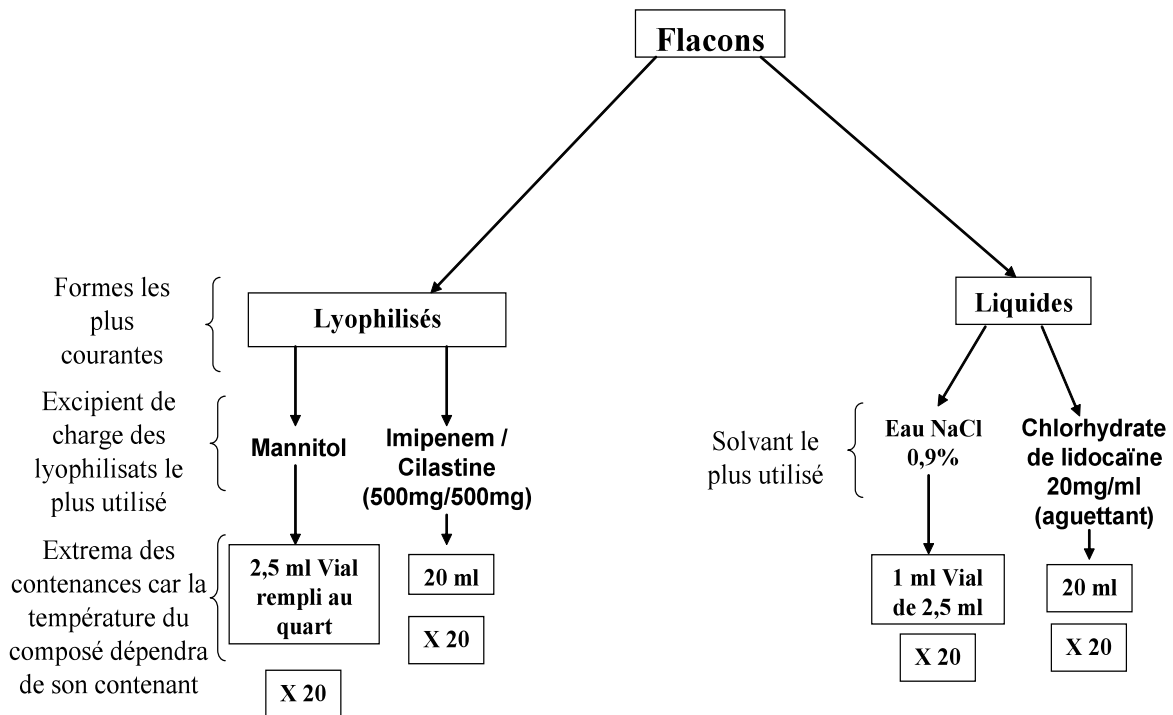
1.3. Matériel et démarche à suivre

1.3.1. Matériel nécessaire

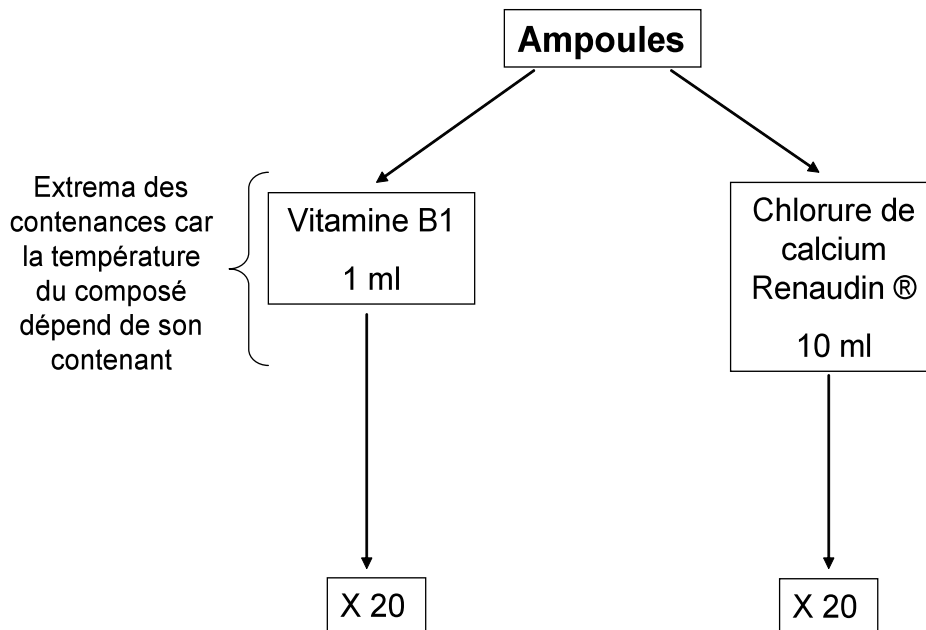
On rappelle le principe de l'expérience : utiliser une substance test que l'on traitera comme les autres médicaments destinés aux services de soins. On mesurera la température de ce produit test directement à la sortie du réfrigérateur ainsi qu'à l'arrivée dans le réfrigérateur des services (le dernier service distribué), puis on calculera le $\Delta T^{\circ}\text{C}$ afin de voir si les variations de températures ne sont pas trop importantes. Le matériel nécessaire pour cette expérience sera de :

- 80 flacons (40 flacons de 2,5 ml et 40 flacons de 20 ml).
- 40 ampoules fermées à une extrémité (20 ampoules de 1 ml et 20 de 10 ml).
- 40 seringues pré remplies (20 seringues de 0,5 ml et 20 seringues de 5 ml).
- Conditionnements secondaires correspondants si possible afin d'être au plus proche des conditions réelles.
- Eau ppi + NaCl 0,9 %
- Mannitol en poudre : il s'agit de l'excipient de charge le plus utilisé dans les formes lyophilisées.
- Thermomètre infrarouge. Ici nous utiliserons le thermomètre TempTestr IR FOOD 35625-15 d'OAKTON.
- Thermomètre à dilatation pour mesurer la température ambiante.
- Chronomètre afin de déterminer la durée du segment de transport Pharmacie - Unités de soins et donc la période d'exposition des produits à une température ambiante.

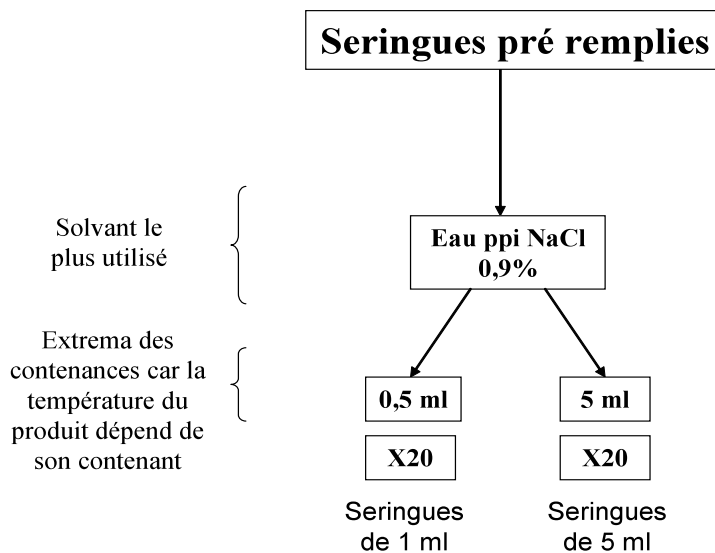
La plupart des tests ont été fabriqués dans le service de galénique de la pharmacie. Pour d'autres, il s'agit de médicaments périmés. Voici le schéma de fabrication :



A la base il était prévu qu'une partie des flacons de 20 ml soient remplis de mannitol et l'autre partie avec de l'eau ppi. Il s'est avéré que les périmés contenaient déjà des produits de ce type. Du coup, les flacons de 20ml d'imipenem/cilastine remplacent les flacons de 20 ml de mannitol et les flacons de 20 ml de chlorhydrate de lidocaïne remplacent les flacons de 20 ml d'eau ppi. Les tests sont récupérés en double exemplaire (d'où le X 20) car il est impossible de mesurer la température sans dénaturer le produit. Un test sert donc uniquement à mesurer la température du flacon directement à la sortie du réfrigérateur et donc à calculer le ΔT , le deuxième suit le circuit normal de livraison dans les sous-sols et sa température sera mesurée à l'arrivée dans les services.



Il n'est pas possible de fabriquer des ampoules dans le service de galénique de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon. Par chance, les médicaments périmés destinés à être détruits contenaient des ampoules de vitamine B1 1 ml et de chlorure de calcium 10 ml. Les tests sont donc récupérés en double exemplaire.



Les seringues d'eau ppi sont préparées en double exemplaire également puis l'ensemble des tests fabriqués est placé dans la chambre froide. Chaque test est emballé dans un conditionnement secondaire type étui afin de recréer une situation classique.

Tout au long de cette procédure, le personnel de la pharmacie (pharmaciens comme préparateurs et opérateurs) était informé afin de les tenir au courant des travaux et d'éviter toute confusion entre les médicaments tests et les médicaments destinés aux patients.

Une fois les produits préparés, il faut les organiser de manière à les intégrer au circuit habituel de livraison des médicaments vers les services. Les produits sont livrés en sachets dédiés aux unités de soins, il faut donc préparer le « colis tests » le matin. Deux tests de chaque catégorie sont conditionnés dans un emballage secondaire approprié et sont placés dans un sachet qui sera inclus dans la livraison. Il y a assez de tests pour faire 10 livraisons.

Remarque : pour les produits périmés utilisés en tant que tests, une étiquette « test » a été apposée afin d'éviter toute confusion. Il en est de même pour les conditionnements secondaires (anciennes boîtes de médicaments).



Figure 16 : Photos de présentation des tests et du colis

Voici le schéma précis décrivant la préparation du colis. Celui-ci sera ensuite remplacé dans la chambre froide du service de pharmacie en attendant la livraison.

1.3.2. Protocole de l'expérience

Cette expérience doit se faire sur la livraison qui pose le plus de problème, c'est-à-dire la livraison de 15h30-16h. Ainsi, nous serons dans des conditions de « worst case ». Un peu avant que le livreur ne vienne récupérer son chariot, les tests destinés à être mesurés avant livraison sont sortis de la chambre froide et leur température est relevée grâce au thermomètre infrarouge. La température de la chambre froide est également relevée. Puis, lors de l'arrivée du livreur, la deuxième série de tests est intégrée au chariot et la livraison est chronométrée au moment même où le sachet sort de la chambre froide. Ce colis suit ensuite toute la livraison dans les sous-sols et la température ambiante est relevée. Une fois que le chariot arrive dans le dernier service de la journée, la deuxième série de tests peut donc être mesurée. Le ΔT est ensuite calculé par la différence entre la température à l'arrivée dans le service et la température des tests dans la chambre froide.

Afin de mesurer la température dans de bonnes conditions, un récipient est prévu où il est possible d'étaler les produits une fois ouverts pour en mesurer rapidement la température.

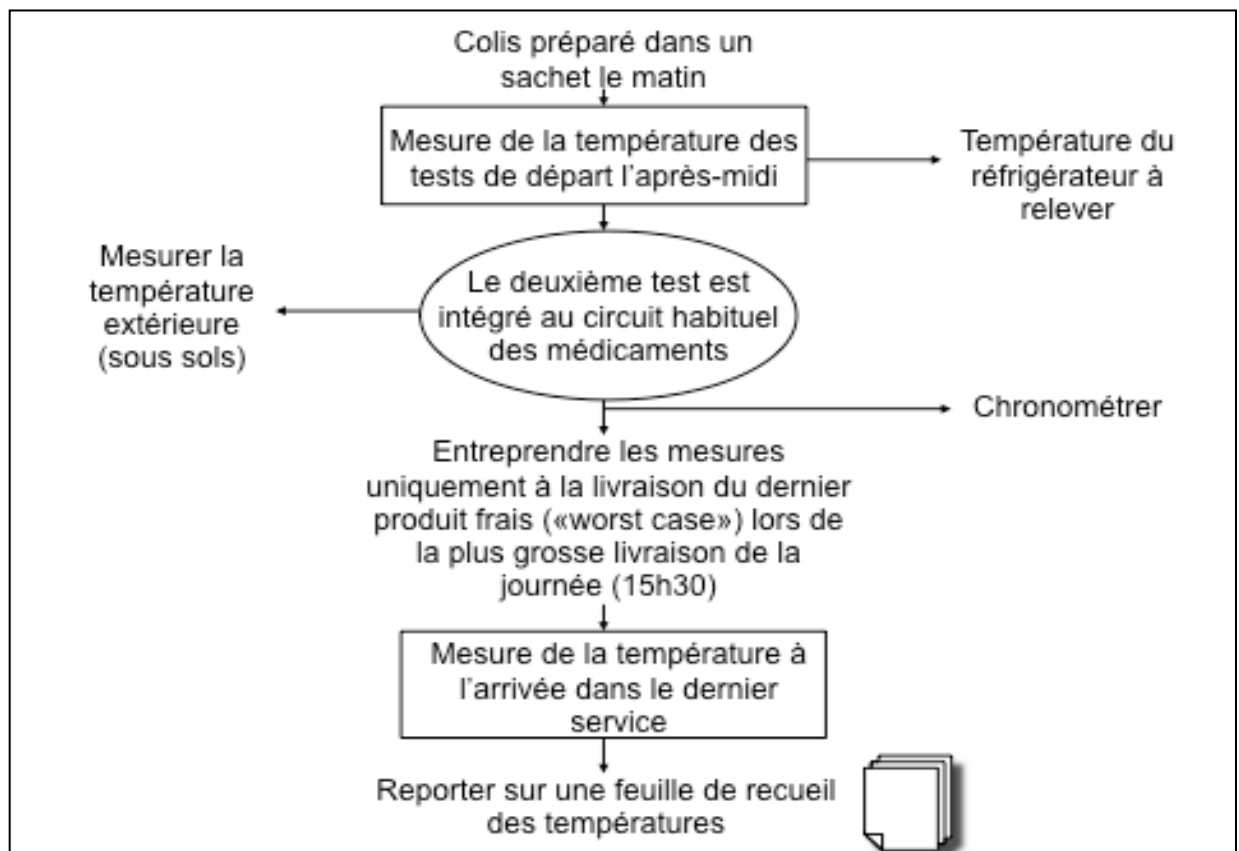


Figure 18: Schéma de l'expérience

1.4. Résultats bruts

Voici les résultats obtenus :

Tableau IX : Tableau des résultats

Feuille de relevé de températures							
	T°C Réfrigérateur	T°C produit au départ	T°C extérieure	T°C produit à l'arrivée	Temps+service	ΔT°C	Moyenne ΔT°C
Livraison 1 Lundi 24/10/11							
Livreur : Nicol							
Flacon 2,5 ml de mannitol	5°C	9,6	23°C	19,6	1h05 E _{ijem}	10	9,7
Flacon 20 ml imipenem/cil		15,2		21,4		6,2	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		9		20,4		11,4	
Flacon 20 ml lidocaïne		7,2		16,8		9,6	
Ampoule 1 ml Vit B1		14,6		21,6		7	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		6,6		18,2		11,6	
Seringue 1 ml Eau NaCl		9,8		19,6		9,8	
Seringue 5 ml Eau NaCl		6,2		18,2		12	
Livraison 2 Mardi 25/10/11							
Flacon 2,5 ml de mannitol	4°C	11,2	22°C	19,6	47min 56 O ₁	8,4	8,725
Flacon 20 ml imipenem/cil		14,2		20,2		6	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		9,2		18,8		9,6	
Flacon 20 ml lidocaïne		5,6		13,8		8,2	
Ampoule 1 ml Vit B1		12,4		19,6		7,2	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		6,2		15,4		9,2	
Seringue 1 ml Eau NaCl		10,2		19		8,8	
Seringue 5 ml Eau NaCl		4,2		16,6		12,4	
Livraison 3 Jeudi 27/10/11							
Flacon 2,5 ml de mannitol	6°C	10,4	22°C	19,8	38 min 58 sec O ₁	9,4	8,7
Flacon 20 ml imipenem/cil		13,4		20,6		7,2	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		8,6		19,2		10,6	
Flacon 20 ml lidocaïne		6,4		12,6		6,2	
Ampoule 1 ml Vit B1		11,6		19,4		7,8	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		6,4		15		8,6	
Seringue 1 ml Eau NaCl		10,2		19,4		9,2	
Seringue 5 ml Eau NaCl		5,2		15,8		10,6	
Livraison 4 Vendredi 28/10/11							
Rq : le livreur (Nicol) a tenu à intégrer des pains de glace placés aléatoirement dans le bac de la livraison 4 (ce qui explique les écarts moins importants)							
Flacon 2,5 ml de mannitol	6°C	10,2	23°C	15	48 min 54 O ₁	4,8	5,35
Flacon 20 ml imipenem/cil		13,8		15,6		1,8	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		8,2		13		4,8	
Flacon 20 ml lidocaïne		6		9,6		3,6	
Ampoule 1 ml Vit B1		13,4		17,2		3,8	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		5,4		12,8		7,4	
Seringue 1 ml Eau NaCl		9,2		17,4		8,2	
Seringue 5 ml Eau NaCl		4,8		13,2		8,4	
Livraison 5 Lundi 31/10/11							
Livreur : François							
Flacon 2,5 ml de mannitol	7°C	10,2	24°C	21	1h 37 min 41 sec H1	10,8	10,05
Flacon 20 ml imipenem/cil		10,4		20,4		10	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		8,4		20,2		11,8	
Flacon 20 ml lidocaïne		6,4		16,6		10,2	
Ampoule 1 ml Vit B1		12,6		19,6		7	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		6,4		16,4		10	
Seringue 1 ml Eau NaCl		9		17,6		8,6	
Seringue 5 ml Eau NaCl		5,6		17,6		12	

Livraison 6 Mercredi 02/11/11		Rq : le livreur (François) a tenu à utiliser une glacière					
Flacon 2,5 ml de mannitol	8°C	10,4	24°C	17,6	54 min 23 sec 02	7,2	6,25
Flacon 20 ml imipenem/cil		12		18,2		6,2	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		7,8		15		7,2	
Flacon 20 ml lidocaïne		7,6		12,8		5,2	
Ampoule 1 ml Vit B1		12,4		17,2		4,8	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		8,4		13,2		4,8	
Seringue 1 ml Eau NaCl		10,2		15,2		5	
Seringue 5 ml Eau NaCl		5,2		14,8		9,6	
Livraison 7 Jeudi 03/11/11							
Flacon 2,5 ml de mannitol	5°C	8,8	24°C	15,8	45 min 41 sec 02	7	8,225
Flacon 20 ml imipenem/cil		9,6		18,4		8,8	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		5,2		16,4		11,2	
Flacon 20 ml lidocaïne		4,8		12,4		7,6	
Ampoule 1 ml Vit B1		11,2		17,6		6,4	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		5,4		14,8		9,4	
Seringue 1 ml Eau NaCl		9,2		15,4		6,2	
Seringue 5 ml Eau NaCl		5		14,2		9,2	
Livraison 8 Lundi 07/11/11							
Livreur : Nicol							
Flacon 2,5 ml de mannitol	6°C	8,4	23°C	19,2	41 min 31 sec 04	10,8	8,45
Flacon 20 ml imipenem/cil		14,2		20,8		6,6	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		7,8		18,6		10,8	
Flacon 20 ml lidocaïne		6,2		13,6		7,4	
Ampoule 1 ml Vit B1		13,6		19,2		5,6	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		5,6		15,2		9,6	
Seringue 1 ml Eau NaCl		12		17,4		5,4	
Seringue 5 ml Eau NaCl		5,4		16,8		11,4	
Livraison 9 Mardi 08/11/11							
Flacon 2,5 ml de mannitol	4°C	11,6	22°C	20	39 min 45 sec 02	8,4	8,075
Flacon 20 ml imipenem/cil		14,4		20,6		6,2	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		7,2		18,4		11,2	
Flacon 20 ml lidocaïne		7,6		13,2		5,6	
Ampoule 1 ml Vit B1		12,6		19,8		7,2	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		6,8		15,4		8,6	
Seringue 1 ml Eau NaCl		12,4		19,2		6,8	
Seringue 5 ml Eau NaCl		5,2		15,8		10,6	
Livraison 10 Mercredi 09/11/10							
Flacon 2,5 ml de mannitol	6°C	10,2	23°C	18,8	45 min 26 sec 02	8,6	7,675
Flacon 20 ml imipenem/cil		13,8		19		5,2	
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl		7,8		17,8		10	
Flacon 20 ml lidocaïne		6,6		13,4		6,8	
Ampoule 1 ml Vit B1		11,8		19,4		7,6	
Ampoule 10 ml CaCl ₂		6,4		14,4		8	
Seringue 1 ml Eau NaCl		11,2		18,4		7,2	
Seringue 5 ml Eau NaCl		7,8		15,8		8	

Température moyenne en °C subie par les produits pendant ces 10 livraisons

8,12 °C

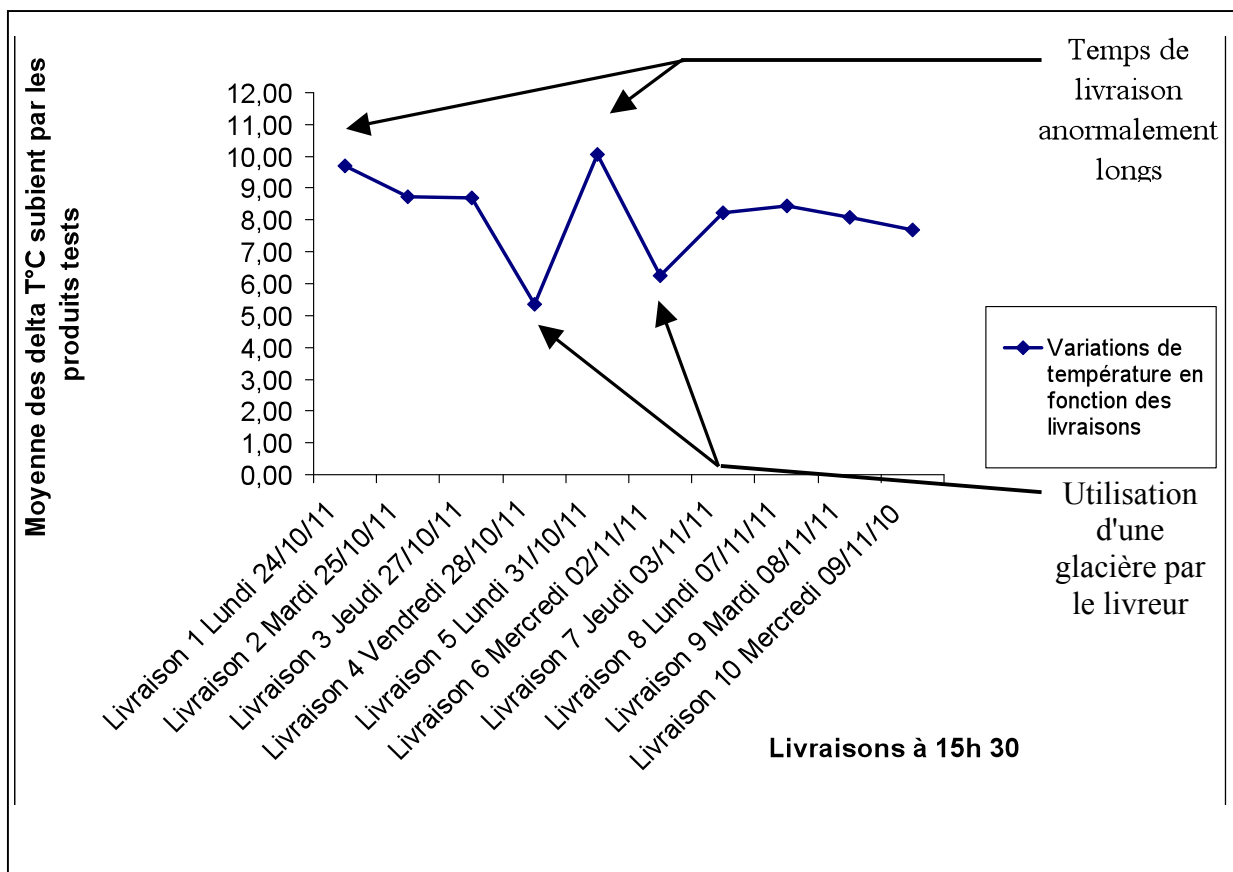


Figure 19 : Graphique montrant les variations des moyennes de ΔT (tous tests confondus) par livraisons

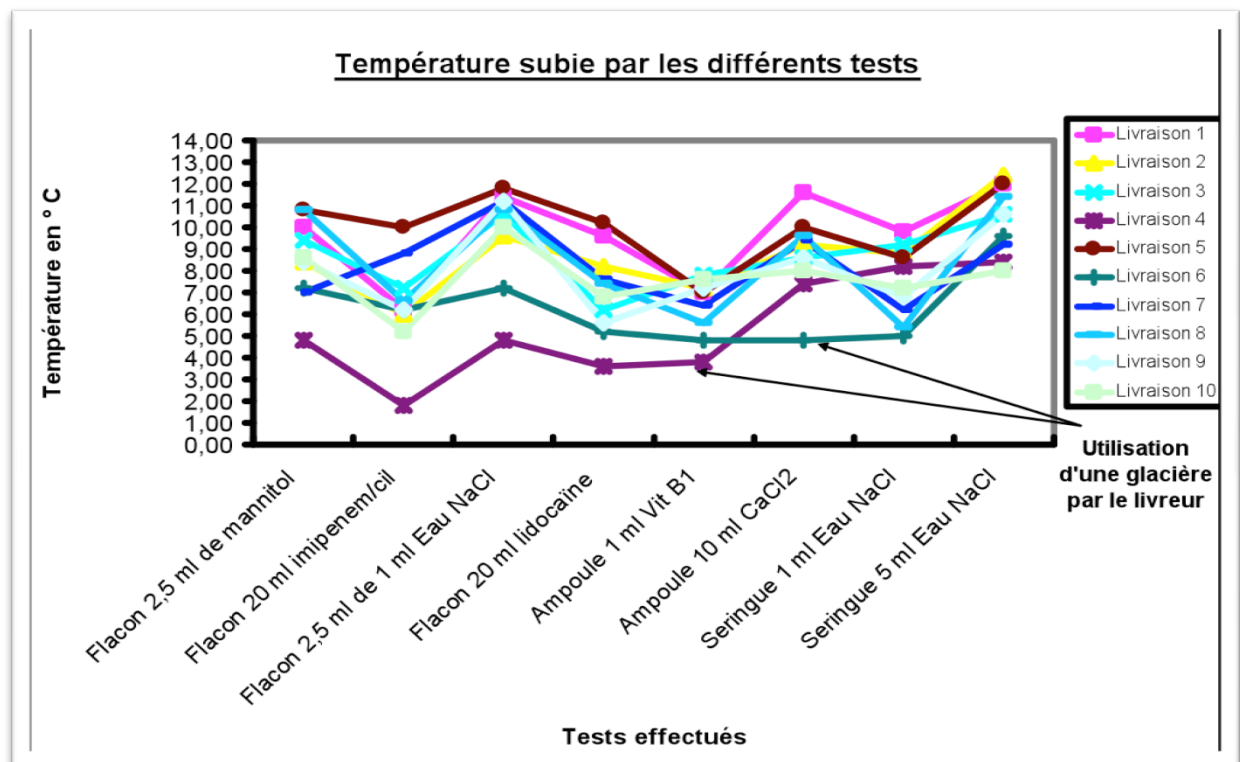


Figure 20 : Graphique montrant la température emmagasinée par chaque test lors des livraisons

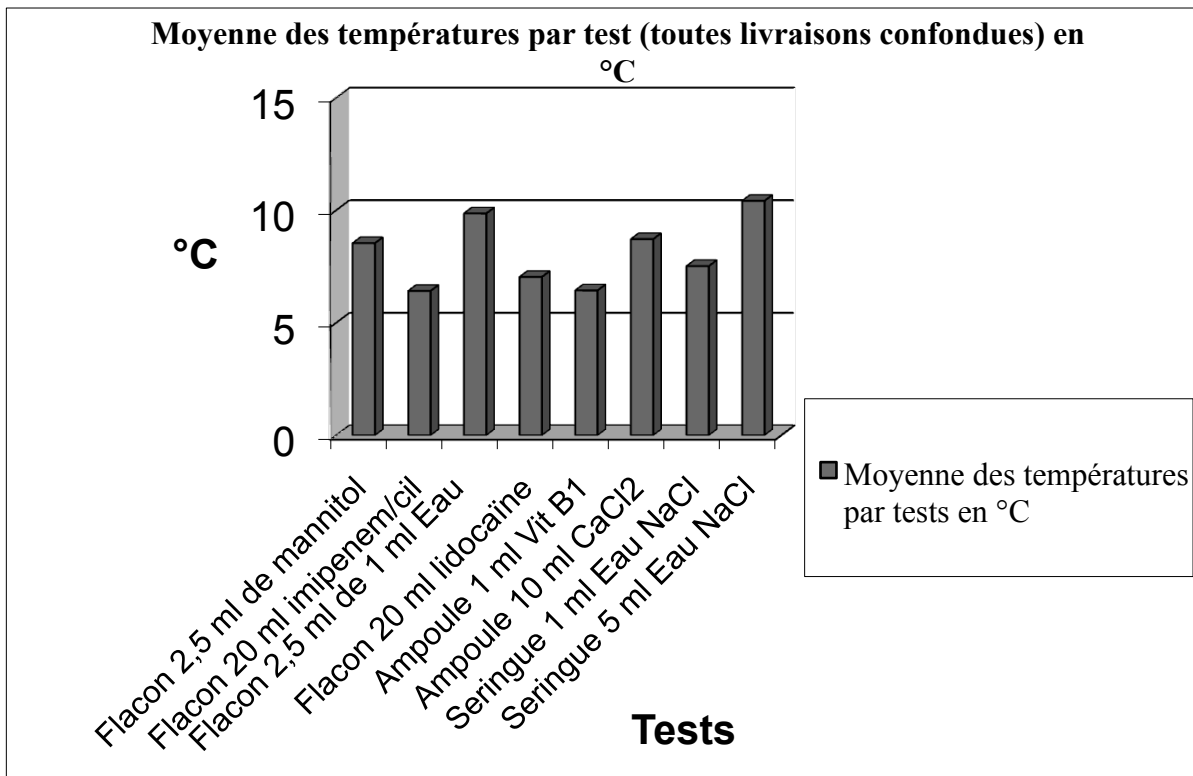


Figure 21 : Histogramme montrant la moyenne des ΔT emmagasinés par chaque test lors des livraisons

1.5. Analyse

Au niveau des temps de livraison : les temps mis par les opérateurs pour livrer les derniers médicaments thermosensibles varient entre 38 min et 1h 37 min. En effet, la livraison de 15 h 30 représente la livraison la plus conséquente de la journée en termes de produits livrés et de services.

Au niveau de la température initiale de conservation des médicaments frais : elle varie entre +4°C et +7°C, ce qui correspond bien à la température de conservation de ce type de médicaments.

Au niveau de la température extérieure de transport des médicaments dans les sous-sols : elle varie entre +22°C et +24°C tout au long de cette période de tests.

Au niveau de la différence de température subie par les différents tests : elle est très variable et est très importante pour les petits flacons d'eau ppi et de mannitol ainsi que pour les

seringues de 5 ml d'eau ppi. La température moyenne subie par tous les tests (toutes livraisons confondues) est de **+8,12°C**, ce qui est élevé. La plage des températures des ΔT peut varier de 1,8°C (avec utilisation d'une glacière classique) jusqu'à 12,4°C au maximum. On peut l'expliquer notamment par :

- Les temps de livraisons (qui sont souvent longs et donc augmentent la durée d'exposition à une température de 22-23-24°C).
- Les emballages des tests (qui ne sont pas isothermes et ne réduisent donc pas les échanges thermiques : convection, conduction et rayonnement)
- Les importants échanges de chaleur, provoqués par le transport. En effet, le phénomène majeur se produisant est la convection forcée. Elle existe au niveau externe : elle concerne les mouvements d'air dûs à la vitesse du roll et donc augmentent la température de la paroi du contenant. De ce fait la face interne du conditionnement primaire sera réchauffée par conduction thermique. Elle existe également à l'intérieur des tests : la convection forcée concerne également les molécules des tests projetées contre la face interne du contenant qui est plus chaud (due à la conduction précédemment citée). Les molécules récupèrent l'énergie thermique de la paroi et la chaleur se transmet de proche en proche à l'intérieur du produit. Ce phénomène est majoré en raison des importants mouvements du roll qui secouent fortement les substances tests.

On peut remarquer que lors de la sixième livraison du 02/11/2011 la température subie par les tests est bien plus basse que les autres fois : cela est dû au fait que le livreur a utilisé une glacière pour transporter les sachets frais vers leurs services respectifs (les trois phénomènes de transfert de chaleur sont réduits).

A présent, faisons varier les paramètres de l'étude en comparant différents modes de transport de ces produits thermosensibles, afin de se rendre compte du réel avantage conféré par un dispositif isolant.

2. Comparaison de 3 modes de transport

2.1. Objectif

Cette fois-ci, le but est d'étudier le comportement thermique des produits lors de l'utilisation d'autres modes de transport :

- Transport avec un bac de transport classique de l'hôpital en plastique avec pains de glace.
- Transport avec glacière contenant des pains de glace.
- Transport basique : sachet simple sans dispositif d'apport de froid.

2.2. Matériel

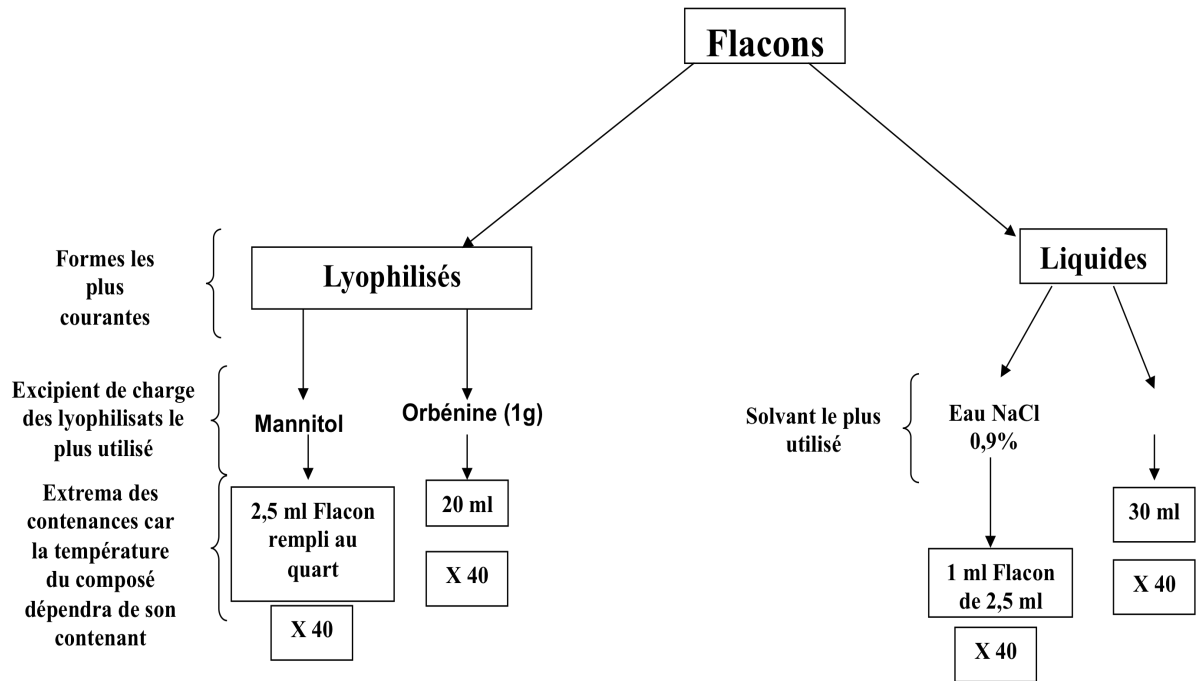
Le principe des tests est identique à celui de la première étude : la méthode de mesure se fera de la même manière que la précédente, c'est-à-dire avec un thermomètre infrarouge.

La glacière, le bac de transport et le sachet seront placés dans la chambre froide la veille afin que leur température interne soit comprise entre +2 et +8°C. Une première mesure sera effectuée en sortie de réfrigérateur (afin de pouvoir soustraire et obtenir un ΔT). Les glacières/boîtes/sachets seront remplis avec les produits tests avant de partir en livraison, puis la mesure de la température des tests se fera à l'arrivée dans les services.

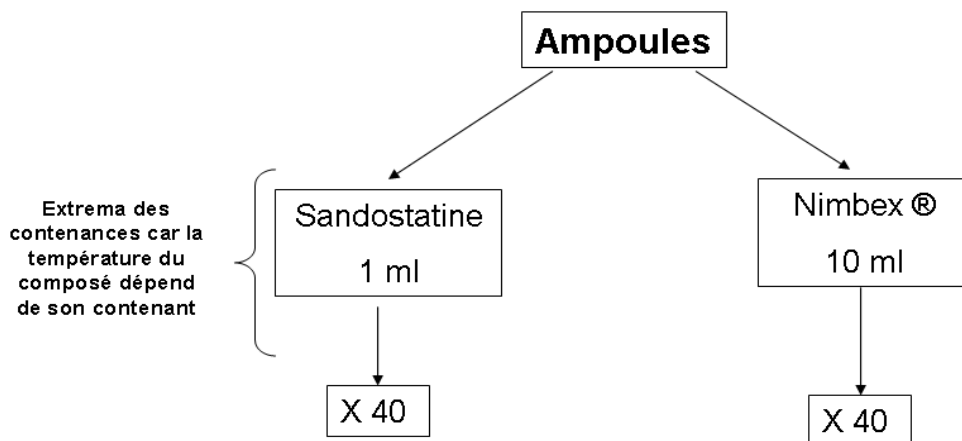
Matériel :

- 160 flacons, 80 ampoules fermées à une extrémité, 80 seringues pré-remplies, 80 unidoses ophtalmiques, 20 stylos à insuline. Cette fois-ci, nous utiliserons les tests en quatre exemplaires. Pour cette expérience, il était possible de rajouter des unidoses et des stylos à insuline afin d'être plus exhaustif concernant les formes pharmaceutiques présentes dans les chambres froides.
- Conditionnements secondaires correspondants si possible.
- Eau ppi + NaCl 0,9 %.
- Mannitol en poudre.
- Thermomètre infrarouge (pour la mesure de température des tests).
- Thermomètre à dilatation (pour la température ambiante).
- Chronomètre.

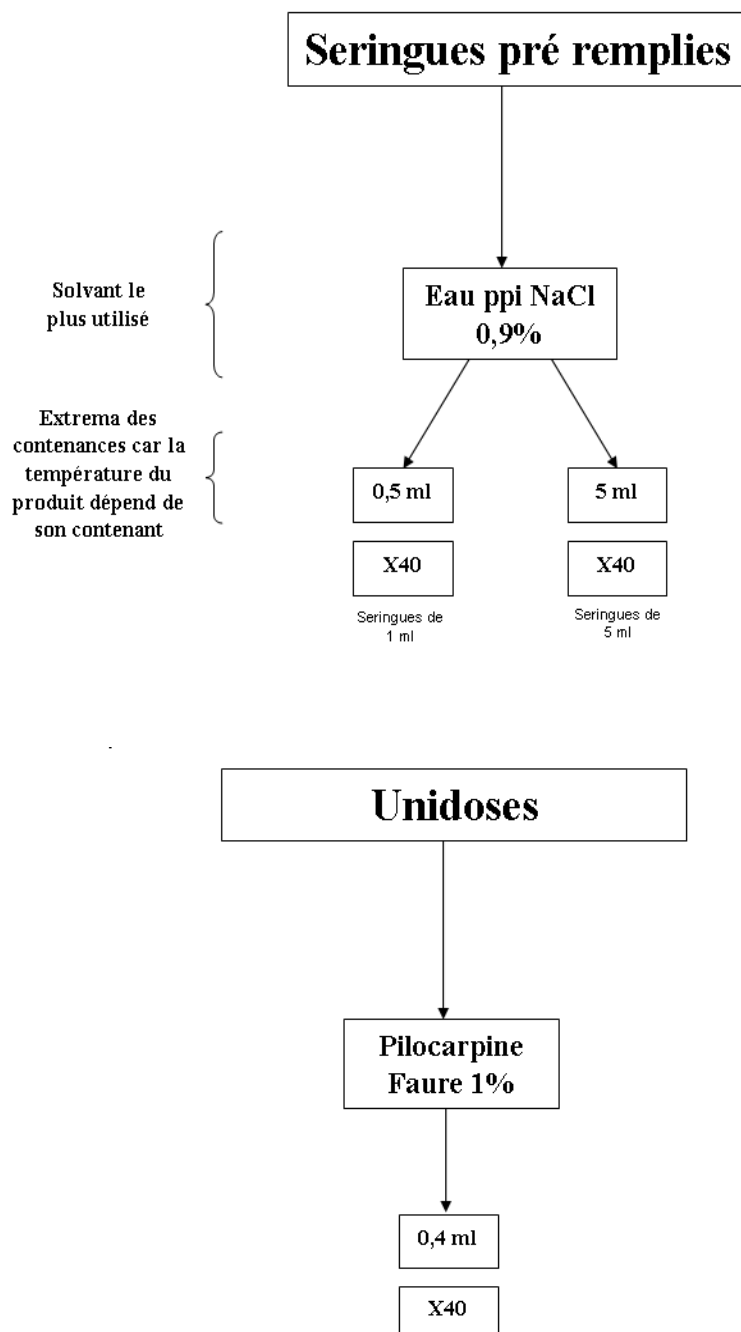
Voici le schéma de fabrication :



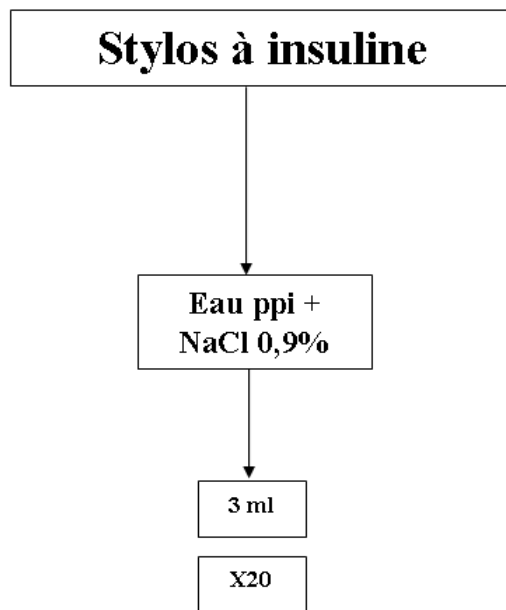
A la base il était prévu qu'une partie des flacons de 20 ml soit remplie de mannitol et l'autre partie avec de l'eau ppi. Il s'est avéré que les périmés contenaient déjà des produits de ce type (en raison d'une rupture de chaîne du froid). Du coup, les flacons de 20 ml d'Orbénine® remplacent les flacons de 20 ml de mannitol et les flacons de 30 ml de Nimbex® remplacent les flacons de 30 ml d'eau ppi. Les tests sont réalisés en « quadruple exemplaire » (d'où le X 40) car il est impossible de mesurer la température sans dénaturer le produit. Un test sert donc uniquement à mesurer la température du flacon directement à la sortie du réfrigérateur et donc à calculer le ΔT , les 3 autres suivent le circuit normal de livraison dans les sous-sols (sachet, caisse et glacière).



Il n'est pas possible de fabriquer des ampoules dans le service de galénique de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon. Par chance, les médicaments périmés destinés à être détruits contenaient des ampoules de Sandostatine® 1 ml et de Nimbex® 10 ml.



Les unidoses ont été rajoutées par rapport aux précédents tests, car il était impossible d'en récupérer. Après la rupture de chaîne du froid du 15/11/2011, il était possible d'utiliser la Pilocarpine Faure® destinée à être détruite.



2.3. Méthode

La méthode utilisée est presque identique à la première. Le schéma d'expérience suivant décrit les étapes de sa réalisation.

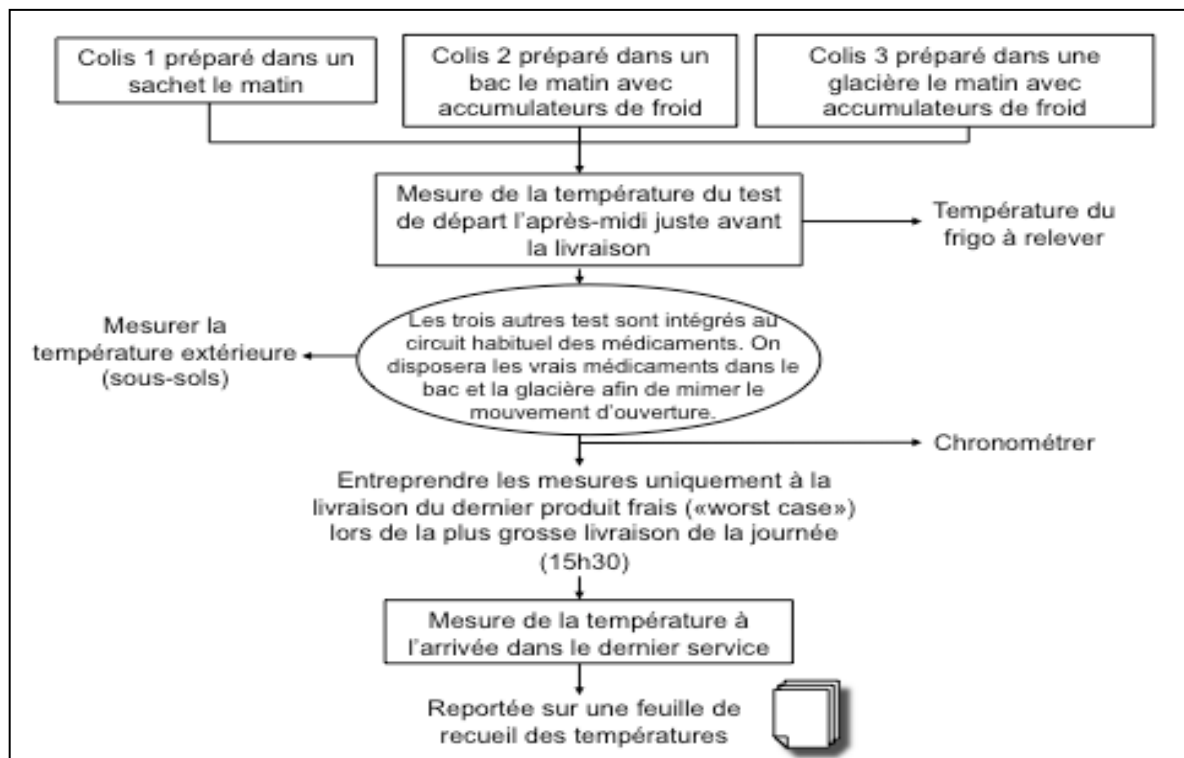


Figure 22 : Schéma de l'expérience



Figure 23 : Les 3 modes de transport : sachet/bac + pains de glace/glacière + pains de glace.

Les pains de glace sont séparés des produits par du papier bulle afin d'éviter le contact direct.

2.4. Résultats

Voici les résultats obtenus (NB : Les vials sont les flacons) :

Tableau X : Tableau de relevé de température de l'expérience 3

<u>Nouvelle feuille de relevé de températures</u>													
	T°C frigo	T°C produit au départ	T°C extérieure	Temps-service	T°C produit à l'arrivée: transport sachet	ΔT Sachet	Moyenne ΔT Sachet	T°C produit à l'arrivée: transport bac + entrecapots	ΔT bac	Moyenne ΔT bac	T°C produit à l'arrivée: transport glacière + entrecapots	ΔT Glacière	Moyenne ΔT Glacière
Livraison 1 12/12/2011													
Linéaire : Pégéto													
Vial 25 ml de mannitol	7,6	15,6	18°C	25min 00 Service 00	15,6	8	8,06	10	5,4	3,64	7,9	0,2	0,96
Vial 20 ml Chloréline	10,2	16,4			16,4	5,2		12	0,8		11,6	0,4	
Vial 25 ml de 1ml Eau NaCl	10,2	17,6			17,6	5,4		16,4	3,2		14,4	2,2	
Vial 30 ml Nimbex	5,4	11,6			11,6	5,2		7,2	1,8		5,4	0	
Ampoule 1ml Sandostatine	9,8	17,4			17,4	7,5		10,8	4		9,8	0	
Ampoule 10 ml Nimbex	6,4	13,4			13,4	7		11	4,5		6,4	0	
Seringue 0,5ml Eau NaCl	5,6	16,4			16,4	10,8		10,4	4,8		6,2	0,6	
Seringue 5 ml Eau NaCl	4,8	14,8			14,8	10		8	3,2		6,4	1,6	
Unitéses Pilo 0,4 ml	10,2	17			17	6,8		14,6	4,4		11,6	1,4	
Stylos à insuline 3ml	7	14,6			14,6	14,6		11,8	4,2		7,2	0,2	
Livraison 2 12/12/2011													
Linéaire : Niccol													
Vial 25 ml de mannitol	7,6	15,8	21°C	38min 17 Service 10	15,8	12,2	9,25	12,6	5	6,06	9	1,4	3,26
Vial 20 ml Chloréline	10,2	16,4			16,4	6,2		17,2	4		13,2	0	
Vial 25 ml de 1ml Eau NaCl	11,4	21,2			21,2	9,8		17,2	5,8		17	5,6	
Vial 30 ml Nimbex	5,6	11,6			11,6	6		9,6	4		9	3,4	
Ampoule 1ml Sandostatine	8,6	17,6			17,6	9		16,4	6,8		12,6	4	
Ampoule 10 ml Nimbex	6,8	16			16	8,2		10,2	6,4		9,2	2,4	
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	7,2	17,6			17,6	10,4		16,8	8,6		12	4,8	
Seringue 5 ml Eau NaCl	6,4	16,6			16,6	9,2		12,4	6		8,6	2,2	
Unitéses Pilo 0,4 ml	8,2	16,8			16,8	11,6		16,8	8,6		14,8	6,6	
Stylos à insuline 3ml	8,2	18,2			18,2	10		14,4	5,4		11	2,4	

Livraison 6 19/12/2011													Livreur : Philippe												
Vial 2,5 ml de mannitol	7,8								14,6	6,8	11,2	3,4	3,6	-4,2											
Vial 20 ml Obéline	11,2							14,4	3,2	11,4	0,2	6		-5,2											
Vial 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	11,6							14,2	2,6	11	-0,6	9,2		-2,4											
Vial 30 ml Nimbex	6,6							9,6	3	7	0,4	2,2		-4,4											
Ampoule 1 ml Sandostatine	8,2							13,4	5,2	10,8	2,6	5,6		-2,6											
Ampoule 10 ml Nimbex	5,2							11,6	6,4	8,8	3,6	3,6		-1,6											
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	5,4							14	8,6	9,6	4,2	3		-2,4											
Seringue 5 ml Eau NaCl	4,2							12,2	8	7,6	3,4	2,4		-1,8											
Unidoses Pilo 0,4 ml	10							14,4	4,4	9,6	-0,4	5		-5											
Stylos à insuline 3 ml	8,4	8,2	8,4					13	4,6	11,4	3,2	6,2		-2,2											
Livraison 7 20/12/2011													Livreur : Nicol												
Vial 2,5 ml de mannitol	7							13	6	11,8	4,8	7		0											
Vial 20 ml Obéline	10,4							14	3,6	11,8	1,4	9		-1,4											
Vial 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	9,2							17,4	8,2	13,6	4,4	10,2		1											
Vial 30 ml Nimbex	5,4							7,6	2,2	8,8	3,4	4,8		-0,6											
Ampoule 1 ml Sandostatine	7,6							15,6	8	12,4	4,8	8,2		0,6											
Ampoule 10 ml Nimbex	5,4							10,8	5,4	10	4,6	4,2		-1,2											
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	5,6							12,8	7,2	10,8	5,2	5,2		-0,4											
Seringue 5 ml Eau NaCl	4,4							10	5,6	7,6	3,2	2,6		-1,8											
Unidoses Pilo 0,4 ml	6,8							15,2	8,4	9,4	2,6	6,2		-0,6											
Stylos à insuline 3 ml	7,6	8	7,6					13,4	5,8	11,8	3,8	4,6		-3											
Livraison 8 21/12/2011													Livreur : Nicol												
Vial 2,5 ml de mannitol	7							12,8	5,8	9,6	2,6	3,8		-3,2											
Vial 20 ml Obéline	8,2							11,2	3	10,6	2,4	4,4		-3,8											
Vial 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	10,4							13,4	3	12,6	2,2	9,2		-1,2											
Vial 30 ml Nimbex	5,6							7,6	2	7,2	1,6	2,6		-3											
Ampoule 1 ml Sandostatine	7,6							11,6	4	9	1,4	4		-3,6											
Ampoule 10 ml Nimbex	5							8,4	3,4	7,4	2,4	1,4		-3,6											
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	4,8							13,4	8,6	7,6	2,8	0,2		-4,6											
Seringue 5 ml Eau NaCl	4,8							10	5,2	6,8	2	0,2		-4,6											
Unidoses Pilo 0,4 ml	6,4							13,8	7,4	9,2	2,8	4,2		-2,2											
Stylos à insuline 3 ml	8,2	8,4	8,4					12,6	4,4	10,2	1,8	2,2		-6,2											

Livreur : Nicol												
Livraison 9 22/12/2011												
Vial 2,5 ml de mannitol	7,4	22°C			17,8	10,4	13,2	5,8	5	-2,4		
Vial 20 ml Orbéline	9,2				15,6	6,4	13,6	4,4	6,4	-2,8		
Vial 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	9,8				19,6	9,8	13,8	4	12	2,2		
Vial 30 ml Nimbex	5,2				10,2	5	8,6	3,4	3,6	-1,6		
Ampoule 1 ml Sandosoline	6,2	16min 34 Service H3			15	8,8	15,2	9	9	2,8		
Ampoule 10 ml Nimbex	5,2				12,2	7	9,2	4	4,2	-1		
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	5,2				14,2	9	10,4	5,2	2,4	-2,8		
Seringue 5 ml Eau NaCl	4,8				12,8	8	9,2	4,4	0	-4,8		
Unidoses Pilo 0,4 ml	7,2				17	9,8	13,4	6,2	10,2	3		
Stylos à insuline 3 ml	8,4	8	8,2		14,8	6,4	13,2	5,2	7,4	-0,8		
Livreur : Nicol												
Livraison 10 03/01/2012												
Vial 2,5 ml de mannitol	6,8	17°C			16,8	10	14,2	7,4	7,2	0,4		
Vial 20 ml Orbéline	9,2				16,6	7,4	13,2	4	6,2	-3		
Vial 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	10,6				17,6	7	15,2	4,6	11	0,4		
Vial 30 ml Nimbex	4,2				13,4	9,2	11	6,8	5,6	1,4		
Ampoule 1 ml Sandosoline	7,4	1 heure 22 min 30 sec Service O2			17,4	10	12,2	4,8	9,6	2,2		
Ampoule 10 ml Nimbex	5,4				15,2	9,8	11,8	6,4	4,6	-0,8		
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	4,2				15,4	11,2	12,2	8	5,2	1		
Seringue 5 ml Eau NaCl	3,6				14,6	11	10,4	6,8	5,2	1,6		
Unidoses Pilo 0,4 ml	8,4				16,2	7,8	14,4	6	8	-0,4		
Stylos à insuline 3 ml	7,8	7,6	8		15,8	8	14,4	6,6	7,6	-0,4		
											Température moyenne en °C subie par les produits pendant ces 10 livraisons avec galcière	4,392
											Température moyenne en °C subie par les produits pendant ces 10 livraisons avec sac simple	7,668
											Température moyenne en °C subie par les produits pendant ces 10 livraisons avec sachet	-0,337

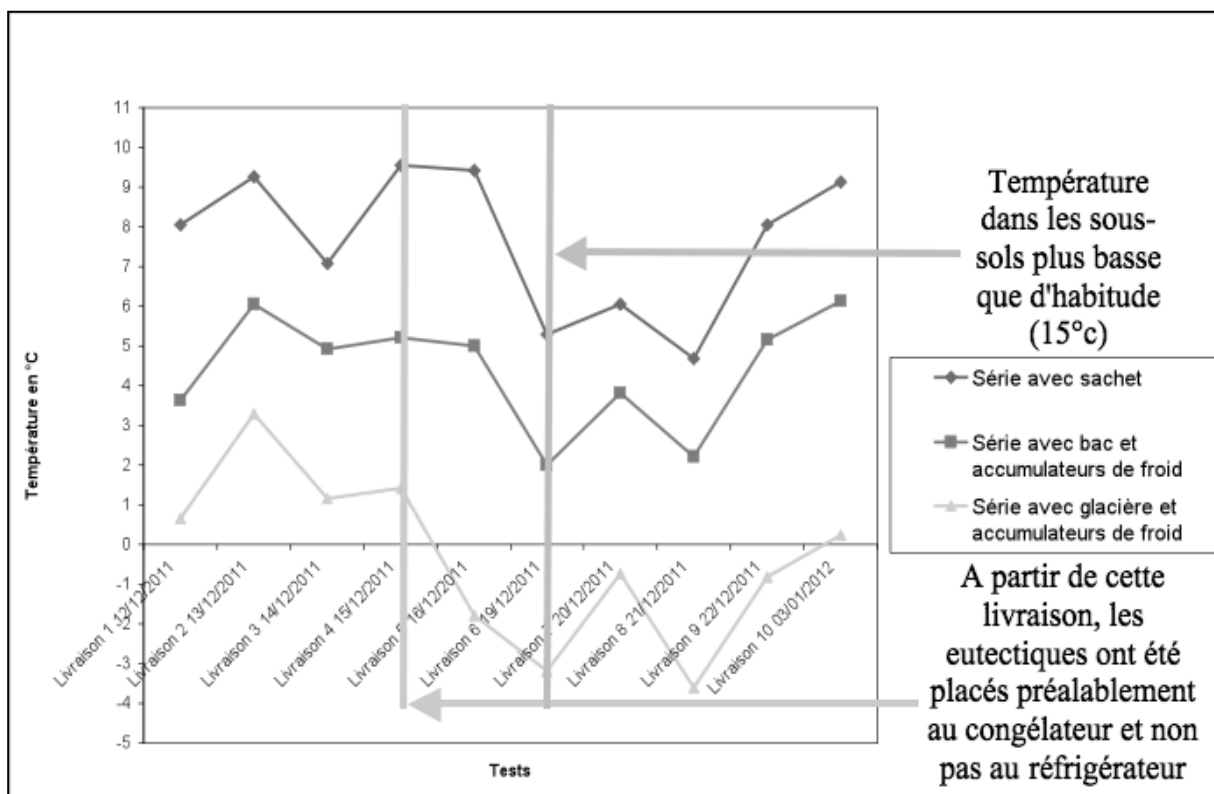


Figure 24 : Moyennes des ΔT subies par les tests lors de chaque livraison

Tableau XI : Moyenne des ΔT par tests lors des différents transports

Sachet simple	Moyenne des ΔT par tests en °C
Flacon 2,5 ml de mannitol	9,3
Flacon 20 ml Orbénine®	6,12
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	7,14
Flacon 30 ml Nimbex®	5,16
Ampoule 1 ml Sandostatine®	7,86
Ampoule 10 ml Nimbex®	7,4
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	9,38
Seringue 5 ml Eau NaCl	8,88
Unidoses Pilo® 0,4 ml	7,98
Stylos à insuline 3 ml	7,36

Avec Bac	Moyenne des ΔT par tests en °C
Flacon 2,5 ml de mannitol	5,46
Flacon 20 ml Orbénine®	3,16
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	4
Flacon 30 ml Nimbex®	3,14
Ampoule 1 ml Sandostatine®	4,62
Ampoule 10 ml Nimbex®	5
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	5,38
Seringue 5 ml Eau NaCl	5
Unidoses Pilo® 0,4 ml	4,32
Stylos à insuline 3 ml	4,08

Avec glacière	Moyenne des ΔT par tests en °C
Flacon 2,5 ml de mannitol	-0,4
Flacon 20 ml Orbénine®	-2,07
Flacon 2,5 ml de 1 ml Eau NaCl	1,66
Flacon 30 ml Nimbex®	-0,8
Ampoule 1 ml Sandostatine®	0,04
Ampoule 10 ml Nimbex®	0,14
Seringue 0,5 ml Eau NaCl	-0,74
Seringue 5 ml Eau NaCl	-0,72
Unidoses Pilo® 0,4 ml	0,2
Stylos à insuline 3 ml	-0,68

2.5. Analyse

Au niveau des temps de livraison : les temps mis par les opérateurs pour livrer les derniers médicaments thermosensibles varient entre 16 min et 1h 22 min. Ce temps est plus ou moins identique à la première étude.

Au niveau de la température extérieure de transport des médicaments dans les sous-sols : elle varie entre +15°C et +23°C tout au long de cette période de tests. A cette période de l'année, la température extérieure est plus basse que lors de la première série de tests. La température interne des tests transportés en sachet simple va donc dépendre de la température extérieure et de ce fait être diminuée.

Au niveau du ΔT subi par les différents tests :

- *Pour le transport en sachet simple* : la température moyenne subie par les produits tests est de + **7,658 °C**. Elle est moins élevée que lors de la première étude. Ceci est dû à la baisse de température dans les sous-sols. Les flacons de mannitol et les seringues sont les plus touchés (ΔT d'environ 9°C).

- *Pour le transport en bac réfrigéré avec pains de glace* : la température moyenne subie par les produits tests est de + **4,416°C**.
- *Pour le transport en glacière réfrigérée avec pain de glace* : la température moyenne subie par les produits tests est de **-0,337°C**. Ce qui signifie qu'en moyenne, la température des tests chutait par rapport à leur température initiale en sortie de chambre froide. La température à l'intérieur de la glacière était toujours inférieure à +8°C. Cependant, le risque dans ce genre de cas est la congélation. En effet, lors de cette série de tests, la température de certains produits est descendue à 0 °C ce qui n'est pas une température optimale. Elle est située en dehors des conditions de conservation fixées par l'AMM et la congélation est bien plus délétère que la chaleur.

Remarque 1 : avant la quatrième livraison du 15/12/2011, les eutectiques étaient placés au réfrigérateur et non pas au congélateur afin de voir si la quantité de frigories libérée suffisait à maintenir les produits entre +2 et +8°C. Cependant cela n'était visiblement pas le cas, vu que le ΔT est monté jusqu'à +3°C. C'est donc à partir de cette quatrième livraison que les pains de glace ont été placés au congélateur. A ce moment, la température interne des produits transportés en bac et en glacière a chuté de manière plus probante.

Remarque 2 : le sixième, septième et huitième jour, la température dans les sous-sols était plus basse que d'habitude (15°C, 19°C, 17°C), d'où la baisse significative du ΔT lors de ces 3 livraisons surtout pour le transport en sachet.

3. Discussion générale

3.1. *Commentaire de l'étude*

Lors de la première série de tests, nous avons constaté que la différence de température entre un produit en sortie de chambre froide et l'arrivée dans un service est importante pour un transport sans dispositif d'apport de froid : **8,12°C** en moyenne. Certains produits peuvent même passer **de 4,2°C à 16,8°C** lors d'une seule livraison. Concernant le transport par bac contenant des pains de glace, le ΔT est diminué par rapport à un transport classique. Cependant, la température de transport des produits n'est toujours pas dans les valeurs fixées par l'AMM. On peut finalement conclure que l'utilisation de la glacière est le meilleur moyen de garder les produits en dessous de 8°C mais le problème se situe au niveau du risque important de congélation. Il faut alors éviter le contact direct entre le pain de glace et le médicament, et même dans ce cas, le risque de congélation n'est pas nul. Il y a donc un risque de dégradation définitive et brutale des produits.

Un complément d'information a pu être apporté à cette étude : lors de ce stage hospitalier, une panne de chambre froide s'est produite, menaçant l'ensemble du stock de produits thermosensibles de la pharmacie. Le groupe frigorifique a soufflé une température de 25°C dans l'enceinte pendant une période de 6 heures environ. Au matin, les produits ont été placés en quarantaine dans une autre chambre froide, en attendant d'avoir des précisions quant à leur possible utilisation ou non. Cet événement a pu être propice à l'établissement de données de stabilité sur l'ensemble des produits et a permis d'apporter une réflexion supplémentaire à notre problématique.

Dans ce genre de cas, le but est de recueillir le maximum d'informations auprès des laboratoires sur la stabilité de tous les médicaments thermosensibles de la pharmacie pour une plage de température comprise entre +8°C et +25°C. Le but est de voir quelles sont les tolérances acceptables en dehors des conditions de conservation fixées par l'AMM. Il faut disposer du maximum d'informations possibles concernant l'incident : la courbe de température avec la température maximale atteinte lors de l'excursion, le temps ainsi que le nom des produits avec parfois leur date de péremption et leur numéro de lot. Il faut également tenir compte du prix du produit afin d'évaluer les pertes a priori.

Les laboratoires détenteurs des AMM de toutes les spécialités répertoriées dans les réfrigérateurs de la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon ont été contactés par

téléphone. Il y avait 137 spécialités en tout et 42 laboratoires à contacter. La courbe de température dans la chambre froide avec la température maximale atteinte a été envoyée par fax à chaque laboratoire. Toutes les réponses ont été consignées dans un tableau de conduite à tenir en cas de rupture de chaîne du froid. Une demande de confirmation écrite a été demandée à toutes les industries pharmaceutiques pour pouvoir apporter une preuve.

Le tableau suivant a été établi : le tableau complet est disponible en [Annexe II]

Nom commercial	DCI	Présentation / forme galénique	Laboratoire	Numéro de téléphone à contacter en cas de problème	Durée de conservation en dessous de 15°C	Conduite à tenir	Sources
Actilyse	Alteplase	2MG INJ FL	BOEHRINGER INGELHEIM	03.26.50.45.33	Impossible	A détruire	Fax BOEHRINGER INGELHEIM
Actosolv	Urokinase	100000UI INJ FL / 600000UI INJ FL	EUMEDICA	0032.64.27.17.00 (Belgique)	6 mois	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'abération	Fax EUMEDICA
Ambisome	Amphotéricine B liposomale	50MG INJ FL	GILEAD SCIENCES	01.46.09.41.00	Illimité si 25°C max	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'abération	Mail GILHEAD SCIENCES
Amvisc Plus	Hyaluronate de Na	SER PRE REMPLIE 16mg/ml	BAUSCH + LOMB	04.67.12.30.70	Quelques heures à 7 jours	Remplacer au réfrigérateur. Pas d'incidence	Mail BAUSCH + LOMB
Atracurium	Bésilate d'atracurium	25MG INJ AMP 2.5ML / 50MG INJ AMP 5ML	HOSPIRA	08.26.30.03.02	Impossible	A détruire	Fax HOSPIRA
Botox	Toxine botulémique type A	100U INJ IM- SC	ALLERGAN FRANCE	01.49.07.83.00	14 jours à 25°C ou 7 jours à 30°C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'abération	Mail ALLERGAN FRANCE
Candidas	Caspofungine	50MG INJ IV / 70MG INJ IV	MERCK SHARP et DOHME- CHIBBRET	01.47.54.88.00	Maximum 48 h sans dépasser 25°C	Remplacer au réfrigérateur. Pas d'abération	Fax MERCK SHARP et DOHME- CHIBBRET
Celcurine	Suzaméthonium chlorure	100MG INJ AMP 2ML	PFIZER (CFP étroite la stabilité de la Celocurine)	01.47.04.80.44	1 mois	Sortir le produit du réfrigérateur et doit être utiliser maximum 1 mois plus tard	Fax CFP

Sur les 137 spécialités répertoriées dans les chambres froides et réfrigérateurs d'HEH :

- D'après les données laboratoires, 34 spécialités doivent être détruites en cas de rupture de chaîne du froid (environ 25%) et parmi elles, aucune concernant les médicaments dérivés du sang. Sur ces 34 spécialités :
 - 4 laboratoires commercialisant 28 spécialités ne souhaitent pas garantir la qualité de leur produit « en dehors des conditions préconisées par l'AMM ». Nous ne disposons pas de réels arguments pour ces 28 spécialités.
 - Un laboratoire ne dispose pas de données officielles concernant une excursion de température sur son produit. Le médicament doit donc être jeté, faute de preuves.
 - 3 laboratoires ont confirmé que leurs 5 produits ne supportaient aucune rupture de chaîne du froid.
- 16 spécialités voient leur date de péremption ou leurs conditions de conservation modifiées. Il s'agit d'environ 11% du stock total.
- 8 spécialités commercialisées par 6 laboratoires n'ont pas fait l'objet d'une réponse directe. Elles doivent toutes faire l'objet d'une analyse au cas par cas. Un laboratoire n'a pas souhaité livrer les limites de tolérance en cas de rupture courte.
- 79 médicaments ne subissent aucune altération en cas de rupture de chaîne du froid, c'est-à-dire environ 58% du stock des spécialités de l'hôpital.

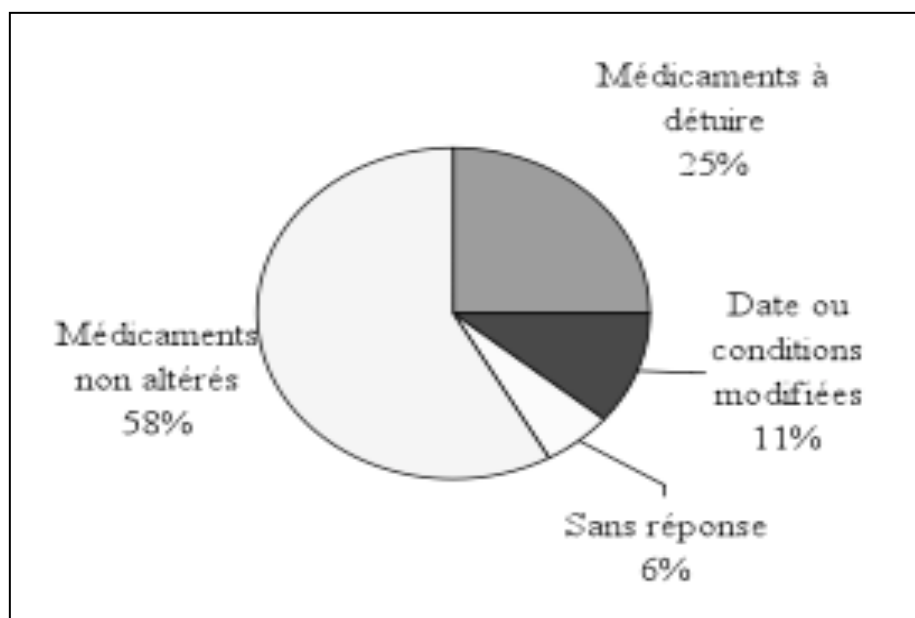


Figure 25 : Diagramme de répartition des produits

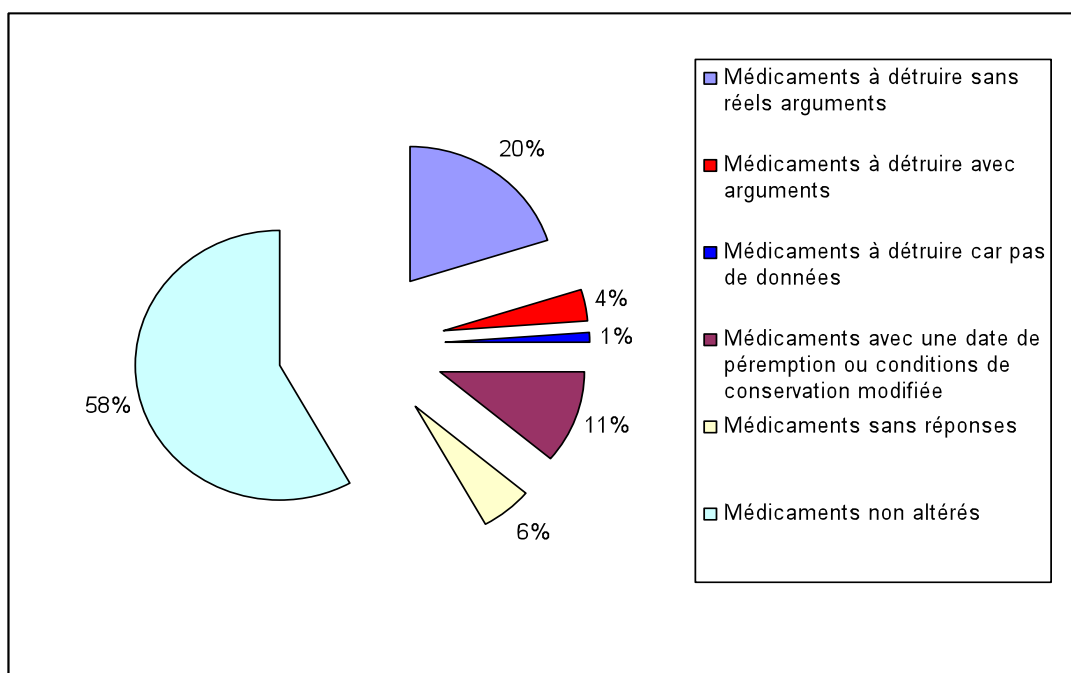


Figure 26 : Diagramme de répartition des produits après analyse minutieuse des réponses des laboratoires

Au final, même si la température interne des produits augmente très rapidement à température ambiante, l'impact de celle-ci est dépendant du type de médicament impliqué. Presque 60% du stock ne subit pas d'altération de sa qualité. Il en reste cependant 20% dont on ne connaît pas vraiment les données de stabilité et qui pourraient éventuellement ne pas subir d'altération lors de courtes ruptures de chaîne du froid.

3.2. Limites de l'étude

L'expérience mise en œuvre grâce au thermomètre infrarouge n'est pas infaillible. Il faut en mesurer les limites et interpréter les résultats avec prudence :

- *Limites liées à la méthode de mesure* : la mesure de température par thermomètre infrarouge comporte quelques erreurs d'interprétation. En effet, la précision de ce thermomètre est de $\pm 1^{\circ}\text{C}$: ce qui signifie qu'une température mesurée de 5°C ne signifie pas forcément qu'il s'agit de la température réelle du produit : elle peut être de 4°C ou de 6°C . Cette imprécision est importante pour la plage de température considérée ($+2^{\circ}\text{C}$ à $+8^{\circ}\text{C}$). De plus, cette expérience implique une certaine difficulté de mise en œuvre : tout au long de sa réalisation, la difficulté était la mesure de la température. En effet, il est très difficile de mesurer avec un thermomètre infrarouge

des petites quantités 0,5 ml, 1 ml, etc. Il fallait vider le produit dans un récipient afin de pouvoir avoir une plus grande surface pour mesurer à distance, ce qui provoquait des élévations de température. Cependant, vu que l'on fait une soustraction pour obtenir un ΔT et que la mesure se fait de la même manière avant et après livraison, on retranche cette élévation de température.

- *Limites liées aux tests* : les tests utilisés pour cette expérience ne sont pas représentatifs à 100% du comportement thermique de tous les médicaments de la chambre froide. En effet, l'inertie thermique est différente pour chaque produit : certains auront l'aptitude à emmagasiner la température plus rapidement que d'autres et certains seront inertes plus longtemps.
- *Limites liées à la température extérieure* : la mesure de la température va dépendre en partie de la température extérieure étant donné que le produit est étalé sur une surface exposée à l'air libre. La période où cette étude a été réalisée n'était pas la période la plus chaude de l'année (mois de novembre à décembre). Le ΔT peut donc être encore plus important pendant la période estivale.
- *Biais humains* : les biais humains sont tout simplement les erreurs de l'expérimentateur. Elles peuvent concerner des erreurs de lecture ou bien de manipulation.

3.3. Commentaires par rapport aux données bibliographiques

Il n'y a pas vraiment de comparaison possible concernant la mesure de la température interne de médicament dans la littérature car peu de données sont disponibles sur le sujet. En général, le thermomètre infrarouge est utilisé pour une mesure externe et non interne de la température. Il existe néanmoins un certain nombre de textes réglementaires et de recommandations (vus en 2.4.), mais aucun ne préconise vraiment de solutions pour de petits transports interservices à l'hôpital.

3.4. Solutions envisageables et perspectives

3.4.1. Moyens utilisables

3.4.1.1. Les emballages isothermes

L'emballage isotherme peut être considéré dans de nombreux cas comme une solution efficace. Il doit être conçu dans un matériau ayant des propriétés d'isolant thermique afin de limiter les échanges comme la conduction, la convection et le rayonnement. Il peut s'agir d'une glacière, d'un carton en polystyrène, etc. [55]

3.4.1.2. Les sources de froid

Les accumulateurs de froid ont pour rôle de compléter l'action de l'emballage isotherme pour maintenir la température requise le temps nécessaire. Ils agissent par libération de frigories. Lors du changement de phase, environ 80% des frigories sont libérées au changement d'état physique pour la fusion solide/liquide (gels eutectiques et glace) et 100% lors de la sublimation solide/gaz pour la glace carbonique. Au-delà du palier de fusion, la remontée en température est rapide. Il ne faut donc pas dépasser le temps imparti.

L'eau a une température de changement de phase de 0°C et l'énergie libérée lors de son changement est de 84 kcal/kg soit 350 kJ. La solution saline ou glycolée subit un changement de phase de 0 à 20°C et libère de 84 à 55 kcal/kg en fonction de la concentration. En ce qui concerne la glace carbonique, son point de changement de phase est à -80°C et libère 150kcal/kg.

La période précédant le changement de phase, la température dans l'emballage peut descendre en dessous de la température requise. Il faut donc éviter le contact direct avec le produit. La quantité de froid à mettre en œuvre dépendra entièrement de l'emballage isotherme préalablement choisi.

Les accumulateurs de froid peuvent être : des sachets, des briquettes d'eau ou un eutectique liquide ou gélifié. Un eutectique correspond à un mélange de plusieurs substances dont le point de fusion est caractéristique du mélange et inférieur au point de fusion de chacun des constituants. Le choix d'un eutectique se fait en fonction de la température désirée (celui dont le point de fusion est proche de cette température).

Un accumulateur de froid possède une durée de congélation minimum avant utilisation, un intervalle de temps pour lequel la température est maintenue et un nombre limité d'utilisations. [55]

3.4.1.3. Les enregistreurs et indicateurs : suivi de la température

Le suivi de la température permet d'être sûr de la bonne conservation des produits en toutes circonstances.

3.4.1.3.1. Les enregistreurs de température

Ils permettent de suivre l'évolution de la température tout au long du transport et doivent être placés aux endroits où la température risque d'être la plus élevée (worst-case).

Il existe :

- les enregistreurs mécaniques (bande papier) : cependant son utilisation dans notre cas n'est pas très pertinente car il est encombrant et des chocs ont lieu perpétuellement lors du transport, ce qui risquerai de fausser le résultat.
- les enregistreurs électroniques programmables qui possèdent une précision supérieure aux enregistreurs mécaniques. L'enregistrement des données est récupéré sous forme de courbes.

Ces enregistreurs font l'objet d'une norme française : la norme AFNOR E 18-150 intitulée « Enregistreurs de température pour le transport, l'entreposage et la distribution des produits surgelés et réfrigérés ». Elle spécifie les méthodes d'essai qui permettront de vérifier la conformité du matériel.

3.4.1.3.2. Les indicateurs de température

Les indicateurs réagissent à un apport d'énergie et permettent de savoir s'il y a eu dépassement d'une température donnée. Ils ne sont généralement pas réversibles. Certains d'entre eux permettent d'intégrer le facteur temps, en réagissant quand le dépassement de température se prolonge au-delà d'une certaine durée.

On distingue :

- les indicateurs chimiques conçus pour réagir chimiquement à une température donnée. Une fois la température dépassée, l'indicateur change de couleur.
- les indicateurs physiques qui sont basés sur la congélation d'un liquide coloré.

Ces indicateurs peuvent être utilisés sur presque toutes les plages de température voulues. Ils doivent être positionnés judicieusement aux points critiques du moyen de transport. Ces indicateurs ne permettent pas de suivi dans le temps. Ce type de test permet de savoir si les emballages sont efficaces sur une durée déterminée. [17], [55]

Des solutions existent, il convient ensuite de les étudier et de les adapter au cas particulier de l'hôpital en analysant le coût mais aussi le temps de mise en place et les risques que cela peut poser.

3.4.2. Solutions proposées par d'autres centres hospitaliers

La première solution est une solution proposée par la commission de sécurisation du circuit du médicament de l'ORMEDIMS de Poitou-Charentes, et la deuxième est issue des hôpitaux universitaires de Genève.

3.4.2.1. Exemple de l'ORMEDIMS Poitou-Charentes

3.4.2.1.1. Description

Afin de permettre de conserver les produits entre 2 et 8°C, l'ORMEDIMS conseille d'utiliser des emballages isothermes, afin de minimiser les pertes de froid, associés à un dispositif d'apport de froid. Il faut donc placer les médicaments dans des conteneurs adaptés au volume du produit à transporter.

Plusieurs possibilités sont évoquées pour le transport des médicaments thermosensibles :

- des pochettes isothermes utilisables avec des sachets ou briquettes accumulateurs de froid à placer préalablement au **réfrigérateur** et non au congélateur. Inconvénient : le temps permettant à ce système de garantir une plage de température entre 2 et 8°C est très court : 20 minutes.



Figure 27 : Pochette isotherme utilisable avec des sachets accumulateurs de froid à placer au réfrigérateur Source [57]

- un conteneur rigide ou un sac isotherme utilisable avec des eutectiques préalablement **congelés**.



Figure 28 : Sac isotherme ou glacière utilisable avec des eutectiques à placer au congélateur
Source [57]

En ce qui concerne le suivi de la température, l'ORMEDIMS propose d'utiliser des étiquettes informatives. En effet, étant donné que le temps de maintien des produits à température entre 2°C et 8°C est connu, le renseignement de l'heure de départ de la pharmacie et l'heure maximale autorisée d'arrivée dans le service servira de témoin. Si, lors de la réception dans le service, l'heure est dépassée, la pharmacie devra être prévenue pour définir la conduite à tenir.

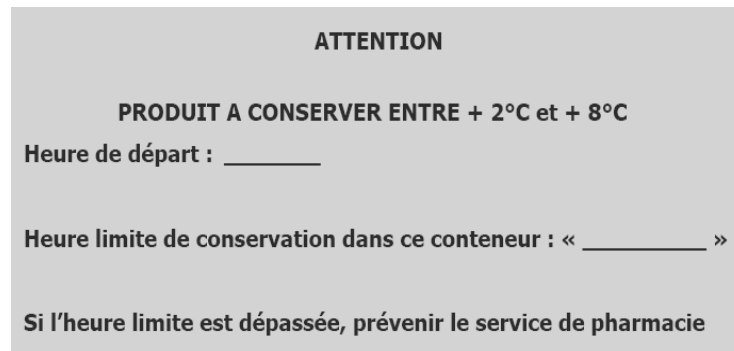


Figure 29 : Exemple d'étiquette à apposer sur les dispositifs réfrigérants. Source [57]

3.4.2.1.2. Commentaires

Concernant les pochettes isothermes à placer au réfrigérateur : ce dispositif n'est pas vraiment adapté à notre situation étant donné que certaines livraisons peuvent durer 1 h 30. Ce type de dispositif peut éventuellement être envisagé si le circuit est modifié en dédiant un seul livreur à la livraison des produits thermosensibles. Dans ce cas là, il faut s'assurer que l'ensemble de la livraison ne dure pas plus de 20 minutes.

Concernant les sacs isothermes et les glacières, le coefficient de conduction thermique λ est diminué au maximum et dans ce cas là, le temps de maintien à une température comprise entre 2°C et 8°C est plus long. Le nombre de pains de glace devra être adapté pour cette plage de température.

3.4.2.2. Exemple des Hôpitaux Universitaires de Genève

3.4.2.2.1. Description

La deuxième solution est celle proposée par les hôpitaux universitaires de Genève. Il s'agit de la livraison en bacs réfrigérés à chaque service. Ces box réfrigérés sont capables de maintenir une température inférieure à +8°C durant plusieurs heures et ne doivent pas être ouverts lors de leur transport. Au niveau du suivi de température, les HUG proposent de placer un enregistreur USB de température afin d'avoir une traçabilité parfaite des variations de températures lors du transport.



Figure 30 : Bac réfrigéré de livraison à la pharmacie des HUG
Source [34]

3.4.2.2.2. Commentaires

Cet exemple a l'avantage de ne présenter presque aucun risque de rupture de chaîne du froid pour le produit. La boîte est scellée lors de son départ de la pharmacie et le suivi de la température est optimal lors de tout transport. La moindre excursion sera détectée. Cependant, cette technique impose que les box soient dédiés à chaque service individuellement, ce qui augmentera considérablement le volume de livraison même si un service n'a besoin que d'un seul produit en particulier. Plusieurs rolls devront être mobilisés par un seul livreur. Ou alors il faudra organiser une livraison exclusive de médicaments thermosensibles. De plus, l'enregistreur USB a des risques de se perdre dans l'hôpital et de ne plus revenir à la pharmacie, ce qui impose un investissement financier permanent.

3.4.2.3. Proposition de solution et perspectives

Au regard des exemples mentionnés précédemment, il pourrait être intéressant de prendre exemple sur l'ORMEDIMS et d'utiliser des sacs isothermes à l'hôpital Edouard Herriot de Lyon.

Ils seront dédiés à chaque service lors d'une livraison afin d'éviter l'ouverture répétitive du sac de service en service et ainsi de provoquer des petites ruptures de chaîne du froid. Le choix du sac isotherme devra se faire en ayant une bonne connaissance du temps durant lequel le dispositif est capable de maintenir une température entre 2°C et 8°C. Ceci permettra de vérifier qu'il est bien adapté à notre situation. Il faudra vérifier qu'il existe bien une séparation entre le pain de glace et les produits dans le sac afin d'éviter une congélation délétère et également se renseigner sur le nombre de pains de glace ou eutectiques qu'il faudra utiliser.

L'utilisation de sacs réfrigérés n'engendrera pas le même encombrement dans les rolls n'est un bac réfrigéré dédié à chaque service. Ils seront remplis avant livraison dans la chambre froide par les préparateurs avec une étiquette mentionnant le service concerné mais également l'intitulé : « à conserver entre 2 et 8°C ». Les pains de glaces seront rajoutés au dernier moment par le livreur ou le préparateur avant livraison.

L'utilisation de glacières pourra être envisagée uniquement pour les médicaments de gros volumes ne pouvant pas être transportés dans un simple sac isotherme. De la même manière qu'avec les sachets isothermes, une étiquette mentionnant le service dédié mais également la mention « à conserver entre 2 et 8°C » sera apposée sur le couvercle et il faudra se renseigner sur la durée de maintien à cette température.

Une fois la livraison effectuée, les médicaments sont placés au réfrigérateur du service et le livreur récupère les dispositifs.

Concernant le suivi du produit, l'étiquette mentionnant le service pourra comporter l'heure de départ de la pharmacie et l'heure maximale autorisée d'arrivée dans les services. Par exemple si le sac isotherme permet un maintien de 2h à température comprise entre 2°C et 8°C et que le médicament est sorti de la chambre froide à 14h 20, l'heure maximale théorique sera de 16h 20. Cette limite dépassée, l'utilisation de ces produits ou non dépendra de la décision pharmaceutique. L'ensemble du personnel devra être formé à ces étapes.

Cette méthode n'est certainement pas la plus efficace car il existe encore des risques au niveau qualité du produit comme l'ouverture malencontreuse du sac isotherme et des risques de non respect de la procédure comme l'oubli de l'indication de l'heure. Cependant, elle est la moins coûteuse et la moins compliquée au niveau logistique et permet tout de même de garder un aspect sécurité du médicament thermosensible.

Il existe donc des issues aux problèmes de la chaîne du froid. Cependant, ces démarches demandent beaucoup d'investissement de la part d'un personnel qui est déjà très sollicité (préparateurs, opérateurs qualifiés, etc.). Une perspective intéressante serait d'obtenir un peu plus de transparence de la part des industries pharmaceutiques concernant les données de stabilité de leurs molécules. En effet, si les données exactes de l'état d'une molécule après rupture de chaîne du froid sont disponibles, il serait possible d'organiser le transport de ces produits au cas par cas, et par conséquent éviter la sur-qualité mais également la non-qualité des soins. On réduirait ainsi la part des 20% de médicaments dont « les conditions de conservation ne sont pas garanties hors AMM ».

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : M. ROMEO Vincent

En France, afin d'être commercialisés, les médicaments doivent bénéficier d'une AMM. Elle permet de justifier leur qualité, leur efficacité et leur sécurité. C'est dans le module qualité de ce dossier que sont évoquées les études de stabilité. Elles permettent de définir leurs limites et leurs conditions particulières de conservation. La température est un élément essentiel à prendre en compte car elle est responsable de l'accélération de la dégradation du médicament. Certains produits ont des conditions de conservation comprises entre +2°C et +8°C et sont dits « thermosensibles ». Ils doivent bénéficier d'un stockage particulier afin de garantir leur innocuité et leur efficacité thérapeutique. Cependant, ils subissent un long circuit avant d'être acheminés au malade : de l'industrie en passant par certains intermédiaires de santé comme le répartiteur, l'hôpital, l'officine, la pharmacie centrale des hôpitaux, etc., multipliant les risques de rupture de chaîne du froid. Si ces conditions de température sont dépassées, des phénomènes de transferts thermiques vont être responsables d'une augmentation rapide de la température interne des médicaments : la conduction, le rayonnement et la convection thermique, qu'il convient de limiter lors d'un transport à basse température. Les isolants permettent de réduire au maximum ces échanges thermiques et sont couramment utilisés pour le transport de ces produits. A l'hôpital, le transfert des médicaments de la pharmacie vers les unités de soins constitue une problématique importante : quel serait le risque pour le patient de recevoir une molécule qui a subi une courte rupture de chaîne du froid lors de son transport vers les unités de soins et quel serait le réel bénéfice d'une chaîne du froid optimale sur cette période de transfert ?

Dans ce travail, nous avons mis en évidence une différence de température interne des médicaments grâce à un thermomètre infrarouge entre la sortie de la chambre froide et l'arrivée dans les services de soins. Nous avons mis en parallèle trois modes de transports, afin de se rendre compte du réel avantage conféré par un dispositif isolant mais aussi ses inconvénients. Durant cette étude, une panne de chambre froide s'est produite et a permis de recenser l'ensemble des données de stabilité des médicaments stockés dans les enceintes climatiques du secteur spécialités de la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot.

La différence de température subie par les médicaments lors d'une livraison était de 8,1°C en moyenne sur 10 livraisons avec un écart compris entre 4,2°C et 16,8°C lors d'un transfert. Nous avons constaté que l'utilisation de conditionnement type glacière provoquait dans certains cas une congélation des produits.

Cependant, après étude des données de stabilité fournies par les laboratoires concernant les médicaments thermosensibles répertoriés à l'hôpital Edouard Herriot, seuls quelques produits étaient à détruire en cas de rupture de chaîne du froid. Sur une partie de ces produits, les laboratoires ne souhaitent pas garantir la qualité de leurs produits « en dehors des conditions préconisées par l'AMM. » Nous ne disposons donc pas de réels arguments justifiant leur destruction en cas de rupture de chaîne du froid. Des notions de « tolérances » vis-à-vis du couple temps-température ont également été abordées. Cependant ces laboratoires n'ont pas souhaité les transmettre. En conséquence, en dépit d'une augmentation très rapide de la température interne des médicaments, l'impact sur le principe actif est inconnu. Ainsi, peu d'informations sont disponibles quant à l'état de la molécule après une demi-heure, une ou deux heures d'exposition à température ambiante lors d'un transport vers les unités de soins.

Il y a donc une réelle nécessité à évaluer la balance bénéfique/risque concernant la mise en place d'une méthode de transport spécifique pour ce type de médicaments.

- Le bénéfice d'une chaîne du froid strictement respectée mais nécessitant un investissement financier et ce même pour des produits stables,
- Le risque de dispenser des médicaments qui ont subi une courte rupture de chaîne du froid et dont on ne connaît pas vraiment les effets lors d'une mauvaise conservation.

Une meilleure accessibilité aux données de stabilité figurant dans le dossier de dépôt d'AMM, permettrait de catégoriser les produits en fonction de leur degré de criticité et de leur durée limite d'exposition à température ambiante. Les modes de transport seraient alors adaptés au cas par cas en étant strictement en accord avec la qualité des soins prodigués au patient.

Le Président de la thèse,

Nom : *P. ROSY*

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

23 AVR. 2012

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

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

Professeure C. VINCIGUERRA

*P/La Directrice et par délégation
La directrice adjointe
Pr. Stéphanie BRIANCON*

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEEM. Qu'est-ce qu'une AMM ? <http://www.leem.org/actualite/11-02/qu-est-ce-qu-une-amm>, consulté le 12 décembre 2011
- [2] LEEM. L'AMM. <http://www.leem.org/article/lamm>, consulté le 12 décembre 2011
- [3] FDA. Guidance M4: organisation of the CTD <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129872.htm>, consulté le 12 décembre 2011
- [4] Encyclopedia Universalis. Qualité. <http://www.universalis.fr/>, consulté le 14 décembre 2011
- [5] FDA. Guidance M4Q : The CTD - Quality <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129901.htm>, consulté le 14 décembre 2011
- [6] Pharmacopoea Helvetica 9
- [7] M. LE DUFF, I.NICOLLE, C.BEAUFILS, H. ALLAIN, E.POLARD. Dates limites d'utilisation des médicaments. Bulletin CRIM 1998 ; 80
- [8] LZK. « Médicament de la commande à l'administration » pharmacie/DSI/Centre formation HUG. 10 novembre 2005
http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/conferences/lzk_stabilite_formation_hug05.pdf, consulté le 17 janvier 2012
- [9] Prof. Astier. Stability of drugs in solution, April 2001
- [10] A-M. SAUTTER, A-F. WASILEWSKI, T.EVARDE. Conservation des médicaments liquides et semi-solides multidoses. Bulletin d'information du CAPP déc 2006 ; 42
- [11] CNRS. Hydrolyse. <http://www.cnrs.fr/rechercher/>, consulté le 17 janvier 2012
- [12] Chimie organique. Niveau M1: Oxydation. http://perso.numericable.fr/chimorga/Niveau_M1/oxyda/oxyda.php, consulté le 17 janvier 2012
- [13] CNRS. Photodegradation. <http://www.cnrs.fr/rechercher/>, consulté le 17 janvier 2012
- [14] CNRS. Isomérisation. <http://www.cnrs.fr/rechercher/>, consulté le 06 février 2012
- [15] K.DIEPOLD et al. Simultaneous Assessment of Asp Isomerization and Asn Deamidation in Recombinant Antibodies by LC-MS following Incubation at Elevated Temperatures. PLoS One 2012;7(1):e30295. Epub 2012 Jan 17

- [16] Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, 34^{ème} rapport, Organisation mondiale de la Santé, Genève.
- [17] G. CAVALIER. AFF-SFSTP. Guide pratique : chaîne du froid et médicament. 2008
- [18] OMS. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques, recueil de directives et autres documents. Volume 1, OMS, Genève, 1998, 268p
- [19] D. Yang. Stability System. A Crash Course on Chemical Kinetics and Statistical Data Treatment. 1983-2006 by ScienTek Software, Inc. All Rights Reserved. www.StabilitySystem.com, consulté le 07 février 2012
- [20] CEFIRA. L'établissement des spécifications d'un produit pharmaceutique et leur évolution au cours du développement. <http://www.cefira.com/formation-264-l-etablissement-des-specifications-d-un-produit-pharmaceutique-et-leur-evolution-au-cours-du-developpement.html>, consulté le 23 janvier 2012
- [21] ICHQ1A(R2). Stability testing of new drug substances and products. Current step 4 version. 6 February 2003
- [22] D. Yang. Stability System. Arrhenius Equation: Effect of Temperature on Reaction. 1983-2006 by ScienTek Software, Inc. All Rights Reserved. www.StabilitySystem.com, consulté le 06 février 2012
- [23] Thomas M. L'inspection de la chaîne du froid à l'officine. ThD Pharm, Nancy ; 2011
- [24] Q. REN et al. Evaluation of an Outside-the-Cold-Chain Vaccine Delivery Strategy in Remote Regions of Western China. 2009 Sep-Oct; 124(5): 745-750
- [25] ANSM. Mise au point sur la conservation des médicaments en cas d'épisode de grand froid. Décembre 2009
- [26] CDC. Notice to Readers: Guidelines for Maintaining and Managing the vaccine Cold Chain. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5242a6.htm> consulté le 25 janvier 2012
- [27] Relevé des maladies transmissibles au Canada. Effets du gel sur les vaccins DCT et DCT-CPTI adsorbés. 15 juin 1995. Vol 21-11 : 101-103
- [28] ANSM. Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur. 29 juin 2009
- [29] Groupe de travail de l'ordre des pharmaciens. Recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2 et 8°C. Version 2.2. mai 2006
- [30] HACCP. Information chaîne du froid. http://www.chainedufroid-haccp.com/information_chaine_du_froid.php, consulté le 26 janvier 2012

- [31] M. CUERVAS-MONS VENDRELL et al. Posible validez de medicamentos termolábiles fuera de las condiciones de conservacion recomendadas por el fabricante. Farm Hosp 2004 ; 28(6) : 440-444
- [32] R. COBOS CAMPOS et al. Estabilidad maxima de los medicamentos termolabiles fuera de nevera. Farm Hosp 2006 ; 30(1) : 33-43
- [33] L. PERIANEZ PARRAGA et al. Medicamentos termolabiles. Protocolo de actuacion en la rotura de la cadena de frio. Farm Hosp 2011 ; 35(4) : 190.e1-190.e28
- [34] Unité de gérontolopharmacologie et pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève. Contenu du réfrigérateur des unités de soins. Bulletin d'information du CAPP déc 2007 ; 48
- [35] Encyclopedia Universalis. La conduction thermique. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/conduction-thermique/>, consulté le 30 janvier 2012
- [36] Encyclopedia Universalis. La convection thermique. http://www.universalis.fr/recherche/?q=convection+thermique&btn_recherche=, consulté le 30 janvier 2012
- [37] Plateforme-TTE – C.E.S.I.R.E. – Université Joseph Fourier – Grenoble. Rayonnement et convection. <http://physique-eea.ujf-grenoble.fr/intra/Organisation/CESIRE/TTE/DocsTTE/Divers/Rayonnement%20et%20convection.pdf>? Consulté le 30 janvier 2012
- [38] JR Seigne. Cours sciences physiques MP : le rayonnement thermique. <http://www.seigne.free.fr/Cours/RayonnementTher.pdf>, consulté le 30 janvier 2012
- [39] Encyclopedia Universalis. Isolation thermique. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/thermique/>, consulté le 01 février 2012
- [40] Conductivité thermique. <http://www.conductivitethermique.fr/>, consulté le 01 février 2012
- [41] Y.MASMOUDI. Etude du séchage au CO2 supercritique pour l'élaboration de matériaux nano structures : application aux aérogels de silice monolithiques.Th. D école des mines, Paris, 2006
- [42] N. Bouchonneau. Etude du comportement des systèmes d'isolation thermique pour les grandes profondeurs d'eau. Th. D. Paris 2007
- [43] Actu-Environnement. Coefficient de transmission thermique U. http://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/coefficient_de_transmission_thermique_u.php4, consulté le 10 février 2012
- [44] O.NOYER Les Echos. « La logistique des médicaments soumise à la diète » n° 20656 / 14 Avril 2010 p.26

- [45] LEEM. « De la fabrication du médicament à la distribution ». www.leem.org/de-fabrication-du-medicament-distribution, consulté le 13 février 2012
- [46] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9^e édition : Elsevier Masson ; 2009. p 23 - 34
- [47] Afssaps. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Journal Officiel du 06/03/2011
- [48] Antoine A. Système coopératif et répartition pharmaceutique. Th D. Pharm. Nancy ; 2006.
- [49] M-H CUBAYNES, D. NOURY, M. DAHAN, E. FALIP, Le circuit du médicament à l'hôpital. Rapport de l'inspection générale des affaires sociales Tome I. Mai 2011
- [50] J.HURREAU et P.QUENEAU, sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de soins, rapport du groupe de travail inter-académique et de la commission II, novembre 2009
- [51] Le figaro. A. BONHINEUST, Des centrales d'achats pour réduire les coûts des hôpitaux, <http://www.lefigaro.fr/societes/2010/05/26/04015-20100526ARTFIG00675-des-centrales-d-achats-pour-reduire-les-couts-des-hopitaux.php>, publié le 26/05/2010, consulté le 20 février 2012
- [52] HAS. Fiche thématique : « Organisation du circuit du médicament en établissement de santé » HAS / DACEPP / Service de l'accréditation / 2005
- [53] LEEM. Rétrocession hospitalière. <http://www.leem.org/article/remboursement>, consulté le 21 février 2012
- [54] N. PAYEN. « Les anomalies dans le circuit des médicaments thermosensibles à l'hôpital ». Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique. 2005
- [55] Rapport d'une commission SFSTP. La distribution des médicaments en chaîne du froid : carnets pratiques. S.T.P. pharma pratiques 7 (3) 195-212. 1997
- [56] CNRS. Inertie thermique. <http://www.cnrs.fr/rechercher/>, consulté le 24 février 2012
- [57] ORMEDIMS Poitou-Charentes, Fiche pratique circuit du médicament : transport des médicaments à conserver au froid. Version n°1 Mars 2008
- [58] Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière 1^{ère} édition – juin 2001 chapitre 1 : gestion de la qualité.
- [59] Code de la santé publique. 23^e éd. Paris : DALLOZ, 2009, 1vol, 2792p.
- [60] Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humaine et des produits mentionnés à l'article L.5136-1 du Code de la Santé Publique. Paris : Direction des journaux officiels, N°2000/9 bis, 32 p.

[61] Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Lignes directrices concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport. Ontario, 2005, 10p.

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Compte-rendu des livraisons effectuées avec les livreurs

ANNEXE 2 : Tableau de stabilité des médicaments conservés entre 2°C et 8°C à la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot.

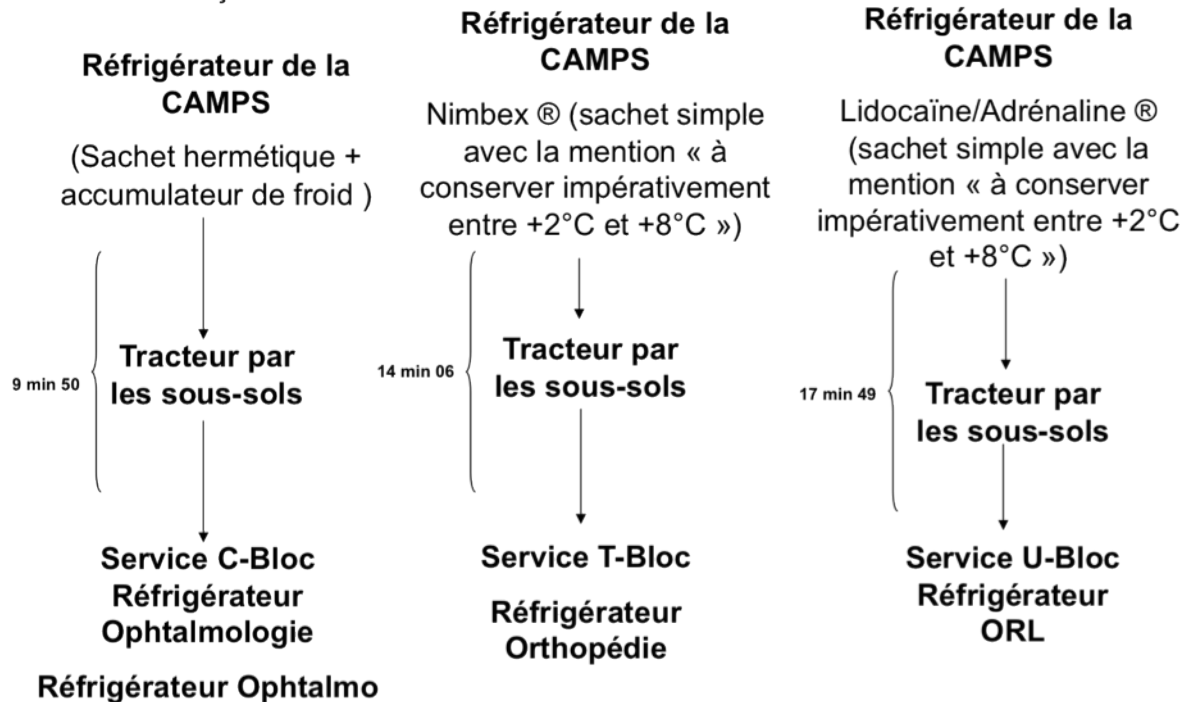
ANNEXE 1

Compte-rendu des livraisons effectuées avec les livreurs

Circuit du médicament 05/10/11

Heure : 07h 15 → 9h 15

Livreur : François

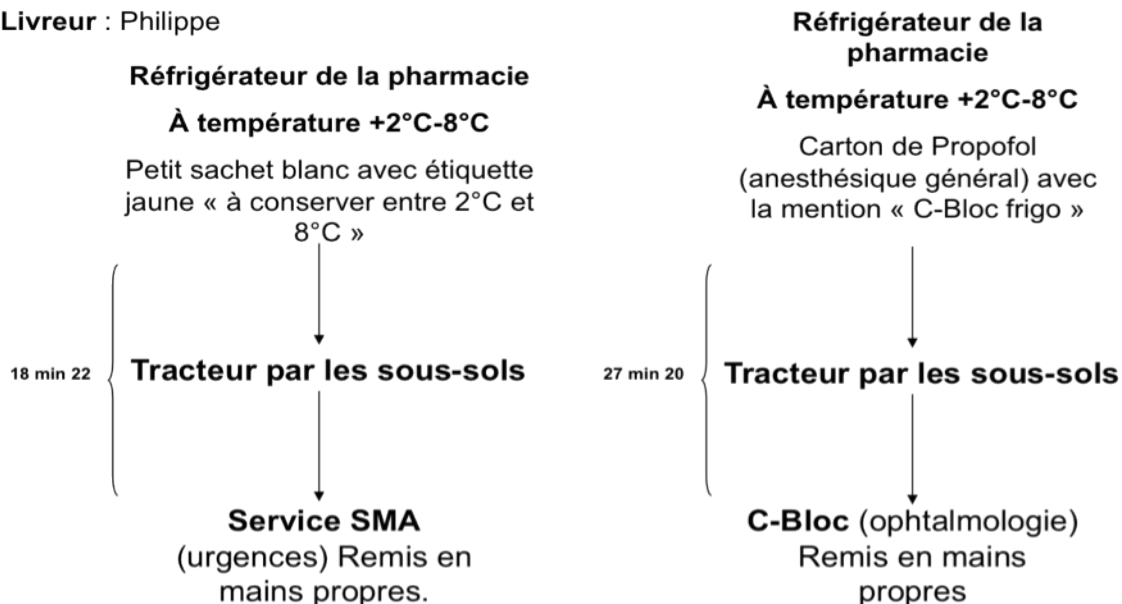


Remarque : Les médicaments thermosensibles sont livrés en priorité

Circuit du médicament 11/10/11

Heure : 10h 30 → 11h 20

Livreur : Philippe



Remarque : D'après le livreur les sachets n'ont pas toujours l'étiquette jaune « à conserver entre 2 °C et 8 °C »

Circuit du médicament 12/10/11

Heure : 10h 30 → 11h 20

Livreur : Philippe

**Réfrigérateur de la pharmacie à
température +2°C – 8°C**

Vaxigrippe®

Petit sachet blanc **SANS étiquette jaune**
mentionnant « à conserver entre +2°C –
8°C »

10 minutes

Tracteur par les sous-sols

**Unité D2 : chirurgie
hépatobilio-pancréatique.**
Remis en mains propres

Rq: Parfois pas de mots sur la porte du réfrigérateur de la pharmacie spécifiant un produit au frais. Les livreurs ne sont donc pas toujours prévenus des produits à livrer.

Circuit du médicament 17/10/11

Heure : 15h15 → 17h15

Livreur : Philippe

Lantus® + Actrapid®

Réfrigérateur de la
pharmacie dans petit sachet
blanc et étiquette jaune « à
conserver entre 2-8°C »

9 min
37

Tracteur par les
sous-sols

Réfrigérateur
service O₂

Médecine interne

Lantus®

Réfrigérateur de la
pharmacie dans petit sachet
blanc et étiquette jaune « à
conserver entre 2-8°C »

13 min
11

Tracteur par les
sous-sols

Réfrigérateur
service O₃

Médecine interne

Remicade®

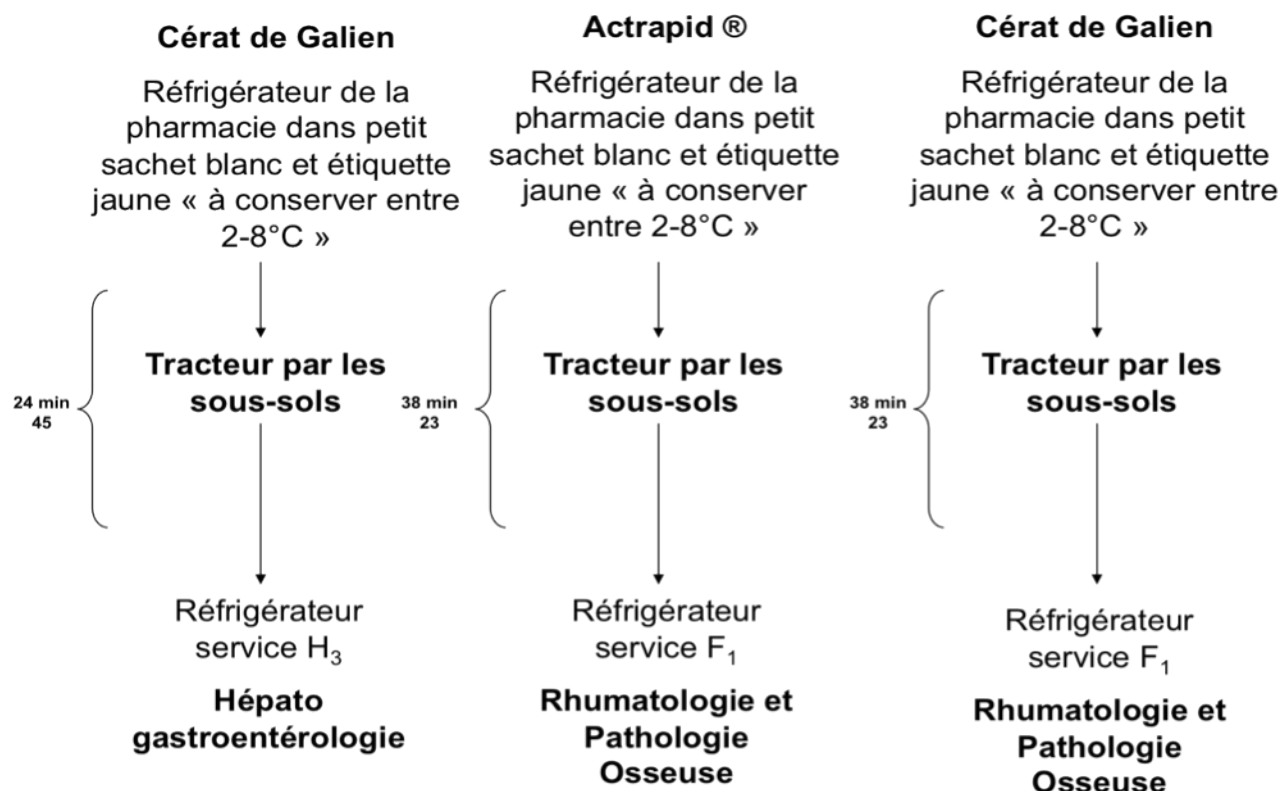
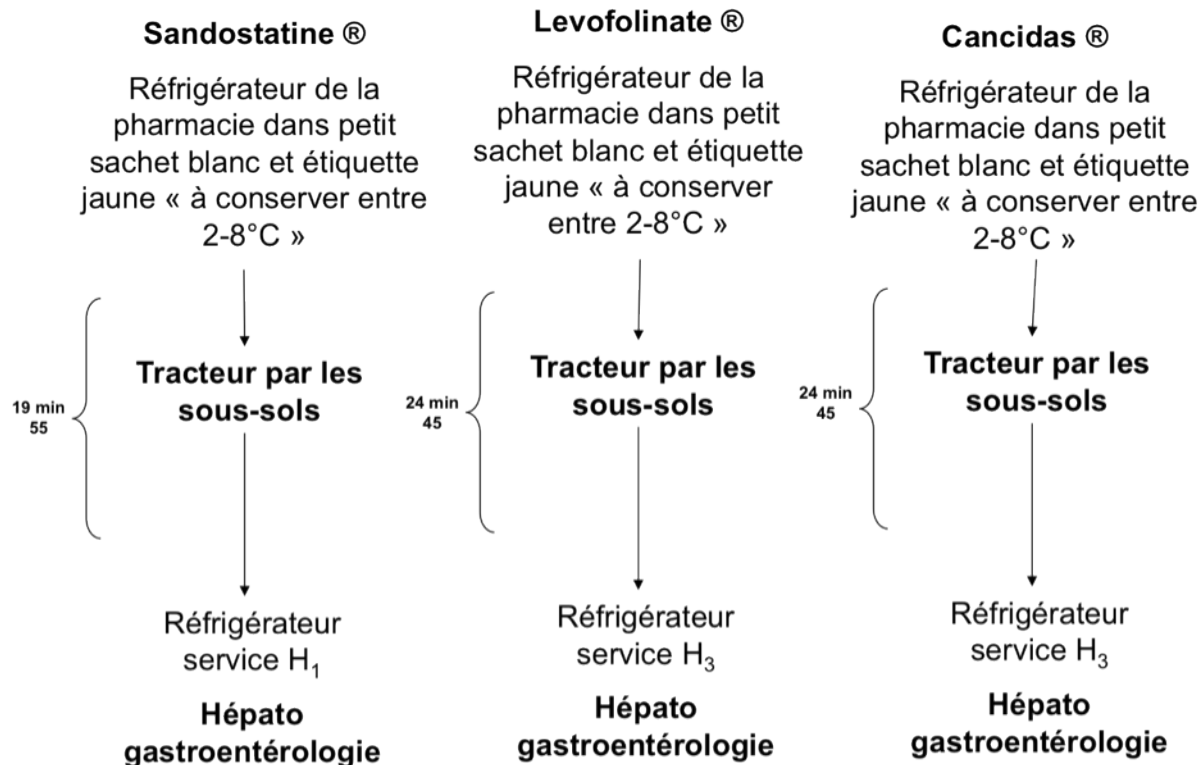
Réfrigérateur de la
pharmacie dans petit
sachet blanc et
étiquette jaune « à
conserver entre 2-8°C »

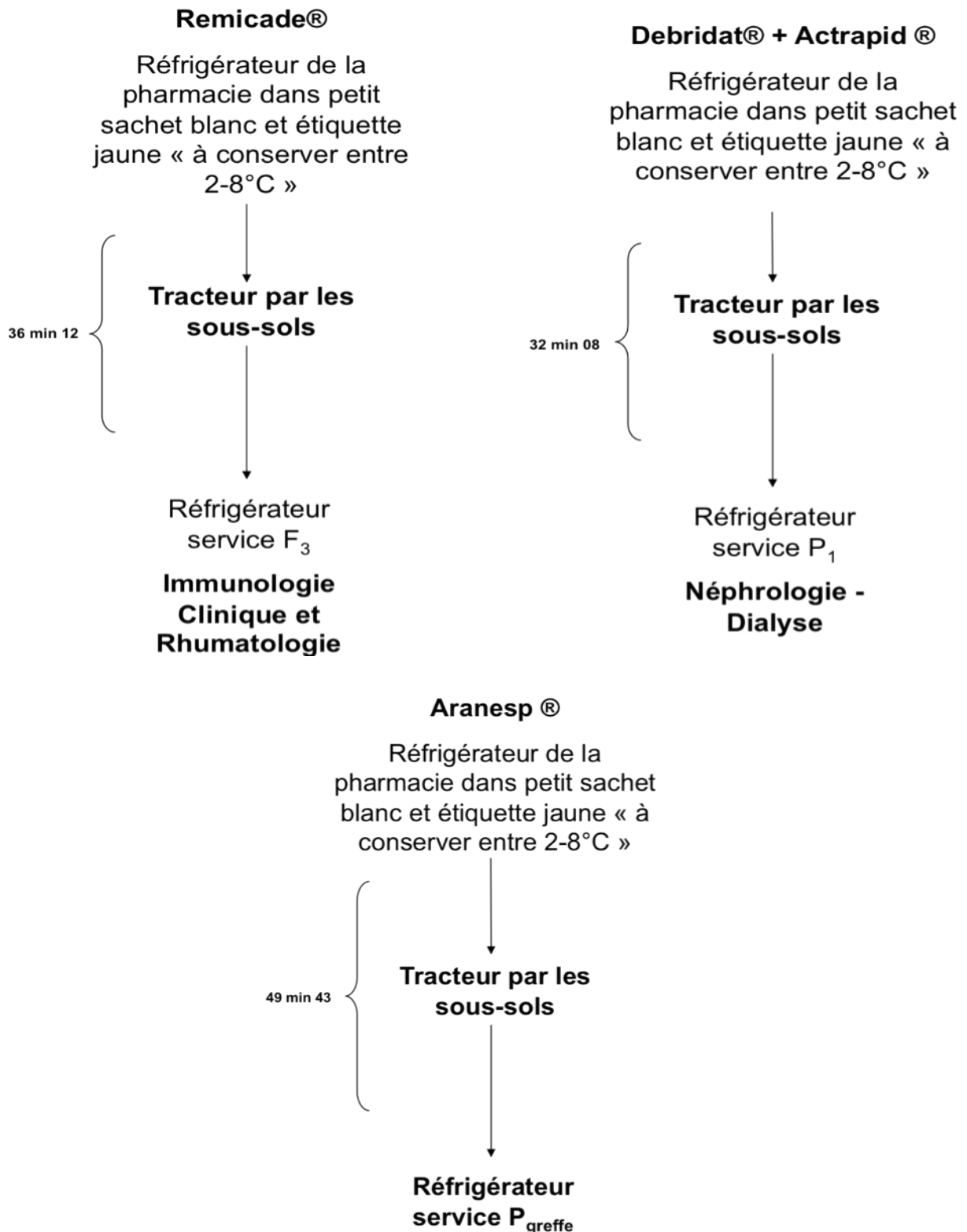
18 min
38

Tracteur par les
sous-sols

Réfrigérateur
service H₁

**Hépatogastro-
entérologie**



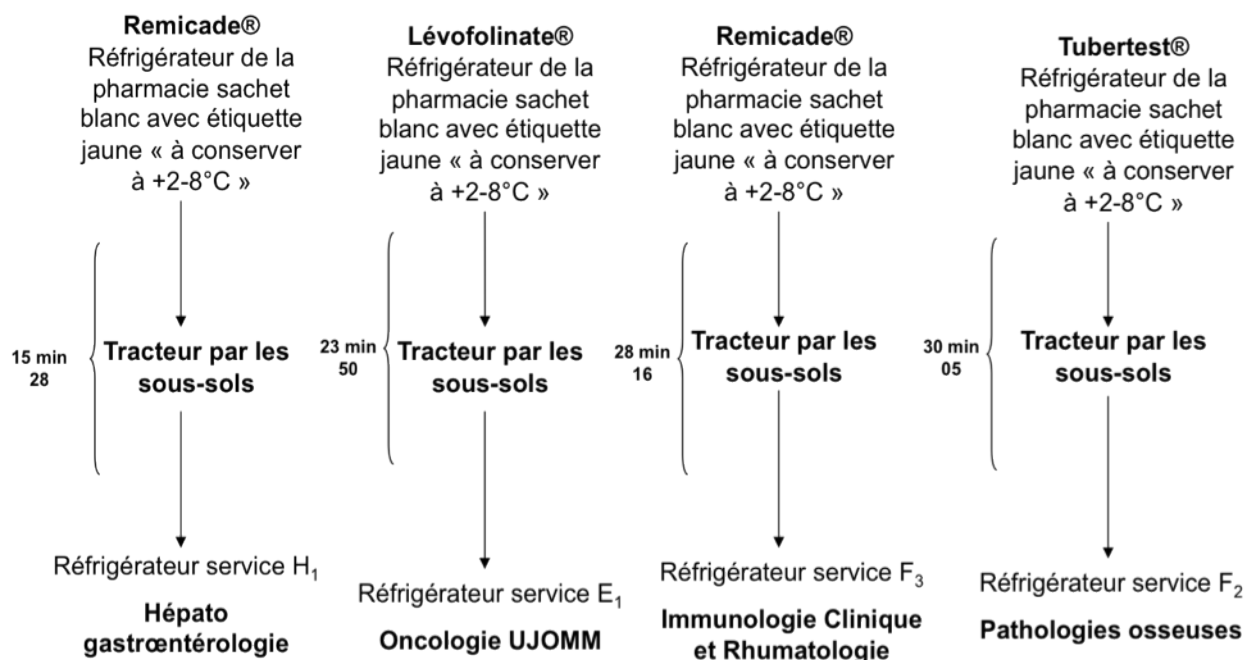


Rq : Suite à un problème d'organisation pharmacie ↔ livreur, l'Aranesp® est resté près de 50 minutes à l'air ambiant.

Circuit du médicament du 18/10/11

Heure : 15h15 → 16h20

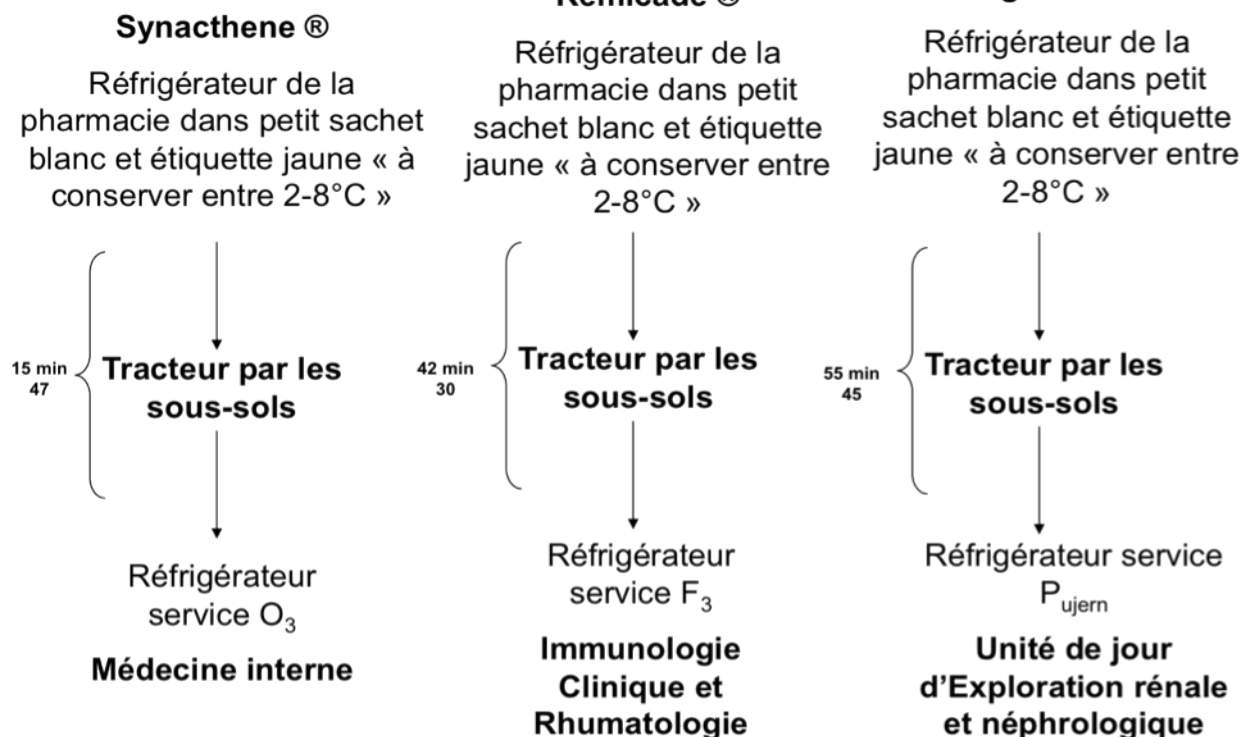
Livreur : Philippe



Circuit du médicament du 19/10/11

Heure : 15h50 → 17h

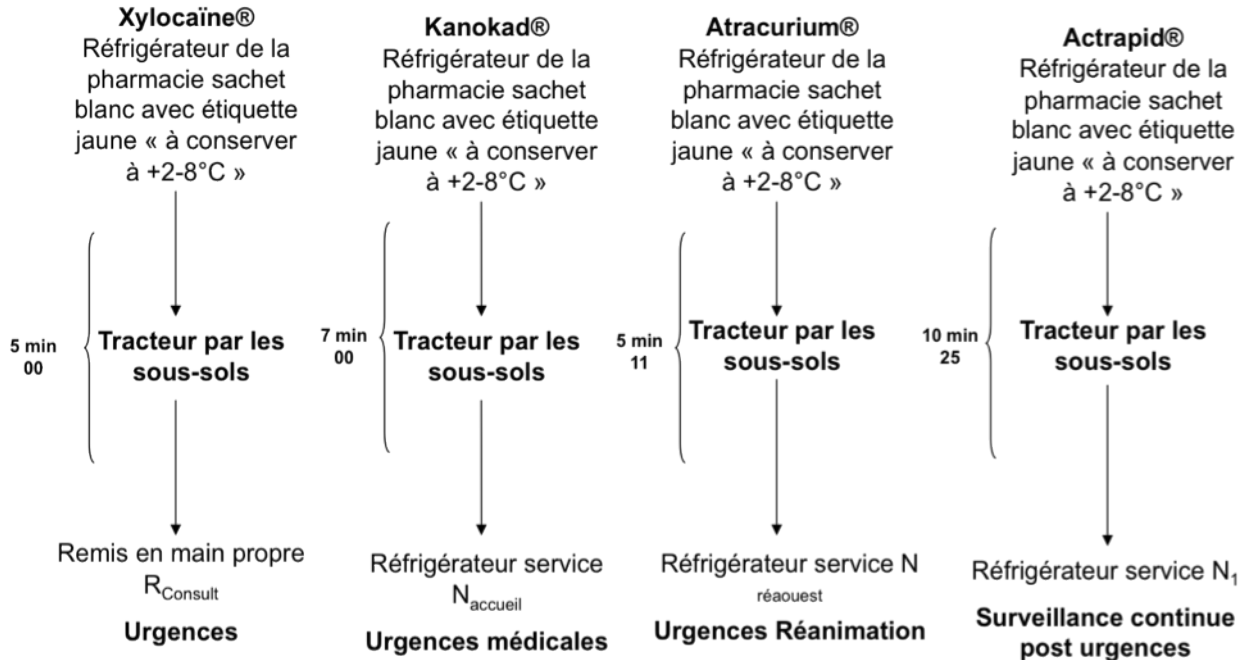
Livreur : Philippe



Circuit du médicament du 26/10/11

Heure : 13h20 → 15h30

Livreur : Edhise



ANNEXE 2 : Tableau de stabilité des médicaments conservés
entre 2°C et 8°C à la pharmacie de l'hôpital Edouard Herriot.

Spécialités

Nom commercial	DCI	Présentation / forme galénique	Laboratoire	Numéro de téléphone à contacter en cas de problème	Durée de conservation en dessous de 25°C	Conduite à tenir	Sources
Actilyse	Altéplase	2MG INJ FL	BOEHRINGER INGELHEIM	03.26.50.45.33	Impossible	A détruire	Fax BOEHRINGER INGELHEIM
Actosolv	Urokinase	100000 UI INJ FL / 600000 UI INJ FL	EUMEDICA	0032.64.27.17.00 (Belgique)	6 mois	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax EUMEDICA
Ambisome	Amphotéricine B liposomale	50MG INJ FL	GILEAD SCIENCES	01.46.09.41.00	Illimité si 25°C max	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail GILHEAD SCIENCES
Amvisc Plus	Hyaluronate de Na	SER. PRE REPLIE 16mg/ml	BAUSCH + LOMB	04.67.12.30.70	Quelques heures à 7 jours	Remplacer au réfrigérateur. Pas d'incidence	Mail BAUSCH + LOMB
Atracurium	Bésiltate d'atracurium	25MG INJ AMP 2.5ML / 50MG INJ AMP 5ML	HOSPIRA	08.26.30.03.02	Impossible	A détruire	Fax HOSPIRA
Botox	Toxine botulinique type A	100U INJ IM-SC	ALLERGAN FRANCE	01.49.07.83.00	14 jours à 25°C ou 7 jours à 30°C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération.	Mail ALLERGAN FRANCE

Cancidas	Caspofungine	50MG INJ IV / 70MG INJ IV	MERCK SHARP et DOHME- CHIBBRET	01.47.54.88.00	Maximum 48 h sans dépasser 25°C	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax MERCK SHARP et DOHME- CHIBBRET
Celocurine	Suxaméthonium chlorure	100MG INJ AMP 2ML	PFIZER (CFP étudie la stabilité de la Celocurine)	01.47.04.80.44	1 mois	Sortir le produit du réfrigérateur et doit être utiliser maximum 1 mois plus tard	Fax CFP
Cérat de Galien	/	CERAT	COOPER	01.64.87.20.40	Aucun problème à température ambiante	Pas besoin d'être conservé au réfrigérateur	Pas de réponse écrite
Cold Cream	/	CERAT	COOPER	01.64.87.20.40	Aucun problème à température ambiante	Pas besoin d'être conservé au réfrigérateur	Pas de réponse écrite
Copaxone	Glatiramère	20MG INJ SC	TEVA	01.55.91.78.00	1 mois	A replacer au réfrigérateur. Pas d'affectation de la stabilité	VIDAL
Curosurf	Fraction phospholipidique de poumon de porc	120MG SUSP FL 1,5ML / 240MG SUSP FL 3ML	CHIESI SA	01.47.68.88.99	24 heures	A replacer au réfrigérateur. Une fois ressorti, il doit être utilisé dans les 24 heures	Fax CHIESI SA
Débridat	Trimébutine	50MG INJ AMP 5ML	PFIZER	01.58.07.30.00	Impossible	A détruire	Fax PFIZER

Digibind	Fragments d'anticorps spécifiques à la digoxine (Fab) d'origine ovine	38MG INJ FL	SERB	01.46.36.75.47	Impossible	A détruire	Fax SERB
Dysport	Toxine botulinique type A	500U INJ IM-SC	IPSEN PHARMA	01.58.33.58.20	Analyse au cas par cas	Replacer au réfrigérateur et appeler le 01.58.33.58.20 laboratoire ne souhaite pas donner les limites de tolérance.	Téléphone IPSEN PHARMA. Pas de données écrites.
Enbrel	Etanercept	25MG INJ SERINGUE PRE-REMPLE	PFIZER	01.58.07.30.00	4 semaines à 25 °C maximum	Ne pas replacer au réfrigérateur et doit être utilisé dans les 4 semaines.	Données orales du laboratoire (Le fax PFIZER ne conseil pas son utilisation hors des conditions de conservation) + Données écrites EPAR du site EMA

<p>Erythropoïétine Aranesp</p>	<p>Darbepoetin alfa</p>	<p>60MCG INJ SER 0,3ML / 40MCG INJ SER 0,4ML / 20MCG INJ SER 0,5ML / 10MCG INJ SER 0,4ML / 500MCG INJ SER 1ML / 100MCG INJ SER 0,5ML / 50MCG INJ SER 0,5ML / 300MCG INJ SER 0,6ML / 80MCG INJ SER 0,4ML / 30MCG INJ SER 0,3ML / 150MCG INJ SER 0,3ML</p>	<p>AMGEN</p>	<p>09.69.36.33.63</p>	<p>7 jours à température 25 °C max</p>	<p>A replacer au réfrigérateur et doit être utilisée dans les 7 j</p>	<p>Fax AMGEN</p>
--	-------------------------	---	--------------	-----------------------	--	---	------------------

Erythropoïétine Neorecormon	Epoétine bêta	5000UI INJ SER 0,3ML / 10000UI INJ SER 0,6ML / 4000UI INJ SER 0,3ML/ 30000UI INJ SER 0,6ML / 500UI INJ SER 0,3ML / 2000UI INJ SER 0,3ML / 6000UI INJ SER 0,3ML / 3000UI INJ SER 0,3ML	ROCHE	01.46.40.51.91	A voir au cas par cas	Remplir le tableau faxé par ROCHE (en annexe) pour analyse au cas par cas. Cependant, d'après les données Croix- Rousse de janvier 2010 : supporte une période unique de maximum 3 jours à une température < 25°C - remise au frigo possible (péremption n'est pas diminuée)	Fax ROCHE
Esmeron	Rocuronium bromure	50MG INJ FL 5ML	SCHERING PLOUGH	01.80.46.40.40	12 semaines (en dessous de 30 °C max)	A remplacer au réfrigérateur et doit être utilisé dans les 12 semaines	Fax SCHERING PLOUGH + VIDAL
Fasturtec	Rasburicase	7,5MG INJ FL 5ML / 1,5MG INJ FL 5ML	SANOFI- AVENTIS	08.00.39.40.00	15 j max à 25°C	A remettre au réfrigérateur	Pas de réponse écrite de SANOFI- AVENTIS. Réponse orale
Fungizone	Amphotéricine B	50MG INJ FL	BRISTOL MYERS SQUIBB	01.58.83.60.00	7 jours à 25 °C max	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération.	VIDAL
Glubran	Colle chirurgicale synthétique	Ref. G-NB-2	GEM SRL	0039.0584.391388 (Italie)	Impossible	A détruire	Fax GEM SRL

GlucaGen	Glucagon	1MG INJ FL	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Humira	Adalimumab	40MG INJ SER 0,8ML	ABBOT	01.45.60.69.03	Analyse au cas par cas. Pas de réponse générale mais pas en dessus de 25 °C.	Appeler le numéro direct en cas de rupture : 01.45.60.69.03	Téléphone ABBOT
Insuline Actrapid	Insuline humaine	100UI/ML FL	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Actrapid Penfill ®	Insuline humaine	100UI/ML CART	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Humalog	Insuline Lispro ®	100 MUI/ML FL 10ML	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Humalog	Insuline Lispro ®	100 MUI/ML CART	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY

Insuline Humalog Kwikpen®	Insuline Lispro®	100 MUI/ML STY	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Humalog mix 25	Insuline Lispro®	100 MUI/ML CART	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Humalog mix 25 Kwikpen®	Insuline Lispro®	100 MUI/ML STY	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Humalog mix 50	Insuline Lispro®	100 MUI/ML CART	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Humalog mix 50 Kwikpen®	Insuline Lispro®	100 MUI/ML STY	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY

Insuline Insulatard NPH	Insuline humaine	100UI/ML FL	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Insulatard NPH Innolet®	Insuline humaine	100UI/ML STY	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Insulatard NPH Penfill®	Insuline humaine	100UI/ML CART	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Insuman Optiset Basal	Insuline humaine	100 UI/ml STY 3 ml	SANOFI-AVENTIS	08 00 39 40 00	Conservation maximum 3 à 4 heures à température inférieure à 25°C	Remise au réfrigérateur possible	Données hôpital Croix Rousse 2010
Insuline Insuman Optiset COMB 25	Insuline humaine	100 UI/ml STY 3 ml	SANOFI-AVENTIS	08 00 39 40 00	Conservation maximum 3 à 4 heures à température inférieure à 25°C	Remise au réfrigérateur possible	Données hôpital Croix Rousse Janvier 2010
Insuline Lantus	Insuline glargine	100 unités/ml FL INJ 10 ml	SANOFI-AVENTIS	08 00 39 40 00	Conservation 48 heures maximum à une température inférieure à 25°C	Remise au réfrigérateur possible.	Données hôpital Croix Rousse Janvier 2010

Insuline Lantus	Insuline glargine	100 unités/ml CART 3 ml	SANOFI- AVENTIS	08 00 39 40 00	Conservation 48 heures maximum à une température inférieure à 25°C	Remise au réfrigérateur possible.	Données hôpital Croix Rousse Janvier 2010
Insuline Lantus Solostar ®	Insuline glargine	100 unités/ml STY 3 ml	SANOFI- AVENTIS	08 00 39 40 00	Conservation 48 heures maximum à une température inférieure à 25°C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Données hôpital Croix Rousse Janvier 2010
Insuline Levemir Flexpen ®	Insuline détémir	100UI/ML STY	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Levemir Penfill ®	Insuline détémir	100UI/ML CART	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Mixtard 30	Insuline humaine	100UI/ML FL	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Novomix 30 Flexpen®	Insuline aspartate	100UI/ML STY	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Novomix 30 Penfill®	Insuline aspartate	100UI/ML CART	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Novorapid	Insuline aspartate	100UI/ML FL	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Novorapid Flexpen ®	Insuline aspartate	100UI/ML STY	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK

Insuline Novorapid Penfill ®	Insuline aspartate	100UI/ML CART	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Insuline Umuline NPH	Insuline NPH ®	100 UI/ML FL	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Umuline NPH Pen®	Insuline NPH ®	100 UI/ML STY	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Umuline Profil 30	Insuline NPH ®	100 UI/ML FL	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Umuline Profil 30	Insuline NPH ®	100 UI/ML FL	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY

Insuline Umuline Profil 30 Pen ®	Insuline NPH ®	100 UI/ML STY	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Insuline Umuline Profil 30 Pen ®	Insuline NPH ®	100 UI/ML STY	LILLY	01.55.49.32.51	48 heures à température de 25 °C max (voir au cas par cas si en dehors de ces critères)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LILLY
Introna	Interféron alfa-2b	10MUI/1ML INJ FL	SCHERING PLOUGH	01.80.46.40.40	7 jours	A remplacer au réfrigérateur	Fax SCHERING PLOUGH
Introna	Interféron alfa-2b	18MUI INJ STY	SCHERING PLOUGH	01.80.46.40.40	7 jours	A remplacer au réfrigérateur	Fax SCHERING PLOUGH
Isuprel	Isoprénaline chlorhydrate	0,20MG INJ AMP 1ML	HOSPIRA	08.26.30.03.02	90 jours	Inscrire la date de sortie du réfrigérateur et doit être utilisé après 90 jours	Fax HOSPIRA
Kaletra	Lopinavir	SUSP BUV FL 60ML	ABBOT	01.45.60.25.00	6 heures	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération.	Fax ABBOT
Levofolate de calcium	Levofolate de calcium	100MG/10ML FL INJ / 175MG/17,5ML FL INJ / 50MG/5ML FL INJ	SANOFI AVENTIS / WINTHROP	08.00.39.40.00	1 mois	Replacer au réfrigérateur. Pas d'incidence	Fax de SANOFI

Lidocaïne Adrélinée	Lidocaïne + adrénaline	LIDO 200MG ADRE INJ FL 20ML / LIDO 400MG ADRE INJ FL 20ML	AGUETTANT	04.78.61.51.41	Aucun problème à température ambiante	Pas besoin d'être conservé au réfrigérateur	VIDAL
L-Thyroxine SERB	Lévothyroxine sodique	0,150MG/ML SOL BUV FL 15M	SERB	01.44.62.55.13	Impossible	A détruire	Mail labo SERB
Neulasta	Pegfilgrastim	6MG INJ SER	AMGEN	01.40.88.27.00	72 heures pendant une période unique sans dépasser 30°C	A replacer au réfrigérateur et doit être utilisé dans les 72 heures	Fax AMGEN
Neupogen	Filgrastim	30 INJ FL 1ML / 30 INJ SER 0,5ML	AMGEN	01.40.88.27.99	5 jours max (ne dépassant pas 30 °C)	A replacer au réfrigérateur	Fax AMGEN
Neupogen	Filgrastim	48 INJ SER 0,5ML	AMGEN	01.40.88.27.99	5 jours max (ne dépassant pas 30 °C)	A replacer au réfrigérateur	Fax AMGEN
Nimbex	Bésilate de cisatracurium	10MG INJ AMP 5ML / 20MG INJ AMP 10ML / 5MG INJ AMP 2,5ML	GSK	01.39.17.84.44	Impossible	A détruire	Fax GSK
Nimbex	Bésilate de cisatracurium	150MG INJ FL 30ML	GSK	01.39.17.84.44	Impossible	A détruire	Fax GSK
Norvir	Ritonavir	100MG CAPSULE MOLLE	ABBOT	01.45.60.25.00	6 heures	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération.	Fax ABBOT

Nplate	Romiplastim	250MCG INJ FL	AMGEN	01.40.88.27.99	2 semaines max (ne dépassant pas 30 °C)	A replacer au réfrigérateur	Fax AMGEN
Orencia	Abatacept	250MG PDRE SOL INJ	BRISTOL-MYERS SQUIBB	08.10.41.05.00	Analyse au cas par cas	Adresser un fax ou un mail en indiquant : Les numéros de lot des produits concernés, les dates de péremption, la température maximale atteinte et le nombre d'heures de rupture. Fax 01.58.83.66.98 Mail infomed@bms.com	Téléphone BRISTOL-MYERS SQUIBB
Pilocarpine 1%	Pilocarpine	COLLYRE EN SOL	EUROPHTA	00377.97.77.72.72 (Monaco)	Impossible	A détruire	Fax EUROPHTA
Pilocarpine 2%	Pilocarpine	COLLYRE EN SOL	EUROPHTA	00377.97.77.72.72 (Monaco)	Impossible	A détruire	Fax EUROPHTA
Prodilantin	Fosphénytoïne	75MG/ML INJ FL 10ML	PFIZER (CFP étudie la stabilité du Prodilantin)	04.73.69.28.28	24 h	À utiliser dans les 24 h si rupture de chaîne du froid	Fax CFP
Prostine VR	Alprostadil	0,5 MG INJ AMP 1ML	PFIZER	01.58.07.30.00	Impossible	A détruire	Fax PFIZER

Pulmozyme	Dornase alpha	SOL INH AMP 2,5ML	ROCHE	01.46.40.51.91	6 h à 25 °C Mais à faire au cas par cas (numéro de lot + date de péremption)	A replacer au réfrigérateur (au cas par cas attendre accord de l'AQ)	Fax ROCHE
Ratiograstim	Filgrastim	30MUI INJ SER SD 0,5ML / 48MUI INJ SER SD 0,8ML	TEVA SANTE	08.00.51.34.11	Dépend du numéro de lot	Replacer au réfrigérateur après confirmation du laboratoire	Fax de TEVA
Remicade	Infliximab	100MCG INJ PERF	SCHERING- PLOUGH	01.80.46.40.40	Analyse au cas par cas	Appeler le 01.80.46.40.40	Téléphone SCHERING- PLOUGH
Roactemra	Tocilizumab	400MG/20ML SOL POUR PERF/ 80MG/4ML SOL POUR PERF	ROCHE	01.46.40.51.91	A voir au cas par cas	Remplir le tableau faxé par ROCHE (en annexe) pour analyse au cas par cas	Fax ROCHE
Roferon A	Interféron alpha 2a	3MUI SOL INJ SER	ROCHE	01.46.40.51.91	6 h à 25 °C Mais à faire au cas par cas (numéro de lot + date de péremption)	A replacer au réfrigérateur (au cas par cas attendre accord de l'AQ)	Fax ROCHE
Sandostatine	Octréotide	0,500MG INJ AMP 1ML / 0,050MG INJ AMP 1ML / 0,100MG INJ AMP 1ML	NOVARTIS PHARMA	01.55.47.65.60	2 semaines à l'abri de la lumière à t° < 30 °C max	A replacer au réfrigérateur et utilisation dans les deux semaines suivant la rupture	Fax NOVARTIS

Simulect	Basiliximab	10MG INJ FL / 20MG INJ FL	NOVARTIS PHARMA	01.55.47.66.00	Maximum 12h à température inférieure à 25°C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération.	Données orales NOVARTIS. Pas de données écrites.
Soluvit	Vitamines hydrosolubles	INJ FL 10ML	FRESENIUS KABI	01.41.14.26.00	Aucun problème à température ambiante	Pas besoin d'être conservé au réfrigérateur	VIDAL
Somatuline	Lanréotide	60MG INJ LP SER 0,3ML	IPSEN	01.58.33.50.00	Stabilité non compromise après 3 cycles de 2 jours à + 40 °C suivis de 2 jours à -10°C	Remettre le produit au réfrigérateur et l'identifier	Fax IPSEN
Synacthene immédiat	Tétracosactide	0,25MG INJ AMP 1ML	SIGMA-TAU	01.45.21.02.59	Impossible	Doit être utilisé dans les 12 heures après la rupture	Fax SIGMA- TAU
Synacthene retard	Tétracosactide	1MG INJ IM AMP 1ML	SIGMA-TAU	01.45.21.02.59	Impossible	Doit être utilisé dans les 12 heures après la rupture	Fax SIGMA- TAU
Syntocinon	Oxytocine	AMP 1ML	SIGMA-TAU	01.45.21.02.59	Impossible	Doit être utilisé dans les 12 heures après la rupture	Fax SIGMA- TAU
Thymoglobuline	Immunoglobulin es de lapin anti- thymocytes humains	25MG INJ FL	GENZYME	01.30.87.26.76	24 heures	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax GENZYME

Tubertest	Dérivé protéinique purifié de tuberculine	SOL INJ FL 10 TESTS 5UI/0.1ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
UN-ALFA	Alfacalcidol	0,001MG INJ IV AMP 0,5ML / 0,002MG INJ IV AMP 1ML	LEO PHARMA	01.30.14.40.77	3 mois	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LEO PHARMA
UN-ALFA	Alfacalcidol	0,002MG/ML SOL BUV FL 10ML	LEO PHARMA	01.30.14.40.77	1 mois	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LEO PHARMA
Vaccin ACT-HIB	Vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué	SOL INJ IM ou SC à 10 µg/0,5 ml	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	18 heures à température < 20 °C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
Vaccin Engerix Adulte	Antigène de surface de l'hépatite B	IM SER 1ML	GSK	01.39.17.84.44	Impossible	A détruire	Fax GSK
Vaccin Engerix Enfant	Antigène de surface de l'hépatite B	IM SER 0,5ML	GSK	01.39.17.84.44	Impossible	A détruire	Fax GSK
Vaccin Havrix	Virus de l'hépatite A	SER 1ML – 1440 U	GSK	01.39.17.80.00	Impossible	A détruire	Fax GSK
Vaccin Meningo	Vaccin méningococcique A + C polysidique	SUSP INJ (IM, SC)	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	18 heures à température < 20 °C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD

Vaccin Pneumo 23	Vaccin pneumococcique polysidique	SER 0,5ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
Vaccin Prevenar 13	Polyoside pneumococcique	SER	PFIZER	01.58.07.30.00	Impossible	A détruire	Fax PFIZER
Vaccin Repevax	Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire et poliomyélique	SER 0,5ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
Vaccin Tetanique	Vaccin tétanique adsorbé	SER 0,5ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
Vaccin Typhim VI	Vaccin typhoïdique polysidique	SER 0,5ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
Vaccin Vaxigrip	Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	SER 0,5ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD
Vfend	Voriconazole	40MG/ML SUSP BUV	PFIZER	01.58.07.30.00	12 mois à température de 25°C maximum	A conserver hors du réfrigérateur et doit être utilisé dans les 12 mois.	Fax PFIZER
Victoza	Liraglutide	6MG/ML INJ STY 3ML	NOVO NORDISK	01.41.97.66.00	Impossible	A détruire	Fax NOVO NORDISK
Viperfav	Immunoglobulines anti-venin de vipère	INJ FLACON 4ML	SANOFI PASTEUR MSD	04.37.28.40.00	8 heures à 24 °C	A replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax SANOFI PASTEUR MSD

ViraferonPeg	Peginterféron alfa-2b	0,05MG STY / 0,08MG STY / 0,15MG STY	SCHERING PLOUGH	01.80.46.40.40	7 heures à température < 24°C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération.	Mail SCHERING PLOUGH
Visthesia 1,5 %	Hyaluronate de Na + lidocaïne	SERINGUE PRE REMPLE	CARL ZEISS MEDITEC	05.46.44.85.50	28 jours (en dessous de 30 °C max)	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax CARL ZEISS MEDITEC
Vitalipide	Vitamines A, D2, E, K1	INJ PERF AMP 10ML	FRESENIUS KABI	01.41.14.24.52	Aucun problème entre 8-25°C	A remplacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax FRESENIUS KABI + VIDAL
Vitamine K1	Vitamine K1	10MG INJ BUV AMP 1ML	ROCHE	01.47.61.40.00	Aucun problème à température ambiante	Pas besoin d'être conservé au réfrigérateur	Fax ROCHE

Médicaments dérivés du sang

Nom commercial	DCI	Présentation / forme galénique	Laboratoire	Numéro de téléphone à contacter en cas de problème	Durée de conservation en dessous de 25°C	Conduite à tenir	Sources
Aclotine	Antithrombine humaine	500UI INJ. 5ML / 1000UI INJ. 10 ML	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	Illimité si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LFB
Advate	Octocog alfa	1000UI/5 ML FLACON / 500UI/5ML FLACON	BAXTER	01 34 61 53 59	6 h 30 à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail BAXTER
Alfalastin	Alpha-1 antitrypsine humaine	FL 1G	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	72 heures à 25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les 3 conditions sont respectées : remettre au réfrigérateur. Sinon à détruire.	Fax LFB
Benefix	Nonacog alfa	1000UI INJ. 5ML FLACON	WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE	01 41 02 70 00	6 mois à température ambiante	Le produit peut être retiré du réfrigérateur et conservé 6 mois à 30 °C maximum.	THERIAQUE

Berinert	Inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine	500UI/10ML L INJ	CSL BERHING SA	01 53 58 54 00	Illimité si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail CSL BERHING SA
Betafact	Facteur IX	100UI/ML FL 10ML INJ	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les deux conditions sont remplies, replacer au réfrigérateur. Le produit est à consommer dans les 6 mois suivant la rupture de chaîne du froid.	Fax LFB
Clottafact	Fibrinogène humain	1,5/100ML FL INJ	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	Illimité si 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LFB
Factane	Facteur VIII	1000UI/10 ML INJ	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les deux conditions sont remplies, ne PAS replacer au réfrigérateur. Le produit est à consommer dans les 6 mois suivant la rupture de chaîne du froid.	Fax LFB
Feiba	Facteurs de coagulation	1000UI/20 ML	BAXTER	01 34 61 53 59	6 h 30 à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail BAXTER
Gammagard	Immunoglobuline humaine normale	5G/100ML INJ.FL / 10G/20ML INJ.FL	BAXTER	01 34 61 50 50	Illimité si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	VIDAL

Gammatetanos	Immunoglobuline humaine tétanique	250UI/2M L INJ	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	48 heures à 25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les 3 conditions sont respectées : remettre au réfrigérateur. Sinon à détruire.	Fax LFB
Helixate Nexgen	Octocog alfa	500 UI / 1000 UI	CSL BERHING SA	01 53 58 54 00	Limité à un an si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur et inscrire la nouvelle date de péremption	Mail CSL BERHING SA
Hemoleven	Facteur XI humain	1000UI/10 ML INJ	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	72 heures à 25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les 3 conditions sont respectées : remettre au réfrigérateur. Sinon à détruire.	Fax LFB
Ivhebex	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B	IM. 500UI/5M L	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	72 heures à 25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les 3 conditions sont respectées : remettre au réfrigérateur. Sinon à détruire.	Fax LFB
Ivhebex	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B	IV. 5000UI/10 OML	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	72 heures à 25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les 3 conditions sont respectées : remettre au réfrigérateur. Sinon à détruire.	Fax LFB

Kanokad	Complexe prothrombique humain	250 UI INJ. 10ML / 500 UI INJ. 20ML	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	7 jours à 30 °C maximum	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LFB
Kiovig	Immunoglobuline humaine normale	10G/100M L INJ FLACON / 20G/200M L INJ FLACON	BAXTER	01 34 61 53 59	6 h 30 à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail BAXTER
Kogenate Bayer	Octocog alfa	500UI FL / 1000UI FL	BAYER SANTÉ	03 28 16 37 23	191 heures à 25°C max pour le lot ITA0ETI (à voir au cas par cas)	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail BAYER SANTÉ
Mononine	Facteur IX humain	1000 UI FL	CSL BERHING SA	01 53 58 54 00	1 mois	Replacer au réfrigérateur. Le produit est à consommer dans le mois	Feuille de modalités de conservation des MDS rétrocédables ou disponibles en ville
Normosang	Hémine humaine	250MG INJ AMP	ORPHAN EUROPE	01 47 73 64 58	3 mois à 25°C/60% HR ou 1 mois à 40°C/75% HR	Replacer au réfrigérateur. Le produit est à consommer dans les 3 mois (ou le mois)	Fax ORPHAN EUROPE

Novoseven	Eptacog alfa (activé)	1MG (50KUI) INJ FL / 2MG (100KUI) INJ FL / 5MG (250KUI) INJ FL	NOVO NORDISK	08 00 80 30 70	3 ans à 25 °C maximum	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	VIDAL
Protexel	Protéine C humaine	500UI/10M L FLACON	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	72 heures à 25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les 3 conditions sont respectées : remettre au réfrigérateur. Sinon à détruire.	Fax LFB
Refacto AF	Moroctocog alfa	1000UI FLACON	PFIZER	01 58 07 34 40	3 mois à 25 °C maximum	Replacer au réfrigérateur. Le produit est à consommer dans les 3 mois	VIDAL
Rhophylac	Immunoglobuline humaine anti-D	200MCG/2 ML INJ / 300MCG/2 ML INJ	CSL BERHING SA	01 53 58 54 00	Limité à 72 heures si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur et consommer le produit dans les 72 heures	Mail CSL BERHING SA
Technescan lyomaa	Trousse technetiée Pulmonaire	Poudre pour suspension injectable	COVIDIEN IMAGING FRANCE	01 30 79 69 24	24 heures à température ambiante	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail COVIDIEN IMAGING FRANCE

Tissucol	Fibrinogène humain, facteur XIII humain, fibronectine humaine, plasminogène humain, aprotinine bovine, thrombine humaine	1 ML. KIT / 2 ML. KIT / 5 ML. KIT	BAXTER	01 34 61 53 59	6 h 30 à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Mail BAXTER
Vivaglobin	Immunoglobulines humaines (sous-cutanée)	160MG/ML INJ FL	CSL BERHING SA	01 53 58 54 00	Limité à 3 mois heures si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur et consommer le produit dans les 3 mois	Mail CSL BERHING SA
Wilfactin	Facteur Willebrand	1000UI INJ IV FLACON	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	Illimité si inférieur à 25 °C max	Replacer au réfrigérateur. Pas d'altération	Fax LFB
Wilstart	Facteur Willebrand, facteur VIII	INJ IV 1000UI/10 ML	LFB BIOMEDICAMENTS	01 69 82 70 10	25 °C maximum avec date de péremption supérieure à 3 mois.	Si les deux conditions sont remplies, replacer au réfrigérateur. Le produit est à consommer dans les 6 mois suivant la rupture de la chaîne du froid	Fax LFB

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.

ROMEO Vincent

Problématique hospitalière du transfert des médicaments thermosensibles de la pharmacie vers les unités de soins : mythe ou réalité ?

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2012, 167p

RESUME

Tous les médicaments ne peuvent pas être conservés de la même manière, en raison de la relative instabilité de leur principe actif. Ces produits nécessitent des conditions de conservation bien particulières : température, humidité, luminosité, etc. Parmi eux, il existe des médicaments thermosensibles qui doivent impérativement être conservés entre +2°C et +8°C. Afin de garantir leur efficacité et leur innocuité, leur stockage et leur transport doivent respecter une chaîne du froid. A l'hôpital, cette chaîne permet de garantir la bonne conservation des produits lors de leur transport de la pharmacie vers les unités de soins et constitue une démarche qualité pour les patients.

Cependant, ce processus requiert des coûts financiers et pose problème à l'heure où les hôpitaux sont aux restrictions budgétaires. Il est du rôle du pharmacien d'en évaluer la balance bénéfique/risque afin d'éviter la non-qualité mais aussi la sur-qualité en garantissant toutefois les meilleurs soins possibles.

L'objectif de ce travail est d'apporter des données concrètes concernant le comportement thermique des médicaments lors de leur transfert dans les sous-sols de l'hôpital Edouard Herriot. Nous avons également pu mettre en parallèle différents modes de transport.

Les données bibliographiques, les résultats obtenus ainsi qu'une confrontation inattendue aux données de stabilité des médicaments ont permis d'apporter des pistes de réflexion quant au bénéfice de la garantie d'une chaîne du froid optimale sur le principe actif et le risque de dispensation d'une molécule ayant subi une courte rupture de chaîne du froid lors de son transport.

MOTS CLES

Chaîne du froid
Thermosensible
Qualité
Transport

JURY

M. PIROT Fabrice, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Mme PAILLET Carole, Docteur en pharmacie, Praticien Hospitalier

Mme VERGNE Mélanie, Docteur en Pharmacie

M. SENN Christophe, Docteur en Pharmacie

Melle AUBERT Anne, Préparatrice en pharmacie, Cadre de santé

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 25 mai 2012

ADRESSE DE L'AUTEUR

13, Rue Santos Dumont – 69008 Lyon