



HAL
open science

Recommandations pour la gestion des produits thermosensibles dans les essais cliniques au sein des établissements de santé

Timothée De Carpentier

► **To cite this version:**

Timothée De Carpentier. Recommandations pour la gestion des produits thermosensibles dans les essais cliniques au sein des établissements de santé. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01516794

HAL Id: dumas-01516794

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01516794>

Submitted on 2 May 2017

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

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

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2017

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESENTEE PAR
TIMOTHEE DE CARPENTIER

SUJET : RECOMMANDATIONS POUR LA GESTION DES PRODUITS
THERMOSENSIBLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES AU SEIN DES
ETABLISSEMENTS DE SANTE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 20 JANVIER 2017

JURY : Mr MICHEL BOULOUARD
Mr LUC DUCHOSSOY
Mr WILLIAM LE PAPE

PRESIDENT
EXAMINATEUR
EXAMINATEUR

REMERCIEMENTS

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

Au **Docteur Michel BOULOUARD**, qui me fait l'honneur de présider ce jury et d'y apporter son expérience. Pour sa bienveillance lors de l'événement difficile que j'ai vécu à la fin de mon parcours à la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen pendant l'été 2014.

A **Monsieur Luc DUCHOSSOY**, 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. J'ai apprécié travailler avec lui et apprendre à ses côtés.

A **Monsieur William Le PAPE**, qui m'a permis de me préparer de la meilleure façon à rentrer dans le monde du travail durant mon stage au Laboratoire Baxter de mars à août 2015. J'ai énormément appris durant ces 6 mois de stage grâce aux nombreux déplacements professionnels, à toutes les réunions auxquelles j'ai pu assister et à la facilité de communication avec les autres collaborateurs du Laboratoire Baxter.

A **Monsieur Gérald CAUDAN**, qui a su me faire confiance pour mon premier stage dans l'industrie pharmaceutique en m'accueillant au Laboratoire De La Mer pendant l'été 2014. J'ai pu découvrir les bases essentielles de la supply chain ce qui m'a permis de confirmer mon choix d'orientation professionnelle. J'ai été particulièrement touché de sa compréhension et de son tact pendant le mois de juillet 2014.

Un grand merci à **Madame Catherine GENAIN**, chez qui j'ai beaucoup travaillé et appris pendant mes études.

Un grand merci au **Pôle Support et Liaison** de la Clinical Study Unit de Sanofi pour son accueil en octobre 2015. J'ai apprécié ce premier travail dans une ambiance si humaine et si chaleureuse.

A tous les **collaborateurs du laboratoire Baxter** qui m'ont accueilli avec beaucoup de sympathie. J'ai beaucoup apprécié mes 6 mois de stage dans cette entreprise et espère bien y revenir un jour.

A toute **l'équipe du Laboratoire De La Mer** grâce à qui j'ai pu découvrir le monde de l'entreprise de la meilleure des manières, avec beaucoup d'humanité. J'ai passé de très bons moments pendant cet été 2014 à vos côtés. C'est une très belle entreprise, je lui souhaite de grandir encore et de continuer à nous soigner grâce aux fabuleuses richesses de la mer.

A toute **l'équipe de la pharmacie de Villers** sur mer avec qui j'ai passé des moments de travail très humains et très sympathiques.

A **Agathe RAULT**, pour sa patience, sa bienveillance, qui a su « supporter » mes erreurs et avec qui j'ai aimé travailler.

A **l'Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris** et aux **responsables du Mastère Spécialisé de Management Industriel et Systèmes Logistiques**.

A **mes chers parents** qui ont été si attentifs pendant toutes mes études. Je les remercie d'avoir été si présents (presque trop de temps en temps), de m'avoir poussé et d'avoir su en même temps, me laisser gérer mes situations de travail et d'orientation de vie.

A **ma famille** qui m'a soutenu et conseillé durant toutes ces années.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	4
TABLE DES ABREVIATIONS.....	8
TABLE DES FIGURES	10
TABLE DES IMAGES.....	11
INTRODUCTION	12
PREMIÈRE PARTIE : L'INFLUENCE DU CARACTÈRE THERMOSENSIBLE DES MÉDICAMENTS DES ESSAIS CLINIQUES SUR LEUR DISTRIBUTION ET LEUR GESTION OPÉRATIONNELLE.....	15
I. Situation générale.....	16
1. Contexte	16
1. Sanofi	16
2. Les essais cliniques.....	23
3. L'organisation de la CSU Sanofi pour les dépôts réglementaires des essais cliniques.....	24
II. La logistique des produits pharmaceutiques	26
1. Les produits d'investigations	26
2. Le circuit de distribution des traitements.....	26
1. Au niveau du laboratoire.....	26
2. La prise en charge par l'établissement de santé.....	34
3. La dispensation au patient.....	36
4. Le retour du traitement à la pharmacie	37

III.	La gestion de la chaîne des produits thermosensibles	39
1.	Définition	39
1.	Réglementations.....	39
2.	Excursion de température	42
3.	Processus de dégradation d'un médicament	44
2.	Le contrôle de la chaîne	44
1.	Monitoring	44
2.	Mise en quarantaine	46
3.	Décision du promoteur en cas d'excursion de température	47
3.	Risques et impacts.....	47
1.	Patient	47
2.	Economique	48
3.	Moral.....	48
4.	Problématiques.....	48
1.	Raisons.....	49
2.	Points critiques.....	50
DEUXIÈME PARTIE : PROPOSITION D'UNE ACTION CORRECTIVE ET PRÉVENTIVE EN VUE D'HARMONISER ET STANDARDISER LE MESSAGE TRANSMIS AUX PUI, METHODES ET RESULTATS.....		52
I.	Proposition	53
1.	Problématiques.....	53
1.	Constat	53
2.	Résolution	56

2.	Cahier des charges	57
3.	Implémentation dans les PUI	57
II.	Harmonisation du message	58
1.	Les recommandations générales	58
1.	La réception	58
2.	Le stockage	59
3.	Transfert interne.....	59
4.	La dispensation	59
2.	Les sondes de température	60
1.	Définitions.....	60
2.	Types de sondes	60
3.	« Le bon capteur au bon endroit au bon moment ».....	61
4.	Procédure back-up	63
3.	Les enceintes de stockage thermostatiques.....	64
1.	Définition	64
2.	Points de vigilance	64
3.	Qualification d'une chambre froide.....	65
4.	Principe d'utilisation.....	66
5.	Procédure back-up	66
4.	Alarmes	67
1.	Définitions.....	67
2.	Points de vigilance	67
3.	Principe d'utilisation.....	67

4. La temporisation	68
5. Réglages.....	68
5. Logiciel d'exploitation et analyse des données d'enregistrement des températures	68
1. Définition :	68
2. Principe d'utilisation.....	68
3. Des solutions connectées	69
6. Transfert interne.....	70
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	74
ANNEXES.....	76

TABLE DES ABREVIATIONS

AE : Adverse Effect

AEC : Autorisation d'Essai Clinique

ANSM : Agence Nationale de la Santé et du Médicament

ARC : Attaché de Recherche Clinique

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CSP : Code de la Santé Publique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrications

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

EMA: European Medicines Agency

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

IVRS : Interactive Voice Response System

IWRS : Interactive Web Response System

LBM : Laboratoires de Biologie Médicale

LEEM : LEs Entreprises du Médicaments

PST : Produit de Santé Thermosensible

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Récapitulatif des Caractéristiques du Produit

SAE: Serious Adverse Effect

TSOM: Trial Supply Operations Manager

TOR: Time Out of Range

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Répartition assez équilibrée des études au sein de la CSU en 2015 (SPR = études Sanofi Pasteur) -----	20
Figure 2 : Cycle de distribution du produit d'investigation -----	28
Figure 3 : Evolution des excursions température en fonction de l'étape de distribution -----	45
Figure 4 : Rapport de Compliance / Non Compliance des expéditions de produits d'investigation en France pour l'année 2016 (au 21/11/2016) -----	53
Figure 5 : Rapport de Compliance / Non Compliance des expéditions de produits d'investigation en France pour l'année 2015 -----	54
Figure 6 : Répartition des excursions de température entre le transport (du centre de distribution à l'établissement de santé) et le stockage (établissement de santé) durant l'année 2016 (au 21/11/2016) -----	55
Figure 7 : Répartition des excursions de température entre le transport (du centre de distribution à l'établissement de santé) et le stockage (établissement de santé) durant l'année 2015 -----	55

TABLE DES IMAGES

Image 1 : Label de conditionnement -----	33
Image 2 : Recommandations générales d'utilisation dans la langue du pays où à lieux l'étude -----	34
Image 3 : Conditionnement primaire du traitement -----	35
Image 4 : Conditionnement secondaire du traitement -----	36

INTRODUCTION

Un grand nombre de produits de santé (vaccins, insulines, produits sanguins labiles, produits issus des biotechnologies, tissus, organes, etc.) sont thermosensibles et une variation de leur température de conservation peut les rendre inutilisables, inefficaces voire dangereux. Parmi les 10 médicaments les plus vendus dans le monde, un seul n'a pas de spécification de température. Les enjeux liés à la logistique de la chaîne de distribution de ces produits de santé sous température dirigée sont essentiels, à commencer par les enjeux sanitaires et économiques.

Il n'est pas de chaîne du froid sans un suivi et un enregistrement des températures, ainsi qu'une évaluation régulière des solutions mises en place et de leur efficacité. Les durées requises de conservation des données pharmaceutiques pouvant être très longues, il convient de choisir des modalités d'enregistrement adaptées aux besoins. L'utilisation des technologies de l'information, le recours aux « big data » et à l'analyse en temps réel, l'automatisation de l'analyse des données, la connexion des équipements seront indispensables dans l'avenir.

Il existe environ 50.000 références de médicaments dans le monde. Les produits « froids » représentent environ 500 références et 1 à 2% des volumes en France, mais 10 à 20% du chiffre d'affaire. Ils connaissent une forte croissance de plus de 20% par an due en partie aux produits issus des biotechnologies. Les prix de ces produits sont très variables. Si les vaccins coûtent seulement quelques euros, les prix de certaines spécialités de biotechnologies peuvent dépasser 1.000 EUR l'unité. Parmi les 10 médicaments les plus vendus dans le monde qui représentent 8,6% du marché, 5 sont à conserver entre +2 °C et +8 °C et 4 entre +15 °C et +25 °C, un seul n'a pas de spécification de températures. [1]

L'augmentation du nombre de produit commercialisé à conserver à une température contrôlée étant en croissance exponentielle il n'est pas surprenant de noter que les produits de la recherche biomédicale sont impactés dans des proportions identiques. Ils représentent un moindre volume par rapport aux produits commercialisés mais ils ont la particularité d'avoir une valeur monétaire très importante. De plus étant en phase de développement et d'essai, la surveillance de ces produits doit être bien plus importante car leurs cartes d'identités ne sont pas encore détaillées dans tous ses aspects.

Malheureusement on observe bien souvent dans les pharmacies à usage intérieur qui gère les essais un manque de compliance et de respect de la qualité sur ces produits thermosensibles. En revanche le pharmacien est et reste la personne la plus qualifiée pour la gestion des médicaments et est désignée comme telle dans les textes concernant notamment la recherche clinique ; cependant l'activité « pharmacie » dans les essais cliniques est souvent jugée par les pharmaciens comme trop faiblement reconnue par les autres parties (direction hospitalière, la DRCI et les promoteurs) ce qui induit selon eux un manque de moyen et de support technique. La multiplication et l'hétérogénéité des process de gestion du suivi des températures et des conditions de maintien de la chaîne du froid des produits des études cliniques, engendrent parfois des dysfonctionnements. Ces dysfonctionnements ont des conséquences sur la participation des patients aux études cliniques ainsi que sur la charge de travail des différents intervenants internes ou externes au sein de l'établissement de santé et sur le coût des études ; dans certains cas, la sécurité des patients peut s'en trouver menacée et la réalisation de l'étude peut être remise en cause. Les requis qualité de gestion des produits pour essai clinique au froid se sont largement renforcés notamment avec des contraintes de gestion de la chaîne du froid pour les établissements de santé ; la gestion des déviations/excursions de température

peut devenir compliquée et chronophage selon les systèmes de monitoring de la température, l'organisation de la pharmacie, les requis concernant les données et ; le niveau de formation des acteurs impliqués.

Malgré le fait que la problématique soit générale, la gestion de celle-ci est faite souvent au cas par cas, c'est à dire essai par essai et non pas prise en compte globalement pour envisager une solution générale en impliquant toutes les parties.

A ce jour cette problématique n'est semble-t-il pas gérée et prise en main de manière optimum comme le montre le peu d'évolution des pourcentages de non compliance.

Suite aux échanges très réguliers avec les différents acteurs de la recherche clinique et de la gestion des produits (Pharmaciens de PUI, ARCs, promoteurs industriels, Expert de société de métrologie et fournisseurs de matériels, Experts internes de la logistique, Assurance qualité), le laboratoire Sanofi a décidé d'aborder la problématique de manière globale et de proposer une action corrective et préventive pouvant avoir une portée sur l'ensemble des acteurs.

La solution envisagée est la rédaction d'un Cahier des Charges destiné à l'ensemble des acteurs de la recherche clinique et plus particulièrement à ceux des centres investigateurs incluant les pharmacies à usage intérieur. Ce cahier des charges a pour objectif de définir et de décrire des recommandations reconnues par la majorité de ces acteurs.

PREMIÈRE PARTIE : L'INFLUENCE DU CARACTÈRE
THERMOSENSIBLE DES MÉDICAMENTS DES ESSAIS
CLINIQUES SUR LEUR DISTRIBUTION ET LEUR GESTION
OPÉRATIONNELLE

Cette première partie s'intéressera à diverses problématiques qui sont liées à la distribution de médicaments thermosensibles et plus particulièrement ceux destinés à la recherche biomédicale. Le circuit de distribution des produits pharmaceutiques est très réglementé, c'est ce qui en est sa principale particularité. A ces réglementations internationales, européennes et nationales, s'ajoute le caractère thermosensible des produits d'investigations auxquels nous allons nous intéresser. En effet nous verrons que les variations de températures sur ce type de produits ont un impact direct sur la qualité du produit. Pour aborder cette première partie je vais me baser sur le fonctionnement du laboratoire Sanofi, entreprise où j'ai eu le plaisir d'exercer le métier de responsable opérationnel des produits d'investigation, aussi bien sur son organisation administrative, que son organisation logistique pour les essais cliniques menés en France.

I. Situation générale

1. Contexte

1. Sanofi

1) Présentation de l'entreprise

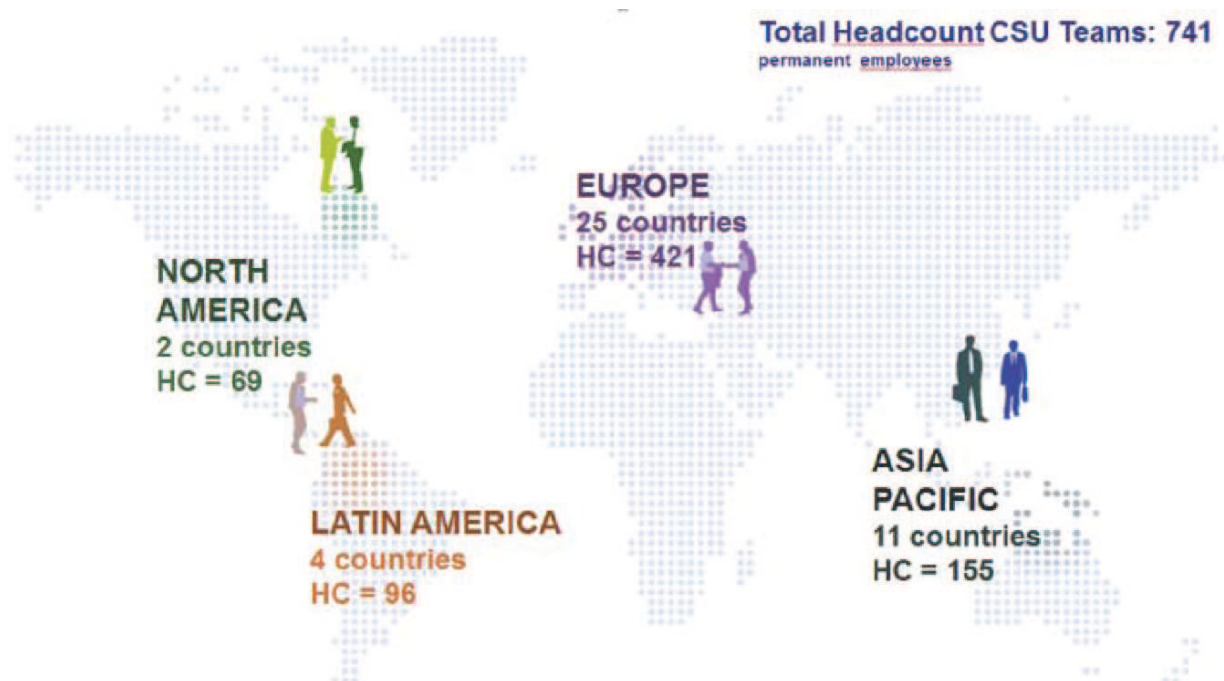
Sanofi est une entreprise mondiale des sciences de la vie engagée dans l'amélioration de l'accès à la santé et l'accompagnement des personnes qu'elle sert tout au long du continuum des soins. De la prévention au traitement, Sanofi transforme l'innovation scientifique en solutions de santé, des vaccins à usage humain aux traitements contre les maladies rares, la sclérose en plaques, le cancer, le diabète et les maladies auto-immunes, infectieuses et cardiovasculaires, en passant par les produits de santé grand public. Sanofi et ses plus de 110 000 collaborateurs s'emploie à faire une différence dans le quotidien des patients, où qu'ils soient dans le monde, pour leur permettre de vivre en meilleure santé. Avec un chiffre d'affaire de 37 milliards d'euro en 2015, le laboratoire Sanofi se classe comme 5^{ème} entreprise de santé dans le monde.

SANOFI est un laboratoire fortement ancré sur le territoire français : il compte environ 27 000 femmes et hommes répartis en 4 grands métiers qui sont la R&D (26.4%), la production (52.8%), les fonctions centrales (14.5%), les commerciales (6.3%) (Chiffres mars 2015).

La recherche & développement est constante chez Sanofi, 5,2 milliards d'euros ont été investis dans la recherche biomédicale en 2015, ce montant dépassera les 6 milliards d'euros en 2020. De nombreux projets d'innovation sont actuellement en développement dans le monde entier et en particulier en France. Ce qui représente x % du CA. Il est à noter que l'industrie pharmaceutique est l'industrie qui, toute filière confondue, investit le plus en R&D.

2) Organisation du réseau des Clinical Study Unit

La direction des Opérations Cliniques de la filiale Sanofi France est appelée la CSU France (CSU : Clinical Study Unit). La CSU France fait partie d'un réseau de 42 CSU à travers le monde. Ces CSU sont des structures permettant le management opérationnel d'études internationales et nationales au niveau d'un pays ou d'un ensemble de pays (appelé Cluster). Ici nous parlerons du Cluster « French Speaking » qui comprend la France, la Tunisie, le Maroc, l'Algérie et les pays d'Afrique francophones. La CSU France fait partie des plus importantes dans le monde avec celle des Etats-Unis. Les CSU sont coordonnées par la CSO Platform (« Clinical Science and Operation Platform »)



Les différents types d'études sur lesquelles les CSU peuvent travailler :

- Les études internationales R&D ou GMA

Ce sont des études internationales pré-AMM (R&D) ou post AMM (GMA = (Global Medical Affairs) commanditées par le « corporate », et coordonnées au niveau mondial par la CSO

Platform (« Clinical Science and Operation Platform »). Les équipes de la CSO Platform sont basées principalement à Chilly Mazarin. Pour ces études, le protocole, la logistique globale, la Pharmacovigilance et le Data Management de l'étude sont pris en charge au niveau global. Les CSU ont pour mission, pour ces études, de réaliser des tâches au niveau de leur territoire d'implantation (mono ou multi-pays suivant les cas) : faisabilité, mise en place (opérationnelle, réglementaire et administrative), suivi, et ce jusqu'à la fin de l'essai.

Les études locales

Les études locales sont des études qui peuvent être soit demandées par les autorités du pays concerné, soit demandées par les affaires médicales de la filiale. Ces études ne sont organisées que dans les pays de la région (le Cluster) dont dépend la CSU. Pour ces études, ce sont les directions médicales locales qui sont les interlocuteurs de la CSU. L'implication des CSU pour ce type d'étude est différente des études internationales. La CSU est en charge de rédiger le protocole et d'organiser l'ensemble de la logistique de l'essai (produits, CRF, Data Management etc.). Ces études sont des études interventionnelles ou non, quasiment toujours post-AMM. Elles ont pour objectif d'accroître la connaissance sur le produit, d'en assurer la surveillance, de définir l'environnement où le produit sera utilisé, d'évaluer le produit en vie réelle et de le faire connaître à la communauté médicale locale. Toutes les études locales, demandées par les affaires médicales de la filiale doivent être soumises à une structure globale qui jugera de la pertinence de réaliser cette étude uniquement au niveau local

Les études ISS

Il s'agit d'études dont Sanofi n'est pas promoteur. Ces études s'inscrivent dans le cadre d'un partenariat avec un promoteur institutionnel. Ce promoteur est une personne physique ou une personne morale qui sollicite une aide de Sanofi pour la réalisation d'une étude. Cette aide ne

peut être que financière ou fourniture, fournisseur de produit. En aucun cas Sanofi ne fournit de prestations intellectuelles ou logistiques autre que la fourniture des produits. L'obtention de ces aides est très encadrée et s'inscrit dans un processus de validation à différents niveaux au sein de Sanofi – Les principaux éléments examinés au cours de cette validation sont

- Validation du projet d'étude : il doit s'inscrire dans la stratégie de Sanofi-Aventis
- Evaluation de la faisabilité pharmaceutique en cas de demande de fourniture de produit et/ou de placebo surtout dans le cas de la mise en place d'un double aveugle
- Validation du protocole en lui-même : méthodologique, éthique, recueil de Pharmacovigilance et réglementaire

Ces étapes de validation sont réalisées lors de comités locaux et internationaux réunissant l'ensemble des expertises nécessaires. Le promoteur ne participe pas à ces comités. Une fois que le support à ces études a été accepté, l'implication de la CSU se limite au suivi du recrutement, à la fourniture des traitements et /ou au règlement du financement et à des aspects de pharmacovigilance.

- Autres études

Dans le cadre d'une collaboration avec l'entité juridique Sanofi Pasteur, les CSU peuvent être amenées à réaliser des activités pour les études vaccinales.

On note sur la figure suivante que la répartition entre les différents types d'études est relativement assez équilibrée en termes de nombre d'études

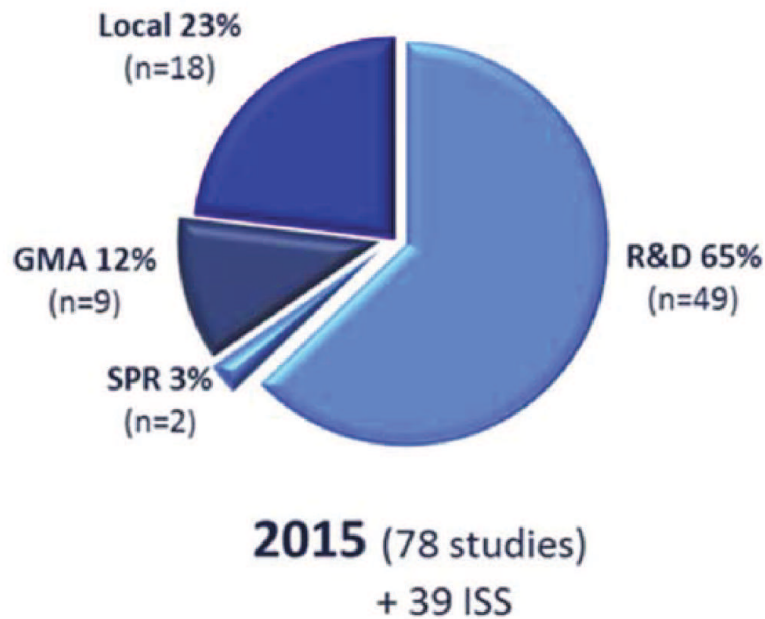


Figure 1: Répartition assez équilibrée des études au sein de la CSU en 2015 (SPR = études Sanofi Pasteur)

De par la diversité des produits en développement et des produits commercialisés, la CSU est et a été amenée à travailler sur une grande diversité de phases d'études et de produits : ainsi la CSU a ou a eu de l'activité sur les phases I volontaires sains, les phases I en Oncologie, des compléments alimentaires, de la dermo-cosmétique mais aussi sur des produits de thérapie génique, des dispositifs, etc.

La direction opérationnelle clinique de la filiale France est organisée en 5 pôles dont trois sont des pôles dédiés au suivi et à la mise en place opérationnelle des études dans les centres investigateurs (Monitoring Team), ces 3 pôles sont différenciés par axes thérapeutiques et ils sont composés. de CPL, d'ARCs et d'assistantes de projet.

- Un pôle Médecine Interne et Neurologie

- Un pôle Oncologie
- Un pôle Cardio-métabolisme et Diabète

Les deux autres pôles sont en support de ces équipes de Monitoring :

- Le pôle Qualité CRO and Tools (support à l'organisation globale de la CSU) : Ce pôle apporte un soutien à l'organisation globale de la CSU et est constitué d' :
 - un expert en systèmes informatisés utilisés par la CSU
 - un expert en Metrics (des indicateurs de Qualité et performance) et en charge de la gestion des CROs ;
 - un CQPTA (Clinical Quality, Process & Training Ambassador) s'occupant de la formation du personnel et du système qualité de la CSU intégré dans des systèmes qualités globaux procédures filiales ;
 - un expert s'occupant de la partie « Non CSU Countries » (en charge de la gestion des études en Afrique francophone).
- Le pôle Support & liaisons (support aux équipes projet et aux études) :

Ce pôle apporte un soutien au projet, c'est à dire à l'équipe monitoring pour chaque étude. Ce pôle travaille en collaboration directe avec les équipes projet ;». Ce pôle est composé de Chefs de projet spécialisés dans certains domaines :

- CTA-RM : Clinical Trial Application - Regulatory Manager (Chef de projet réglementaire)
- IPM : Investigational Product manager (Chef de projet Logistique)
- CSO-PM : Clinical Safety Officer - Pharmacovigilance Manager (Chef de projet Pharmacovigilance)
- CPCH : Chef de projet Conventions Hospitalières

Ces 2 pôles supports ont été créés en raison de l'atteinte d'une taille et d'un volume d'activité critique, qui a permis de mutualiser des activités réalisées par des experts qualifiés dans un domaine spécifique ne concernant pas directement le monitoring. En général, lorsque les départements des Opérations Cliniques n'atteignent pas une taille critique, c'est à l'équipe de monitoring et plus particulièrement au chef de projet d'assurer l'expertise nécessaire dans ces domaines d'activité.

Il est à noter également, que les activités « opérations cliniques » concernant le réglementaire, la pharmacovigilance et la réalisation des contrats sont souvent réalisés par les services des filiales en charge de ces activités pour l'ensemble de la filiale et non pas que pour les Opérations Cliniques.

- Trois médical advisors

Ils sont rattachés directement au Manager de la CSU. Chacun est spécialisé dans une aire thérapeutique. Le rôle du MA est de réaliser les études de faisabilité, d'apporter un support médical aux équipes de la CSU et de faire l'interface avec les médecins des affaires médicales notamment dans le cadre des études locales.

- Un épidémiologiste/Biostatisticien

Il est directement rattaché au manager de la CSU et a pour mission de garantir l'expertise statistique et méthodologique principalement sur les projets d'études locales ou les ISS

Figure 3 : La place de la CSU au sein des affaires scientifique SAF

2. Les essais cliniques

1) Point sur la Réglementations.

La recherche biomédicale vise à déterminer ou à confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques des candidats médicaments. Ils visent aussi à mettre en évidence tout effet indésirable, ou étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de l'innocuité ou de l'efficacité des médicaments testés [2].

Ces essais cliniques sont régulés par l'ANSM. Au-delà d'assurer la gestion et l'évaluation des recherches biomédicales portant sur les produits de santé et hors produits de santé, la mission de celle-ci est de se prononcer au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches cliniques.

Depuis août 2016 les recherches interventionnelles menées sur les produits de santé en France sont réglementées par la Directive 2001/20/CE [3]. Qui a été décliné en Droit français dans le Code de la Santé publiques dans les articles L.1121-1 et R1121-2.

D'autres textes ou recommandations encadrent spécifiquement la recherche clinique ; on citera notamment les BPC France (Bonnes Pratiques cliniques) qui sont appelés dans le CSP et font donc force de loi - ICH (International Conference of Harmonization) incluant les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) - la déclaration d'Helsinki, texte Fondateur des GCP- On citera également le texte de la conférence de Manille,

La recherche clinique est également impactée indirectement ou directement par d'autres réglementations, textes ou recommandations ; on citera notamment un ensemble de Bonnes Pratiques dont principalement les BPF, les BPL etc. ...

2) Rappel : Mise en place réglementaire d'un Essai n France.

Préalablement à la mise en place en France d'un essai clinique de médicament, le demandeur doit obtenir une autorisation de l'autorité de Santé (ANSM) et un avis positif d'un Comité de Protection des Patients (CPP) valable pour l'ensemble du territoire – Pour cela, le demandeur doit transmettre un dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) à l'ANSM et un dossier de demande d'avis au CPP.

Le demandeur ou « *applicant* », gère les dossiers relatifs à toute demande portant sur la mise en place ou le suivi d'un essai clinique. Il peut être :

- Le promoteur
- Ou le représentant légal du promoteur
- Ou la personne ou organisme délégué par le promoteur ou par son représentant légal pour soumettre la demande.

Ainsi pour les études internationales (études R&D ou études GMA), Sanofi France est désigné comme demandeur par délégation du promoteur (Sanofi R&D ou Sanofi groupe ou Sanofi Genzyme) ; alors que pour les études locales Sanofi France sera promoteur et demandeur.

3. L'organisation de la CSU Sanofi pour les dépôts réglementaires des essais cliniques.

Le point de contact avec l'ANSM et les CPP est le Clinical Trial Application-Regulatory Manager (CTA- RM). Le CTA-RM est responsable de la préparation et de la gestion des dossiers concernant l'ANSM et le CPP pour chacune des étapes des études conduites en France sous la responsabilité totale ou partielle de la direction des Opérations cliniques. Il est

garant de la cohérence de ces dossiers, de la consistance administrative et est l'interlocuteur principal avec les différentes instances dans le cadre de ces dossiers (relation avec l'ANSM, le CPP, la CNIL, le CCTIRS et le Conseil National de l'Ordre compétent).

Pour constituer les dossiers réglementaires, le CTA-RM collabore notamment avec le Chef de projet clinique (CPL) de l'étude concernée.

Pour les études internationales, le CPL est responsable de la préparation des documents cliniques constitutifs du dossier et spécifiques à la France, et de leur transmission au CTA-RM. Les documents communs à tous les pays dans le cadre d'une étude internationale sont fournis par le réglementaire global. Ce corpus de documents est appelé : le CTA-package. A partir des documents communs issus du CTA-package et des documents « locaux » créés par le CPL, le CTA-RM constitue un dossier réglementaire adapté à la réglementation locale.

Pour les études locales, la constitution de l'ensemble du CTA package est réalisée en collaboration entre le CPL et le CTA-RM avec le support d'autres entités de Sanofi.

Le CTA-RM interagit souvent avec différents contacts réglementaires de Sanofi groupe :

- Le Règlementaire produit global, le Global Regulatory Affairs (GRA) qui gère les dossiers réglementaires tout au long de la vie réglementaire du produit. Il suit dans un premier temps les dossiers des différentes études cliniques, puis gère le dépôt du dossier d'AMM pour tous les Pays, et les dossiers de variation suivant l'AMM. Enfin il participe à la veille réglementaire sur le produit.
- Le CTA-RM global est le coordinateur international de tous les dossiers réglementaires portant sur les études cliniques

II. La logistique des produits pharmaceutiques

1. Les produits d'investigations

La gestion des traitements occupe une place majeure dans la conduite des essais cliniques. Les produits d'investigation sont sujet à une surveillance permanente car ils sont destinés à être administrés à des patients ou à des volontaires sains. Cette surveillance est encore accrue pour les produits thermosensibles qui représentent comme vu plus haut, une grande partie des médicaments.

2. Le circuit de distribution des traitements

1. Au niveau du laboratoire

1) Définition de la stratégie d'approvisionnement

Au lancement de l'étude il existe un Kick-off meeting Supply Chain avec le TSOM (Trial Support Operation Manager) pour les IPMs (Investigational Product Manager) de tous les pays participants à l'étude pour les mettre en contact avec la Supply Chain de Montpellier.

Le TSOM est le responsable Logistique Produit coordinateur des études à travers le monde, basé dans un des centres de distribution R&D du laboratoire. Sanofi possède 3 centres de packaging et distribution pour ses activités R&D : Great Valley aux Etats Unis, Harbor Park en Hongrie et Montpellier en France. Le site Français regroupe 4 plateformes scientifiques facilitant ainsi les interfaces entre les équipes projet et l'opérationnel :

- Evaluation de la sécurité du médicament (nouvelles molécules et commercialisées).
- L'identification des meilleures molécules candidates au développement, la synthèse des nouvelles molécules chimiques et la formulation pour les études cliniques et pour

les formes commerciales et jusqu'aux dossiers de soumission en vue de l'enregistrement réglementaire.

- La contribution à la conception de plans de développement clinique et la prise en charge de certaines études qui le composent.
- La conception de solutions de packaging innovantes au service des patients, ainsi que la production, le conditionnement et la distribution des lots pour les essais cliniques à travers le monde.

Proche du lancement d'une étude tous les IPMs (Investigational Product Manager) des CSU de tous les pays participants à l'étude se réunissent afin que le TSOM (Trial Support Operation Manager responsable Logistique Produit coordinateur des études à travers le monde, basé dans un des centres de distribution R&D du laboratoire) revoie les détails logistiques liés aux produits de l'étude concernée.

Lors de cette réunion le TSOM exposera toute la logistique liée au produit de l'étude (conditions de conservation, présence d'IVRS, modalités d'approvisionnement, conditionnement, fourniture de matériel ancillaire additionnel...).

NB : un système IVRS est un système automatique d'attribution aléatoire de traitement aux patients participant à l'étude. Les ordres d'envoi de traitements sont générés directement après activation du centre. Si une étude ne possède pas d'IVRS (ce qui est le cas pour certaines études locales et certaines phases 1 en oncologie), c'est l'IPM qui supervise les ordres d'envoi des produits.

Un suivi très précis est mis en place à chaque étape de la « vie » d'un kit de traitement, de l'envoi à sa destruction. On peut résumer la « vie » d'un kit de traitement par le schéma suivant :

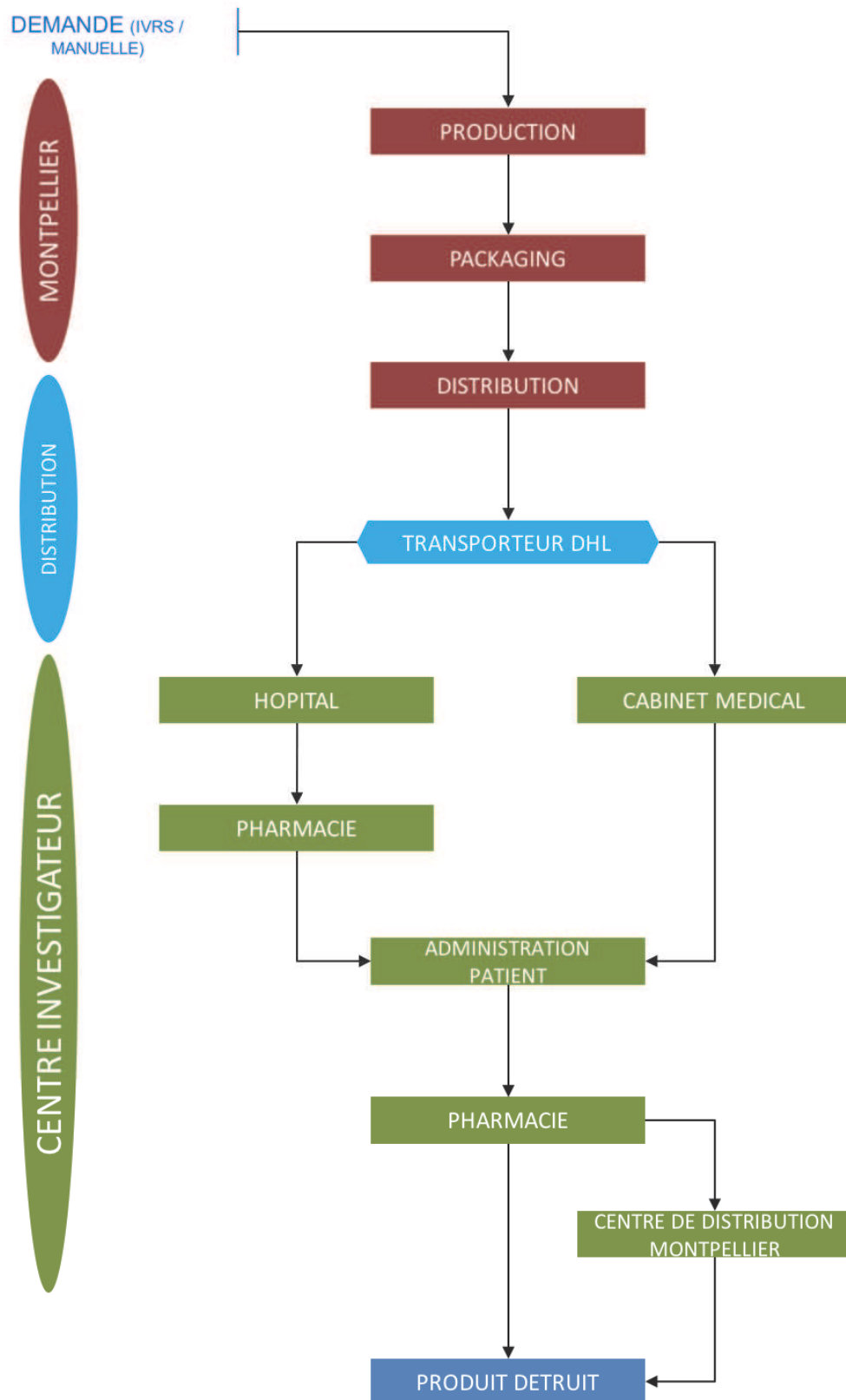


Figure 2 : Cycle de distribution du produit d'investigation

L'IPM assure un suivi logistique du circuit de vie des produits destinés aux essais cliniques. L'IPM doit être en mesure pour chaque kit de connaître la date d'envoi et de réception sur centre d'investigation, les références de ce centre, le numéro de patient à qui il a été attribué, la moindre déviation de température qu'il a subi les dates de destruction, de retour ou de rappel de lot le cas échéant.

2) Packaging et conditionnement

Plusieurs mois avant le début de l'étude, les équipes en charge du conditionnement des produits prennent en compte les différents éléments du protocole pour envisager le conditionnement le plus approprié. Une fois ce point défini, l'étiquetage est mis en circuit de validation auprès des différents pays qui seront potentiellement impliqués dans l'étude ; cet étape permet de s'assurer de la conformité réglementaire de cet étiquetage et de procéder à la validation linguistique.

Les produits d'investigations subissent une étape importante de packaging. Il y a un labelling bien spécifique à la recherche biomédicale : des mentions particulières doivent figurer sur celui-ci tel que le numéro de patient, le produit à l'étude, le numéro de traitement, le numéro de visite, etc.

➔ Exemple d'étiquetage primaire/secondaire d'un produit pour une étude observationnelle de phase IV : Insuline Glargine

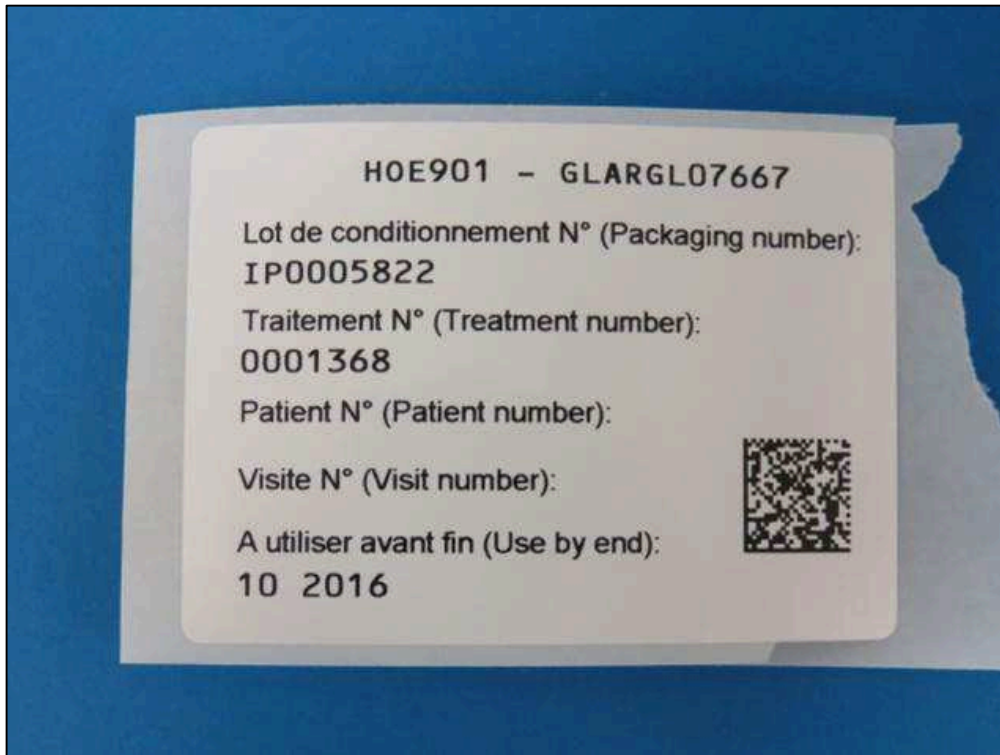


Image 1 : Label de conditionnement

On voit sur cette image :

- le code produit (HOE901)
- le numéro de l'étude clinique (GLARGL07667)
- le numéro de lot
- le numéro de traitement
- le numéro de patient à qui sera dispensé ce traitement et à quelle visite il le sera
- la date d'expiration

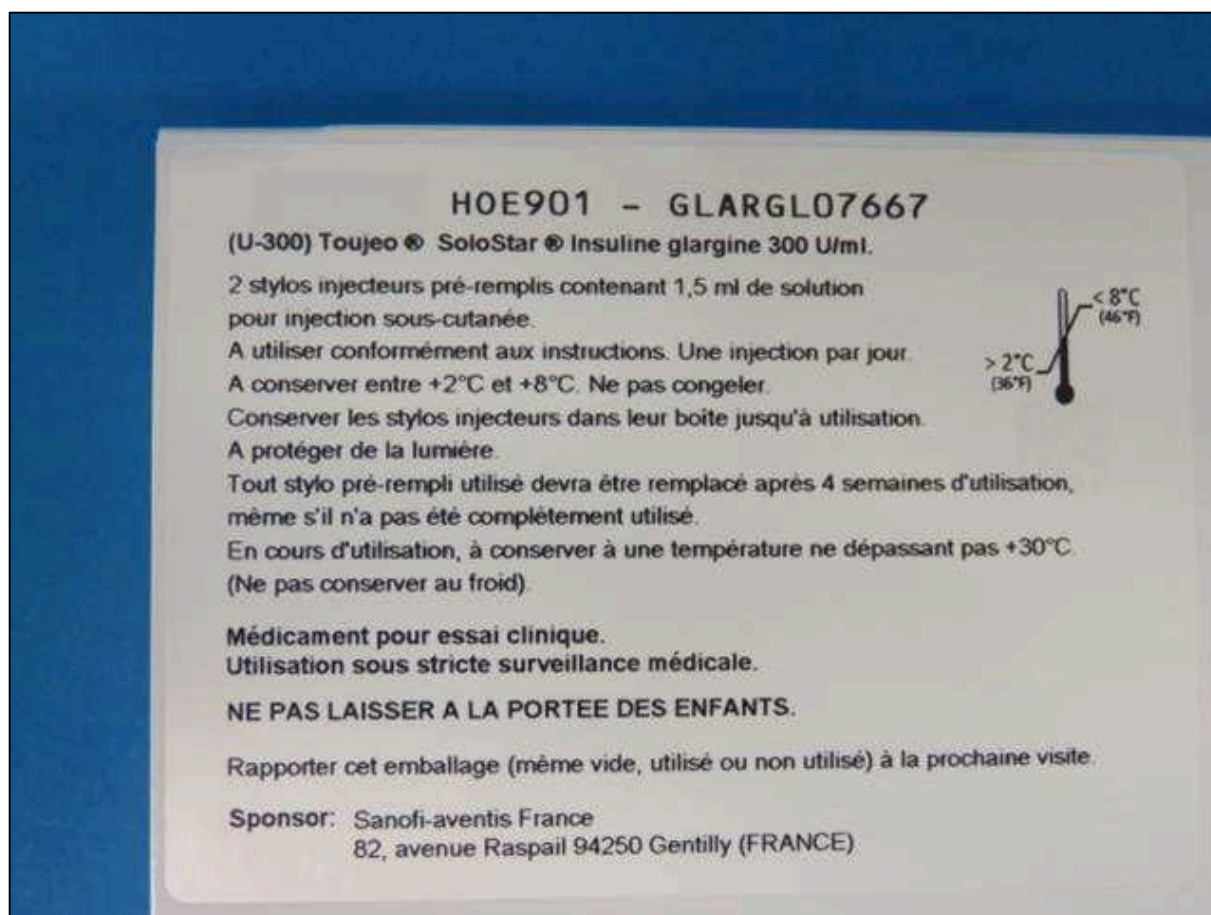


Image 2 : Recommandations générales d'utilisation dans la langue du pays où à lieux l'étude

Le conditionnement est réalisé pour plusieurs pays ce qui pose des contraintes pour le labelling. Les facilités d'usages sont regroupées dans un livret écrites dans toutes les langues.



Image 3 : Conditionnement primaire du traitement

Les étiquettes de conditionnement primaire doivent s'adapter parfaitement à la taille des produits. Par exemple les micro-seringues pour lesquels un étiquetage conforme dans une taille lisible peut poser des problèmes : il ne faut pas masquer la graduation et avoir un élément correctement lisible cela peut devenir un challenge d'étiqueter le conditionnement primaire.

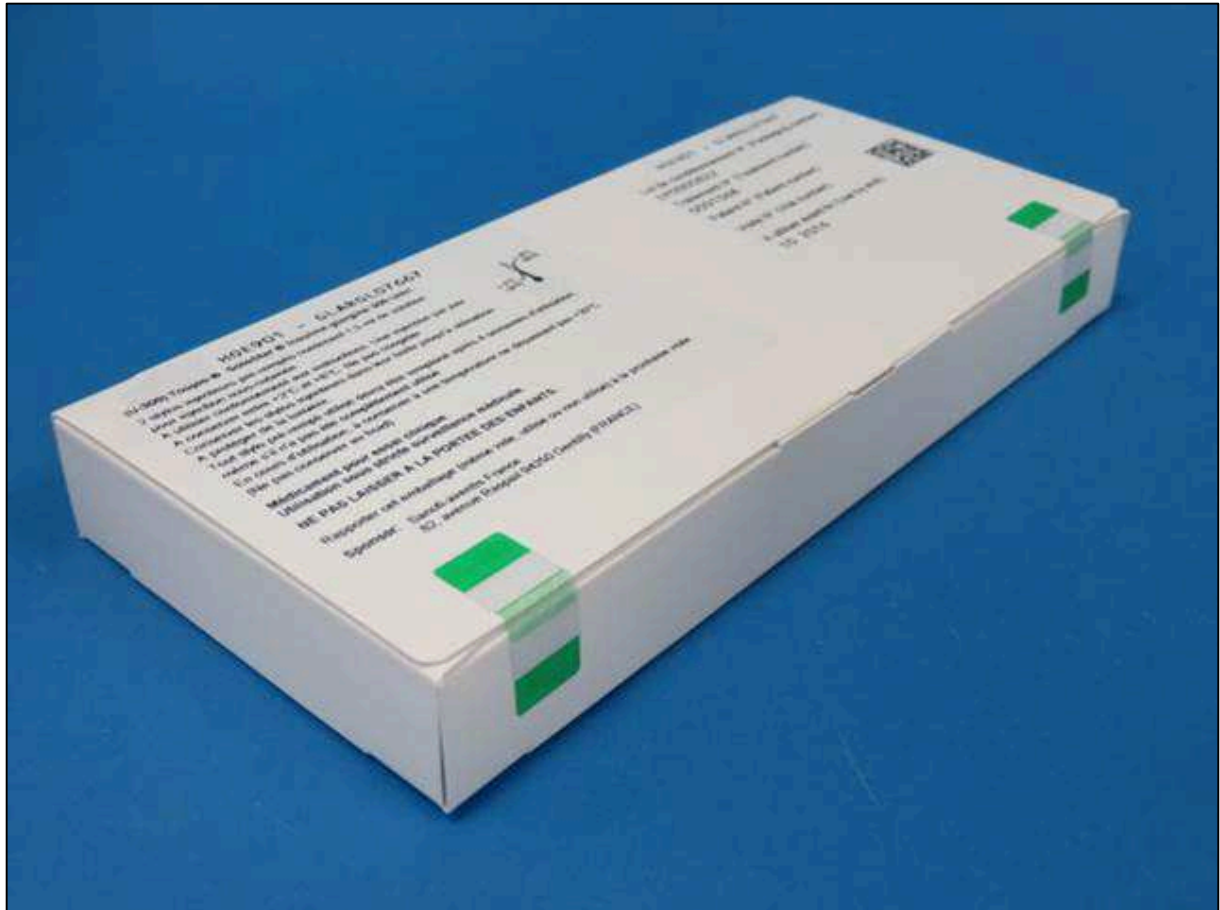


Image 4 : Conditionnement secondaire du traitement

Certaines études concernent des médicaments déjà commercialisés (étude clinique de phase IV par exemple). Le produit d'investigation subit alors une étape de re-packaging : ses conditionnements primaires et secondaires sont totalement modifiés pour leur en donner un nouveau afin qu'il soit conditionné comme le veut l'étude.

Ce packaging peut devenir encore plus particulier lorsque les patients (ou la totalité) sont en aveugle ; c'est-à-dire que le patient ne sait pas s'il lui ait administré un médicament placebo ou un médicament actif. Le labelling est alors adapté aux spécificités de l'étude.

3) Distribution et transport

Une fois le médicament conditionné correctement il est envoyé au service de la distribution qui va gérer son envoi vers l'établissement de santé. Cette étape de transport peut être gérée par le laboratoire lui-même s'il possède son propre service logistique, ou il peut être sous-traité à une entreprise spécialisée. De nombreux transporteurs se sont spécialisés dans le transport de produits pharmaceutiques (DHL, UPS, Kuehne Nagel, etc...). Le transport est une étape sensible dans la chaîne du froid car les ruptures de charge y sont nombreuses ainsi les variations de température peuvent être nombreuses et peuvent avoir un impact sur la qualité du produit transporté. Le sous-traitant s'engage à respecter les normes de qualité imposées par le laboratoire et les réglementations en vigueur. Il est souvent avantageux pour une société dont ce n'est pas le cœur de métier de sous-traiter le transport de ses produits :

- Réduction des coûts
- Réduction de l'administratif
- Rester spécialisé dans son cœur de métier (ici l'industrie pharmaceutique)
- Pas d'augmentation de son volume de ressources humaines
- Etc.

Mais la sous-traitance de cette activité peut aussi complexifier la relation laboratoire – hôpital – patient lorsque que les livraisons sont mal gérées ou quand le produit est détérioré.

2. La prise en charge par l'établissement de santé

La mise en stockage est une étape très critique car les produits y sont beaucoup manipulés et transportés par des membres de la PUI (dans les EDS). . Les conditions de stockage

conditionnent pour une grande partie l'ensemble du sujet que nous traitons dans ce mémoire et qui sera détaillé plus loin

Il est important que les personnes en charge de cette mise en stockage aient les bons réflexes, les bonnes instructions et les bons outils.

Avant d'entrer dans les détails, on constate qu'il existe plusieurs modes de stockage :

- le stockage dans la PUI qui apporte en général le plus de fiabilité et de sécurité car les Pharmaciens de PUI sont des professionnels de la gestion du médicament ;
- Le stockage dans une pharmacie spécifique pour les études se déroulant dans des services particuliers tels que les centres d'investigation clinique ou apparentés ; pas de problème car en général il y a un pharmacien
- le stockage au sein du service réalisant la recherche

Cette solution n'est pas celle qui est à privilégier mais parfois le type d'étude et l'organisation de l'hôpital peut imposer ce mode de fonctionnement, dans ce cas les produits ne bénéficient pas de l'environnement sécurisé de la PUI

Le stockage à la pharmacie avec des lots d'avance dans le service, mais en général ce système n'est utilisé que lorsque l'attribution des produits ne nécessite pas l'utilisation d'un système sophistiqué d'attribution des produits - Cas des études en ouvert

Dans ces deux derniers cas, le transfert des produits se fait sous forme de dispensation globale ou semi globale.

3. La dispensation au patient

Ensuite, pour assurer la dispensation des médicaments, trois solutions existent pour la pharmacie à usage intérieure :

- La dispensation globale : livraison des médicaments par la pharmacie à partir des commandes établies en fonction des besoins estimés par les unités de soins. Le pharmacien n'a aucun contrôle.
- La dispensation à délivrance re-globalisée : la pharmacie détermine les besoins en médicaments à la vue des ordonnances et relevés d'administration. Les médicaments sont ensuite distribués « en vrac » aux unités de soins.
- La dispensation nominative : la pharmacie délivre des doses individualisées chaque jour ou chaque semaine après analyse pharmaceutique d'une ordonnance individuelle. Elle favorise la promotion du bon usage du médicament, la réduction des coûts et améliore la confiance des patients dans le système de santé.

Dans la plus grande part des pharmacies à usage intérieur, une dispensation nominative des traitements est réalisée et elles restent le lieu central de gestion des produits d'investigations. Mais il existe encore dans certains établissements des dispensations globales vers les services cliniques. Ceux-ci possèdent leur propre pharmacie, dédiée au service. Ce type de dispensation s'impose à un établissement de santé pour plusieurs raisons :

- Manque de moyens (humains, financiers, ect.) pour assurer une dispensation nominative
- Infrastructure non adaptée
- Déresponsabilisation du pharmacien à l'égard de la dispensation des traitements

4. Le retour du traitement à la pharmacie

Les conditions d'administration du traitement vont influencer la réconciliation pharmaceutique, elles sont variées et peuvent se faire de différentes façons :

- Hospitalisation classique.
- Certains traitements exigent un environnement stérile pour leur administration (thérapies réduisant fortement les défenses immunitaires du patient). Le traitement est alors réalisé à l'hôpital, en chambre stérile, afin de prévenir tout risque infectieux.
- Aujourd'hui, le système de soins privilégie le maintien du patient à domicile, lorsqu'il le souhaite. De ce fait, pour de nombreux pathologies lourdes (cancers), l'administration de la chimiothérapie peut être conduite en hospitalisation à domicile (HAD). Les critères de qualité des soins, de suivi du patient et de permanence en cas d'urgence sont stricts et parfaitement encadrés.
- Parallèlement, les services d'hospitalisation de jour se sont multipliés ces derniers temps. Le principe est de recevoir le patient tôt le matin, de réaliser les éventuels examens préalables nécessaires puis d'administrer le traitement sous surveillance hospitalière. Une fois l'hospitalisation terminée, le patient peut rentrer chez lui.
- Pour certains traitements il n'est pas nécessaire de mettre en place de telle procédure. Par exemple avec les stylos à injection pour l'insulinothérapie sont injectés par le patient lui-même sans assistance particulière.

Après administration ou même si celui-ci n'a pas été utilisé il est impératif de détruire le produit d'investigation. Les grandes structures hospitalières prennent en charge la destruction de ces médicaments. D'autres, par manque de moyens ou à cause d'une infrastructure non adaptée, ne peuvent pas effectuer la destruction., le promoteur de l'étude doit alors se charger

d'enlever les produits du centre d'investigation et doit les détruire par ses propres moyens. En prenant le laboratoire Sanofi comme exemple, les produits d'investigations sont enlevés par un transporteur sous-traitant pour être rapatriés au centre de distribution de Montpellier.

Toutes ces étapes finales sont également documentées pour assurer la bonne traçabilité des traitements.

Ainsi le cycle de vie entier du produit d'investigation est tracé, de sa distribution à sa destruction, pour assurer le verrou pharmaceutique.

III. La gestion de la chaîne des produits thermosensibles

Aujourd'hui de nombreux médicaments de la recherche biomédicale sont concernés par la chaîne du froid. Des composés comme les anticorps monoclonaux, les dérivés d'insuline ou autres protéines sont qualifiés de produits thermosensibles car ils ont une température de conservation dirigée. Le conditionnement de ces produits est primordial pour éviter au maximum les variations de température, la logistique y est complexe et la distribution coûteuse.

Cette chaîne du froid est gérée par une réglementation précise et un certain nombre de processus.

1. Définition

1. Réglementations

La réglementation de la chaîne du froid s'appuie sur les référentiels suivants :

1) Le Code de la Santé publique (extrait) :

« ... le pharmacien responsable défini à l'article R.5124-4 assume les missions suivantes dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce [4] :

- o Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment, la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation de médicaments, produits concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes [5]

- Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits ou articles. » [6]

2) Les Bonnes Pratiques de Distribution [7]

- Au niveau Mondial – guidelines on Good Distribution Practices WHO (World Health Organisation) qui régissent la distribution des produits pharmaceutiques pour les pays qui ne possèdent pas leur propre guide
- Au niveau Européen : lignes directrices des GDP, traduites en droit national pour chaque état membre en France, les BPD.

Les BPD ont récemment évoluées à cause des changements majeures et complexes dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments (nouveaux acteurs, nouveaux flux de distribution, recours à la sous-traitance, nouvelle réglementations. Et à cause de toute la supply chain avec notamment les risques liés aux médicaments falsifiés.

3) Bonnes pratiques de Fabrication [8]

Les normes qui sont appliquées sur les sites de fabrications posent la base des règles qui sont appliquées sur le reste du circuit de distribution du médicament.

4) Recommandations ANSM

- Recommandation « canicule et produits de santé ».
- Bulletin de vigilance sur la conservation des médicaments en cas « d'épisode de grand froid ».

5) Recommandations CNOP

- o Recommandations de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C à l'officine publié par l'ordre national des pharmaciens (Edition de Décembre 2009) [9]
- o Recommandation « recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C) » (décembre 2012) [10]
- o Recommandation « gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C à l'officine » (décembre 2009).

6) Lignes directrices de l'EMA et de l'ICH

- o Ces lignes directrices sont élaborées par le Groupe Qualité de l'EMA constitué d'experts des différents états membres de l'Union Européenne de l'industrie pharmaceutique, ou par le groupe ICH, comprenant des experts à la fois européens, japonais, américains. Les lignes directrices élaborées par ces derniers sont valables en UE, au Japon et US, ce qui permet d'harmoniser les applications de ces lignes directrices. Elles sont au nombre de quatre et définissent un certain nombre de conditions de réalisations des études de stabilité des produits (conservation, réalisation des études de stabilité, ...).

Ces textes permettent de poser les bases techniques sur la réception, le stockage et la dispensation. Les caractéristiques, les principes d'utilisation des enceintes thermostatiques et des enregistreurs de température sont renseignés (ils seront détaillés par la suite).

C'est sur la base de ces textes que le laboratoire Sanofi a rédigé sa propre réglementation pour la gestion de la chaîne du froid : « Guide for Investigators and pharmacists involved in Sanofi Clinical trials » [11].

2. Excursion de température

Il existe plusieurs ranges de température pour les produits thermosensibles :

- Ambiant et froid positif (+15 à +25 °C, <30 °C, +2 à +8°C, +2 à +25 °C, +8 à +15 °C, ect.)
- Froid négatif (<-15 °C, <-18 °C, <-20 °C)

La sensibilité d'un médicament aux variations de température dépend principalement de la nature de son principe (ou ses) principes actif(s), la nature de ses excipients et, comme précisé en introduction, de son conditionnement. Chaque présentation d'un médicament peut réagir différemment à un dépassement en fonction de l'intensité et de la durée d'exposition (= excursion) à des températures non conformes. Dès lors qu'une excursion de température devient significative, avec un impact potentiel sur la qualité du produit on parlera de déviation de température.

1) Elévation de la température

Les dépassements vers le « haut » ont des effets potentiels de nature physico chimique, comme la dénaturation de la forme galénique du médicament. 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. De manière générale, la température est un catalyseur des réactions chimiques et biologiques. Elle augmente la cinétique des réactions

En chimie on mesure l'énergie d'activation positive par la loi 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. Dès l'atteinte du niveau d'énergie d'activation, chaque dépassement peut altérer le médicament : effet cumulatif. A chaque dépassement de température le seuil de l'énergie d'activation s'abaisse. Le cumul des ruptures de charges et des ouvertures de porte des enceintes à répétition est problématique.

2) Les dépassements vers le « bas » et la congélation

Les dépassements vers le « bas » ont des effets potentiels physico chimiques liés à la congélation. Pour dégrader la totalité d'un médicament il suffit d'une seule congélation. C'est la grande différence avec les dépassements vers le « haut », et dans le cas des médicaments sensibles à la congélation le froid peut se révéler plus dangereux que le chaud.

Ce qui en fait un point important dans la gestion de la chaîne du froid est qu'une dégradation ne se voit que très rarement sur le produit. C'est pour cette raison qu'il est important d'avoir des enregistrements de température et la connaissance de la stabilité des médicaments lors d'excursions de température (calcul permanent du TOR = Time Out of Range).

3. 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.

On distingue quatre types de réactions de dégradation : l'hydrolyse, l'oxydation, la photo dégradation 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.

2. Le contrôle de la chaîne

1. Monitoring

Le contrôle de la chaîne du froid se fait à toutes les étapes de la chaîne du froid : le transport et le stockage (Figure 4 : Cycle de vie du produit d'investigation). Il est à noter qu'aujourd'hui au laboratoire Sanofi le monitoring de la température révèle bien plus d'excursions lors de la période de stockage dans le centre investigateur.

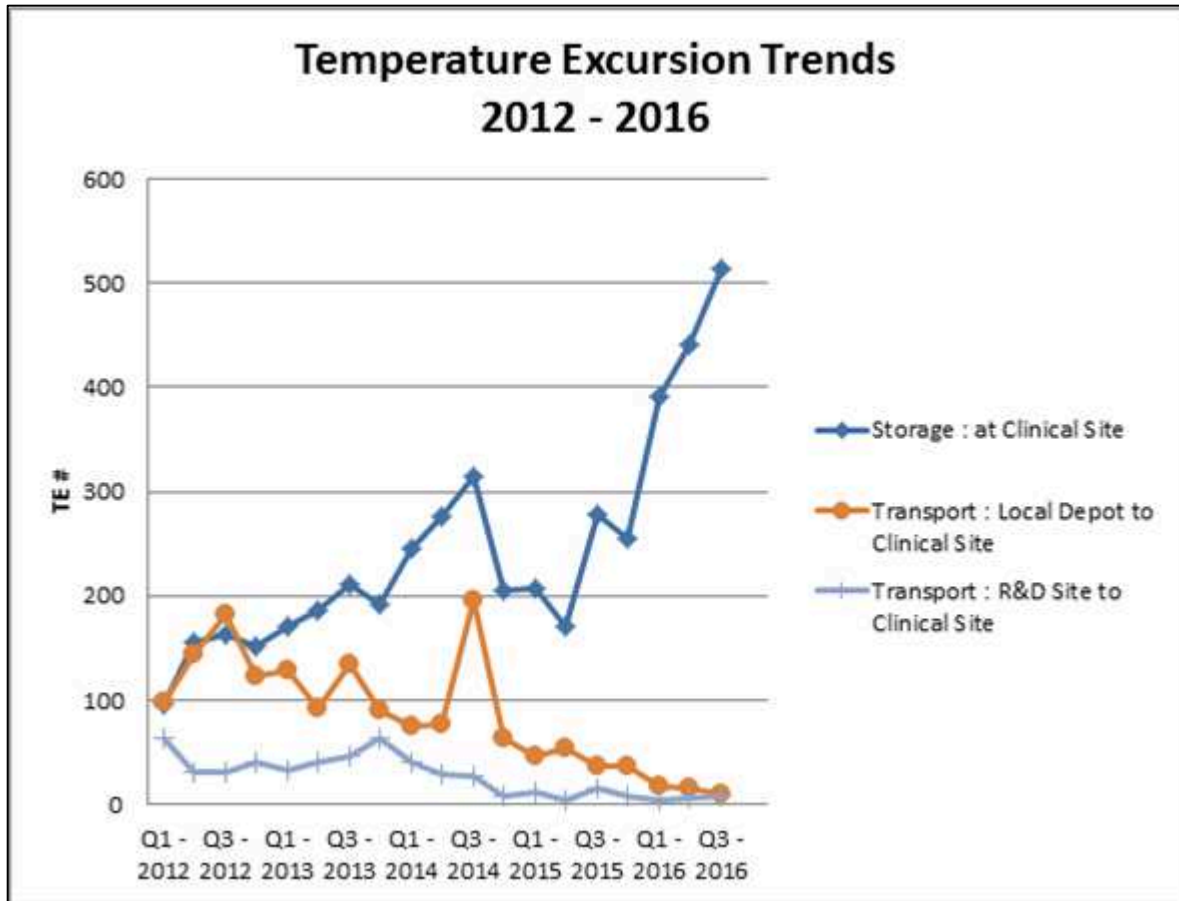


Figure 3 : Evolution des excursions température en fonction de l'étape de distribution

Cette augmentation du nombre d'excursions de température s'explique par le durcissement de la réglementation (européenne ou française), le nombre grandissant d'études cliniques menées, le fait que ces 2 dernières raisons apparaissent simultanément ce qui complique la tâche des pharmaciens, et beaucoup d'autres raisons. Cette constatation pourrait sûrement se vérifier chez d'autres promoteurs.

Cela prouve que le monitoring de la température est une nécessité lors de la distribution de médicaments. Il est d'autant plus important pour des produits d'essai clinique où plusieurs

paramètres du produit sont peu (ou pas) connus (par exemple sa réaction face à une variation de température)

Les acteurs de la surveillance de la température sont aussi bien le transporteur, le centre investigateur ainsi que l'Attaché de Recherche Clinique du laboratoire promoteur de l'étude. Le centre investigateur est tenu de surveiller la température qui est appliquée aux traitements qu'il stocke et qui sont sous sa responsabilité. Lorsque que le centre investigateur n'est pas compliant il arrive que l'ARC fasse le monitoring à distance en sollicitant le centre. Les acteurs de cette surveillance sont formés à la procédure de déclaration des excursions de température. La procédure doit préciser la conduite à tenir en cas d'alarme (excursion) lors de la lecture des sondes de température accompagnant les produits.

2. Mise en quarantaine

En cas d'excursion de température, relevé par un des acteurs de la chaîne du froid, les produits doivent être systématiquement placés en quarantaine.

La quarantaine se matérialise de deux façons :

- Physique : une zone de stockage dénommée « Quarantaine » est séparée physiquement du reste des produits stockés. Dans les centres investigateurs cette zone se matérialise le plus souvent par une étagère exclusivement prévue à cet effet dans une enceinte réfrigérée. Mais la meilleure solution est d'avoir une autre enceinte réfrigérée pour y stocker tous les produits en quarantaine. Malheureusement cette option n'est pas assez répandue par manque de place ou de budget dans les centres.
- L'IVRS (système automatique d'attribution aléatoire de traitement aux patients) : c'est le centre lui-même qui place les produits en quarantaine dans ce système. Ce

mouvement de stock peut être aussi réalisé par l'administrateur de l'IVRS. Ce système d'attribution aléatoire des traitements permet d'éviter facilement la dispensation d'un produit placé en quarantaine.

3. Décision du promoteur en cas d'excursion de température

L'accord du promoteur de l'étude, nécessaire quant à l'autorisation d'utilisation des produits mis en quarantaine, au vu des données de stabilité du produit qui sont en sa possession, doit être obtenu avant toute remise en stock. Plusieurs paramètres rentrent en jeu pour évaluer la pertinence d'une excursion de température :

- La durée de l'excursion
- La température atteinte
- Le nombre d'événements précédents celui-ci
- L'importance des événements précédents
- Stabilité physico-chimique du produit

Dans le cas où le promoteur ne peut donner son accord pour la remise en stock des produits, ceux-ci sont alors détruits.

3. Risques et impacts

1. Patient

Le second niveau d'impact concerne l'étude clinique elle-même : une excursion de température peut entraîner l'impossibilité d'inclure de nouveaux patients ou entraîner des risques patients en lien avec la rupture de traitement par manque de produits disponibles sur centre. Il peut arriver qu'une excursion soit signalée après l'administration du produit. Si l'analyse révèle une déviation ayant un impact sur la qualité du produit il est important de

s'assurer de la bonne santé du patient. Le signalement d'éventuelles Adverse Effect (AE) et / ou Serious Adverse Effect (SAE) est particulièrement suivi.

2. Economique

Enfin, l'impact économique peut être significatif et direct car il y a une perte de produits mais également un surcoût de nouveaux transports et de nouveaux produits nécessaires au remplacement de ceux non utilisables et détruits. Ceci pouvant s'accompagner, entre autres mais pas exclusivement, de pertes financières dues à l'impossibilité d'inclure de nouveaux patients.

3. Moral

Au-delà des aspects de santé et financier, l'impact est aussi moral. Lorsqu'un centre investigateur appelle un patient pour lui annoncer qu'il doit revenir à l'hôpital pour changer son traitement on imagine assez bien, premièrement la crainte du patient de continuer à participer à l'essai ; ensuite de rejet moral dont il va faire preuve à l'égard de la recherche biomédicale. Plus généralement on voit apparaître chez ces personnes le rejet pur et simple de l'industrie pharmaceutique.

On se souvient aisément de l'incident survenue au centre investigateur Biotrial de Rennes en janvier 2015. Le décès d'un patient et l'hospitalisation de plusieurs autres a très nettement provoqué un coup de frein dans la recherche biomédicale en France.

4. Problématiques

Les pharmacies à usage intérieur sont confrontées à de nombreuses problématiques opérationnelles lors d'essais cliniques : comme la réception des livraisons de produits, les déviations de température, les transferts internes de produits, les déviations qualités ...

1. Raisons

On constate une non conformité des pharmaciens et plus généralement des centres investigateurs à l'égard de la gestion opérationnelles du suivi des T° et des conditions de maintien de la chaîne du froid des produits des essais cliniques. Les risques de cette non conformité ont été détaillés en amont. C'est grâce à l'expérience de chaque membre de la CSU France (chefs de projet étude, ARC), des investigateurs et des pharmaciens hospitaliers que nous avons pu dresser une liste des raisons possibles qui engendrent ces problématiques et ces risques. Après analyse et enquête, la non conformité peut être expliquée par différents facteurs :

- Un Manque de moyens humains et financiers
- Un manque de support technique engendrant parfois une connaissance parcellaire/incomplète de la potentialité du matériel à disposition (suivi de la température, matériel pour transfert interne, ...)
- Une activité parfois trop faiblement considérée par les directions hospitalières, les DRCI, les promoteurs.
- L'évolution des requis qualités des Promoteurs d'études cliniques engendrant la multiplication et l'hétérogénéité de processus
- Manque de formation du personnel
- Multiplication du développement de produit nécessitant une conservation au froid
- Absence d'un document de référence opérationnel sur le sujet

2. Points critiques

Les problématiques et les raisons évoquées mettent un certain nombre de points et paramètres critiques et sensibles dans leur gestion opérationnelle lors des essais cliniques. En voici quelques exemples :

- Le relevé de la température :
 - Le calibrage de la sonde
 - L'étalonnage de la sonde
 - La périodicité de l'enregistrement
 - La temporisation de la sonde
 - La maintenance de la sonde
 - Le type de matériel acceptable

- Le matériel de stockage à température contrôlée :
 - Le calibrage
 - La maintenance
 - Le type de matériel acceptable
 - Alarme sonore / visuelle
 - La zone de quarantaine

- Le système d'exploitation des données :
 - Capacité de traitement
 - Programmation des alarmes
 - Extraction et édition des données

- Le transfert interne de produits :
 - Suivi de la température
 - Matériel

DEUXIÈME PARTIE : PROPOSITION D'UNE ACTION
CORRECTIVE ET PRÉVENTIVE EN VUE D'HARMONISER
ET STANDARDISER LE MESSAGE TRANSMIS AUX PUI,
METHODES ET RESULTATS

Cette seconde partie se focalisera sur les aspects techniques de gestion opérationnelle des produits d'investigation thermosensibles. Le projet développé par le laboratoire Sanofi est de mettre en place un outil permettant de standardiser et harmoniser le message qui est délivré aux pharmaciens hospitaliers, ce qui représente un levier d'efficience dans l'amélioration de la gestion de ces produits thermosensibles. L'outil qui est proposé est un cahier des charges fournissant les détails techniques servant à la bonne gestion des traitements : réglage d'une sonde de température, réglage d'une alarme, caractéristiques minimum d'une enceinte frigorifique, etc.... Cet outil est développé en collaboration avec plusieurs pharmaciens hospitaliers des essais cliniques, les autres laboratoires promoteurs et le LEEM.

I. Proposition

1. Problématiques

1. Constat

Dans les pharmacies à usage intérieur et plus généralement dans les centres investigateurs, on constate fréquemment des non conformances dans la gestion opérationnelle du suivi des T° et des conditions de maintien de la chaîne du froid des produits des essais cliniques.

Pour l'année 2015, Sanofi a expédié 29.681 kits de produit pour essai clinique via 1.100 expéditions sur les sites d'investigation en France ; pour l'année 2016 (au 21 novembre 2016) ce chiffre est de 33.414 et le nombre d'expédition est de 1.744.

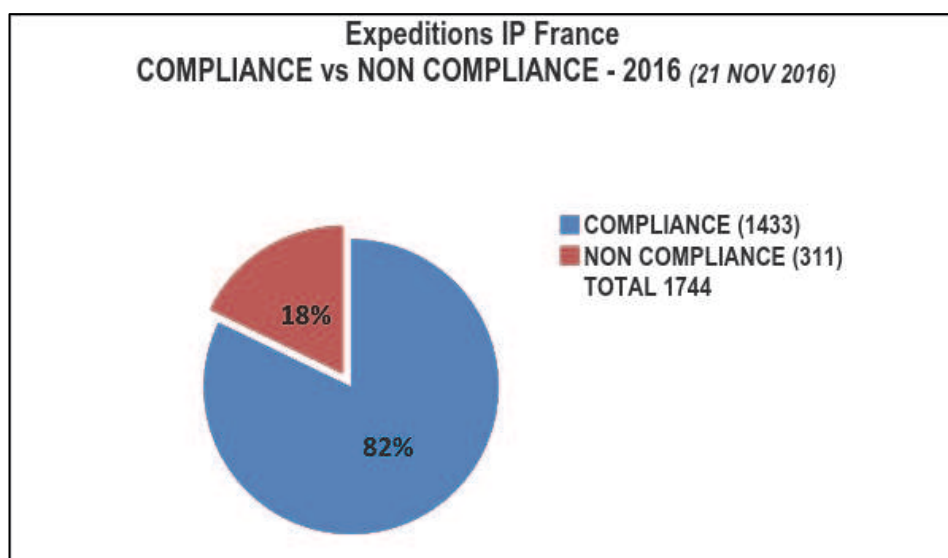


Figure 4 : Rapport de Compliance / Non Compliance des expéditions de produits d'investigation en France pour l'année 2016 (au 21/11/2016)

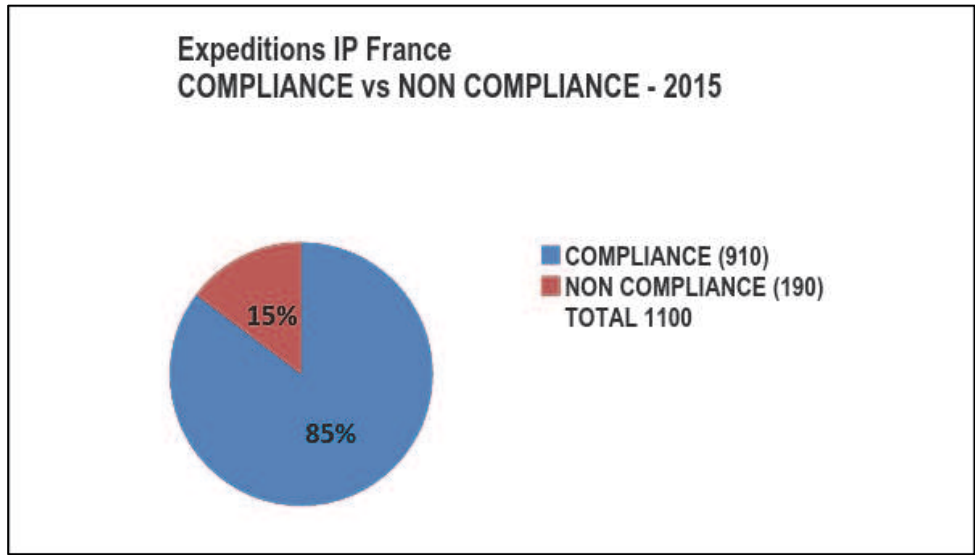


Figure 5 : Rapport de Compliance / Non Compliance des expéditions de produits d'investigation en France pour l'année 2015

Les deux tableaux ci-dessous mettent en avant qu'en 2015, 15% des expéditions (190) ont été impactées par une ou des non-compliances. En 2016, 18 % des expéditions (311) ont été impactées par une ou des non-compliances.

Quand on analyse les données, on identifie que la grande majorité (plus de 84 %) des non-compliances se produisent une fois que les traitements sont sur site et non lors du processus d'expédition. Cet élément reflète les résultats des moyens mis en place pour corriger les non-compliances se produisant lors de ces expéditions.

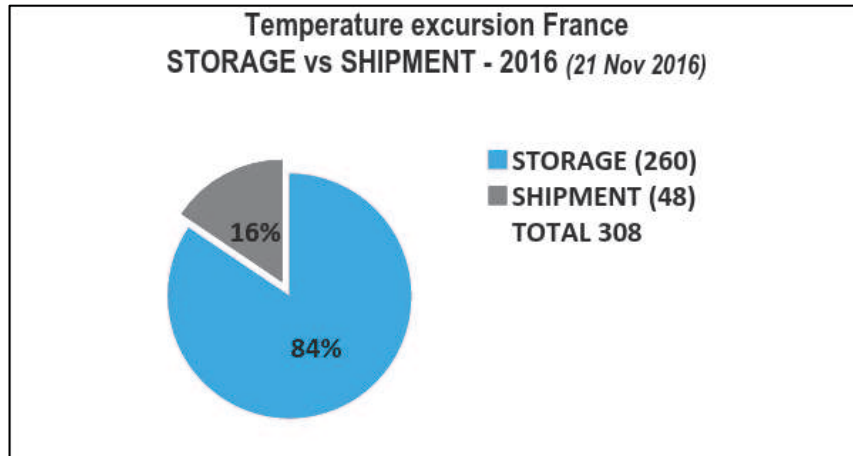


Figure 6 : Répartition des excursions de température entre le transport (du centre de distribution à l'établissement de santé) et le stockage (établissement de santé) durant l'année 2016 (au 21/11/2016)

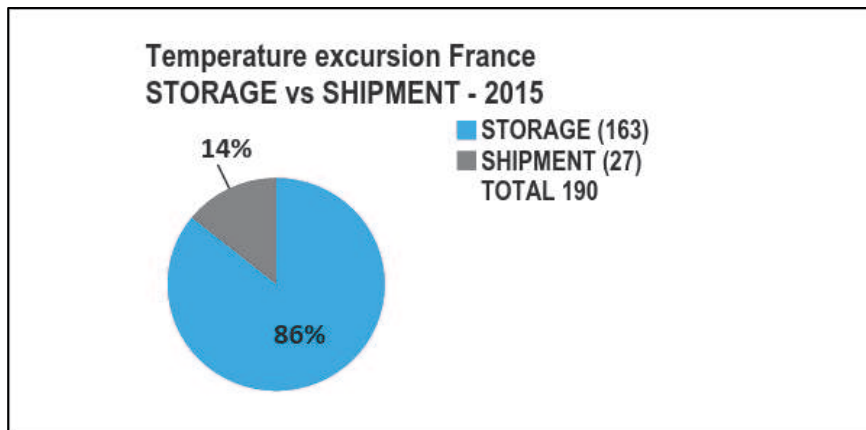


Figure 7 : Répartition des excursions de température entre le transport (du centre de distribution à l'établissement de santé) et le stockage (établissement de santé) durant l'année 2015

Il est donc clairement identifié que la gestion des traitements sur les sites investigateurs, n'est pas gérée et prise en main de manière optimum, comme le montre le peu d'évolution des pourcentages de non compliance.

2. Résolution

Malgré le fait que les problématiques soient généralisées dans un grand nombre de pharmacies à usage intérieur, la gestion de celle-ci est faite souvent au cas par cas. Il faut bien souvent adapter la solution par pharmacie, essai par essai et non pas chercher à mettre en place une solution générale. Un aboutissement de ce type forcerait la plupart des pharmacies à changer radicalement leur mode de fonctionnement, leur infrastructure, leurs installations.

Il faut pouvoir délivrer un message standardisé aux PUI. Un message harmonisé en fonction des textes réglementaires, des autres promoteurs et des pharmaciens. Des PUI réclament auprès des promoteurs de l'aide dans la gestion opérationnelle de leurs essais. En effet les pharmaciens considèrent que s'ils ne satisfont plus les promoteurs dans leur manière de gérer les produits d'essais cliniques, ils préfèrent demander directement à ceux-ci de les aider à régler les problèmes. Ceci va dans le sens d'une des raisons évoquées précédemment : le manque de moyens, de support technique, de formation, ... Il est évident que le manque de soutien et reconnaissance des directions d'établissement de santé peuvent expliquer le fait que des pharmacies à usage intérieur se retrouvent démunies face à la gestion de leur essai clinique. C'est à ce moment que le promoteur a un rôle à jouer.

Le laboratoire qui conduit les essais cliniques possède en règle générale les ressources suffisantes (humaines, financières) pour apporter son support au centre investigateur. Le plus souvent cela se matérialise par le prêt d'enregistreur de température, des réfrigérateurs adaptés au stockage de produits pharmaceutiques, délivrer des formations. Il se trouve qu'aujourd'hui les pharmaciens sont demandeurs d'aide. La réponse à cette demande s'est matérialisée par le développement d'un cahier des charges.

2. Cahier des charges

La solution serait donc de proposer un cahier des charges aux pharmacies à usage intérieur qui souhaiteraient standardiser leur pratique et gestion des essais cliniques en cours dans leur structure. Ce cahier a pour but de matérialiser le message standardisé et harmonisé qui sera délivré aux pharmacies. Il liste un certain nombre de paramètres techniques qui entrent en jeu lors du passage des produits d'investigations à la pharmacie. Ces paramètres peuvent être considérés comme des points d'efficience sur lequel il est possible de jouer pour améliorer les conditions générales de réception, stockage ou encore transfert des traitements. Ce cahier des charges est établi en parfait accord avec les autres laboratoires promoteurs qui ont souligné la démarche créative du laboratoire Sanofi.

3. Implémentation dans les PUI

Ce cahier des charges une fois créé, la seconde phase de ce projet pilote est de l'implanter dans les différentes pharmacies à usage intérieur qui souhaitent s'appuyer dessus. Le but est de proposer ce cahier des charges dès le lancement d'un essai clinique dans un centre et de former les intervenants extérieurs de cette étude (pharmaciens hospitaliers, internes de pharmacie, attachés de recherche clinique) en accord avec cet outil.

II. Harmonisation du message

Pour transmettre un message standardisé il faut connaître les requis de chaque laboratoire promoteur pour retirer le minimum qui est demandé. Ce résultat doit être en accord avec les différents textes réglementaires qui existent (BPD, CSP, ...)

1. Les recommandations générales

Les référentiels réglementaires ont été détaillés dans un point précédent (II.1.a. Réglementations). Les principaux sont ceux-ci :

- Bonnes Pratiques de Fabrication publié au BO N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en mars 2016
- Recommandations de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C à l'officine publié par l'ordre national des pharmaciens (Edition de Décembre 2009)
- Les Bonnes Pratiques de Distribution avec les guidelines de l'Organisation Mondiale de la Santé en décembre 2005

La compilation de tous ces référentiels fournit les recommandations générales pour chaque étape de vie d'un traitement médicamenteux.

1. La réception

La livraison des traitements doit se faire aux heures de disponibilité des personnes en charge des réceptions pour éviter d'égarer le colis et pour que le destinataire puisse effectuer une vérification de l'intégrité du colis. A la réception le colis doit être ouvert et le rangement des produits dans la zone de stockage adéquat doit se faire rapidement pour minimiser au maximum la rupture de charge. Si la lecture de l'enregistreur de température, immédiate,

révèle une excursion de température, le site investigateur doit la notifier au laboratoire promoteur et placer les produits en quarantaine jusqu'à décision du promoteur. Pour assurer la bonne traçabilité, le centre doit conserver et archiver les documents relatifs à une réception de traitements (accusé de réception des traitements et données de température du transport). Il doit aussi transmettre ces documents au promoteur, ceci afin d'assurer la traçabilité à distance de ses traitements qui sont envoyés sur les centres investigateurs.

2. Le stockage

Comme évoqué dans les paragraphes précédents les ruptures de la chaîne thermo-contrôlée endommagent les médicaments thermosensibles. C'est pour cette raison que dès la réception, les conditions de la phase de stockage doivent être assurées de façon optimales. Une sonde de température doit pouvoir contrôler la température, grâce à un certain nombre de paramètres, qui est appliquée dans une enceinte réfrigérée. Ces données de température issues de la sonde doivent pouvoir être traitées et analysées pour permettre le monitoring de la température.

3. Transfert interne

Le pharmacien est et reste la personne la plus qualifiée pour la gestion des médicaments au sein des établissements de santé et est désigné comme tel dans les textes concernant notamment la recherche clinique. Les transferts internes doivent être validés et organisés par le pharmacien. Un transfert de produit, par exemple de la pharmacie à un service clinique, doit se faire de façon à assurer sa bonne conservation, éviter toutes variations de températures.

4. La dispensation

La dispensation du produit au patient doit se faire dans les meilleures conditions. Certaines précautions sont à prendre pour respecter la chaîne du froid : comme réduire au maximum le

temps en dehors des conditions optimales de conservation du produit, essayer de réduire le temps de transport entre la pharmacie centrale, fournir le matériel adéquat si besoin. Il est aussi important de d'informer et sensibiliser le patient au moment de la délivrance des produits lorsqu'il doit les transporter et les stocker chez lui.

2. Les sondes de température

1. Définitions

Matériel capable de capter la température dans un lieu et de la retransmettre via un signal électrique dans un système d'enregistrement.

2. Types de sondes

Les principaux types de capteurs thermométriques utilisés pour relever la température dans une enceinte sont :

- les thermomètres à résistance de platine (généralement utilisées jusqu'à 400°C). Les capteurs les plus couramment utilisés sont de type Pt 100 (100 Ω à 0°C). Leurs caractéristiques sont données par exemple dans la norme NF EN 60751.
- les couples thermoélectriques (généralement utilisés au-delà de 400°C). Le système de transmissions filaires des données est le plus répandu dans les établissements de santé. Les capteurs les plus couramment utilisés sont de :
 - type T Cuivre/ Cuivre-Nickel
 - type J Fer / Cuivre-Nickel
 - type K Nickel-Chrome / Nickel-Aluminium
 - type N Nicrosil-Nisil

Leurs caractéristiques sont données dans les normes NF EN 60584-1, NF EN 61515 et AMS 2750.

La transmission des données peut se faire de façon filaire ou non filaire grâce aux ondes téléphones (3G / GPRS) ou par wifi. Ce mode de transmission non filaire est de plus en plus répandu car il facilite l'accès aux données à distance. De plus ces sondes connectées sont très mobiles et peuvent se placer selon le besoin dans une chambre froide ou un réfrigérateur, au contraire des sondes filaires qui sont très difficiles à déplacer une fois installées.

3. « Le bon capteur au bon endroit au bon moment »

Avant toute utilisation l'étalonnage de la sonde est impératif. Il permet de donner l'erreur relative de la mesure d'une valeur. Le calibrage lui n'est pas indispensable et s'il est réalisé nécessite ensuite un étalonnage. Cette étape est exigée par la norme ISO/CEN 17025 ; celle-ci dérivant de la norme ISO 15189 qui spécifie les exigences de qualité et de compétence propres aux laboratoires de biologie médicale. Cette norme est spécifique aux LBM à la différence de la norme ISO/CEN 17025 qui concerne tous les laboratoires d'analyses et d'essais. Le système de management de la qualité des laboratoires accrédités 15189 est fondé sur la norme ISO 9001 :2008.

Cet étalonnage de la sonde ainsi qu'un constat de vérification doivent être réalisés au minimum une fois par 1 an et obtenir l'accréditation COFRAC pour valider son bon fonctionnement. Il faut un programme (forme et fréquence, interne ou externe) de maintenance assurant l'opérationnalité et le maintien de la qualité de la sonde conformément à ses caractéristiques initiales (conformité par rapport aux recommandations du fabricant).

Pour valider le bon fonctionnement d'une sonde il est recommandé de collecter au minimum deux semaines de données pour s'assurer de son bon fonctionnement.

La sonde doit être placée au point critique défini par le résultat de cartographie de l'enceinte (si pas de cartographie, la sonde est placée au milieu de l'enceinte). Idéalement elle peut être placée dans un contenant semblable au conditionnement du produit thermosensible à surveiller (par exemple dans du carton, un flacon de verre, ...). Mais il est inutile de la placer dans du sable ou de l'eau car le but est de se rapprocher au maximum de la condition de stockage du produit.

La fréquence d'enregistrement de la température est un paramètre très important pour le relevé de température. Elle a un impact direct sur la durée d'une excursion de température car on doit prendre la durée entre deux points conformes, d'où la nécessité d'avoir un relevé précis pour évaluation précise de la durée d'exposition en cas d'excursion :

- 1 relevé par jour
 - 24 h sans données
 - 1 point non conforme = 48 h d'excursion
- 1 relevé toutes les heures
 - 1 h sans donnée
 - 1 point non conforme = 2 h d'excursion
- 1 relevé toutes les 30 min
 - 30 min sans donnée
 - 1 point non conforme = 1 h d'excursion
- 1 relevé toutes les 15 min (minimum dans la réglementation pour le transport de produits froids)

- 15 min sans donnée
- 1 point non conforme = 30min d'excursion
- 1 relevé toutes les 1 min
 - 1 min sans donnée
 - 1 point non conforme = 2 min d'excursion

La fréquence d'enregistrement est « produit dépendant » car la question revient à se demander le temps maximum sans données de température que peut tolérer un produit. Ce renseignement est donné grâce aux tests de stress sur le produit.

Il est donc évident qu'il faut avoir une fréquence de relevée la plus précise possible pour mesurer au mieux l'excursion de température. Ainsi le dispositif peut restituer le plus réellement les températures minimales et maximum sur 24 heures et en cas de dépassement des températures normales le temps hors des limites.

4. Procédure back-up

Dans le cas d'un arrêt involontaire de l'enregistrement de la température par la sonde, l'établissement de santé gérant le stockage doit pouvoir assurer un enregistrement de remplacement le plus rapidement possible au moyen d'une autre sonde enregistreuse, d'un enregistreur data logger ou d'un relevé manuel. Une perte de données de température peut aussi être un acte volontaire dans le cas de la récupération des données pour un data logger ou lors d'une maintenance de la sonde (calibrage, étalonnage, etc.). Pour éviter ce genre de perte il est primordial de mettre en place un enregistreur de température en remplacement.

Dès la mise en place de l'étude il est impératif que le laboratoire promoteur s'assure que l'établissement de santé possède un enregistreur de température de rechange. Si ce n'est pas le

cas le promoteur doit pouvoir lui en fournir un en quelques jours pour assurer le bon déroulement de l'étude, aussi bien au début qu'en cours d'étude.

Il existe une multitude d'enregistreurs de température sur le marché à la disposition des acheteurs. La seule exigence est qu'il doit être accompagné d'un certificat d'étalonnage et d'un constat de vérification qui atteste du bon fonctionnement du matériel selon l'étalonnage effectué.

3. Les enceintes de stockage thermostatiques

1. Définition

Une enceinte thermostatique est un contenant qui sert au stockage et à la conservation de produits fragiles à température régulée (+2°C à +8°C, +2°C à +25 °C, +8°C à +15 °C, <-15 °C, <-18 °C, <-20 °C, ect...) afin d'assurer leurs qualités.

2. Points de vigilance

Pour un bon fonctionnement, une chambre froide doit répondre à un certain nombre de critères, parmi lesquels :

- Un domaine de température bien défini de (+2°C à +8°C, +2°C à +25 °C, +8°C à +15 °C, <-15 °C, <-18 °C, <-20 °C, ect...)
- Une bonne isolation thermique : utilisation de matériaux adéquat pour les parois, plafonds et sol de la chambre froide
- Le système d'ouverture et de fermeture de la chambre froide doit présenter certaines caractéristiques : La porte de la chambre froide doit être à battant unique pivotante vers l'extérieur, avec joint magnétique
- Présence d'un tableau de commande permettant le suivi de pression et de température

- D'un système d'alarme : alarme sonore déclenchée en cas de coupure d'alimentation électrique, ou de variation de la température en dehors des plages recommandées
- Dispositif de sécurité à l'intérieur de la porte pour permettre à toute personne enfermée de pouvoir sortir et/ou alarme (bouton d'alarme).
- Distance de l'enceinte d'environ 10 cm du mur, placée à l'abri des rayons du soleil et à distance d'une source de chaleur
- Système de régulation de la température permettant de maintenir la température dans des plages de températures pré réglées
- Dégivrage automatique (les capacités du réfrigérateur sont diminuées lorsque le givre se forme et la température varie)

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 et des clayettes comme étagères). 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. Idéalement, l'enceinte doit garantir un dégivrage automatique et permanent.

3. Qualification d'une chambre froide

Une qualification consiste à opérer les vérifications et essais nécessaires pour s'assurer que l'installation fonctionne dans des conditions prédéterminées, et ceci afin de respecter les données de conservation et de stabilité de certains produits de santé. Plusieurs paramètres sont

mesurés comme la vitesse de défilement de l'air, la température et l'humidité. On réalise une cartographie de l'enceinte en mesurant ces 3 paramètres où il est déterminé l'écart de consigne, l'erreur d'indication, l'homogénéité et la stabilité de l'environnement. Réalisée 1 fois par an, ces tests permettent d'avoir l'accréditation COFRAC (définie par la norme NF 15140 de l'AFNOR).

4. Principe d'utilisation

Pour optimiser son utilisation le rangement des produits ne doit dépasser 80% de sa capacité, aussi le repérage des produits doit être facile (étiquettes d'identification, étagères, bonne séparation des différents produits). Tout ceci pour réduire le temps d'ouverture de porte de l'enceinte et minimiser ainsi les variations de températures au sein de celle-ci.

Une distance entre les produits et les parois intérieures de l'enceinte doit être respectée. La prise électrique de l'enceinte thermostatique doit porter la mention « NE PAS DEBRANCHER » pour éviter toute perte de puissance et autres problèmes.

La maintenance et le nettoyage de l'enceinte régulier à fréquence définie (au minimum annuel) sera documenté afin de bien suivre son entretien. Par exemple la vérification de l'état du joint et du bon fonctionnement du dégivrage automatique.

5. Procédure back-up

Une enceinte thermostatique peut tomber en panne ou avoir une perte de puissance pour plusieurs raisons (dysfonctionnement, mauvais dégivrage, sur-remplissage). Une enceinte de secours branchée et en état de fonctionnement doit être suffisamment proche pour pouvoir transférer rapidement les produits et ainsi minimiser la variation de température provoquée.

Dès la mise en place de l'étude il est impératif que le laboratoire promoteur s'assure que l'établissement de santé possède une enceinte de température de rechange. Si ce n'est pas le cas il doit pouvoir lui en fournir une en quelques jours pour assurer le bon déroulement de l'étude, aussi bien au début qu'en cours de déroulement d'essai clinique. Chacun des dysfonctionnements et interventions sera documenté et archivé pour pouvoir retracer l'activité de l'enceinte pendant le stockage des produits d'investigations.

4. Alarmes

1. Définitions

Lorsqu'une température dépasse un seuil d'alerte prédéfini, une notification sonore ou visuelle doit se déclencher pour pouvoir être averti de la valeur anormale de la température.

2. Points de vigilance

Une alarme est programmée sur le logiciel ou le matériel d'enregistrement. Comme nous l'avons vu précédemment les logiciels d'exploitation des données offrent de nombreuses possibilités de paramétrages, dont celui de régler les alarmes selon le besoin.

3. Principe d'utilisation

Une alarme doit se déclencher dès la première minute lorsque la température relevée est anormale. Cette alarme doit être sonore pour obliger une action humaine pour la désactiver. Idéalement cette alarme sonore doit se trouver sur l'enceinte thermostatique et dans un poste de sécurité où la veille par du personnel y est permanente. Cette action humaine d'arrêt de l'alarme permet d'avoir l'assurance que le dépassement de température a bien été pris en compte.

4. La temporisation

Il est recommandé aujourd'hui de ne pas fixer de temporisation aux alarmes. Le but d'un relevé de température est de refléter le plus possible les conditions de stockage qui sont imposées au produit. Donc imposer une temporisation à une alarme biaise le résultat donné par celle-ci. Ce qui est conseillé est d'envelopper la sonde dans le même contenant que le produit à surveiller, ainsi nous sommes au plus près des conditions réelles de stockage par exemple utiliser du carton si le conditionnement secondaire est du carton).

5. Réglages

5. Logiciel d'exploitation et analyse des données d'enregistrement des températures

1. Définition :

Matériel informatique et software permettant de visualiser, extraire et analyser les données issues d'une sonde de température.

2. Principe d'utilisation

Le logiciel informatique est indispensable pour faciliter l'extraction des données de températures. Ces données brutes sont envoyées par la sonde, soit par transmission filaire, soit non filaire (voir précédemment) vers un logiciel informatique qui a la capacité de les recueillir, traiter, analyser et exploiter. L'exploitation des données se traduit par une lecture des données sur l'appareil et la génération d'un document pour la vérification des températures et excursions, conformément aux exigences de la FDA (Code Federal Regulation 21 Part 11) :

- Les données enregistrées et stockées doivent être non modifiables. Elles devront être disponibles sous forme de courbes de température avec la possibilité de faire un zoom sur une période donnée et/ou de tableau.
- Archivage des relevés et dépassement de température.

Un logiciel paramétré de manière ad' hoc peut permettre l'élimination de la majorité des enregistreurs (data logger / sonde externe / relevé manuel) fournies par les promoteurs.

Souvent les applications sont grandement sous exploitées. Des possibilités de programmation existent mais doivent être discutées avec le fournisseur en fonction du besoin d'extraction et d'analyses des données d'enregistrement.

3. Des solutions connectées

De plus en plus de sociétés spécialisées proposent des services pour contrôler la température à distance : JRI (Jules Richard Instruments), Berlinger, ect. Ces solutions de traçabilité entièrement automatisées permettent d'enregistrer les températures, de les consulter par Internet et d'être alerter en cas d'incidents. En accord avec l'établissement de santé, le laboratoire promoteur peut avoir accès directement à ces données Les enregistreurs communiquent par radiofréquence vers une station de réception qui transfère les données vers une plateforme internet par communication GPRS (radiofréquence téléphonique) ou wifi. On a ainsi la possibilité :

- d'exploiter les mesures (alarmes, courbes et profils) depuis n'importe quelle connexion Internet
- de recevoir des alertes par email, SMS et appel téléphonique en cas de dépassement des valeurs seuils que l'on fixe

- de générer un journal d'activité de tous les évènements intervenus
- de sauvegarder automatiquement toutes les données sur des serveurs sécurisés

Ce genre de solution permet au laboratoire promoteur de ne plus « tirer » l'information auprès de l'établissement. Au contraire celle-ci est poussée jusqu'au laboratoire automatiquement sans action contraignante.

6. Transfert interne

Pour assurer un transfert de produit, entre une pharmacie à usage intérieur et un service clinique un certain nombre de règles sont à respecter. Il faut utiliser une glacière, certifiée comme apte à recevoir des produits pharmaceutiques, qui a été préalablement placée dans un espace réfrigéré pour la refroidir et placée à l'intérieur de celle-ci des éléments à haute capacité calorifique (pain de glace) congelés. A moins d'avoir une durée de trajet très faible (quelques minutes à une heure) il n'est pas nécessaire de suivre la température si la recommandation précédente est bien respectée. Si le transport dure plus d'une heure un suivi de la température, par un enregistreur data logger placé avec le ou les produit(s) transportés dans la glacière, doit être réalisé.

CONCLUSION

A l'image la norme ISO/CEN 15189 parue la première fois en 2007 et revue avec un aspect plus technique en 2012 à l'intention des laboratoires de biologie médicale et de la gestion de leur chaîne du froid, les pharmacies à usage intérieur doivent se doter d'une réglementation qui leur est spécifique pour normaliser la gestion des médicaments thermosensibles dans leur locaux.

La même démarche a été réalisée par le Conseil National de l'Ordre Pharmaciens pour les pharmacies d'officines en 2009 : "Recommandations de Gestions des Produits de Santé soumis à la Chaîne du Froid entre +2 °C et +8 °C à l'Officine". C'est un recueil des bonnes pratiques pour la bonne gestion de la produits thermosensibles qui a été édité pour aider les pharmaciens officinaux ne maîtrisant pas cette chaîne du froid. Un certain nombre de recommandations de base sont données et une nouvelle version de ce recueil est sortie en 2012. Mais cet ouvrage reste encore trop approximatif vis à vis de toutes les normes qui existent déjà dans les laboratoires de biologie médicale et de l'importance de la bonne gestion de la chaîne du froid des médicaments thermosensibles.

Les autorités pharmaceutiques doivent prendre conscience rapidement du vide juridique et pratique qui existe aujourd'hui pour toute la gestion de la chaîne du froid dans les établissements de santé (pharmacies à usage intérieur). De très grands progrès ont été faits pour les laboratoires de biologie médicale comme nous l'avons vu et les changements sont en cours à l'officine. Le même travail doit être fait pour les pharmacies à usage intérieur.

Seulement ce genre de travaux nécessitent des moyens humains et financiers. L'industrie pharmaceutique a déjà soutenue ce genre de travaux dans le passé (sur le transport des

médicaments par exemple). La puissance financière des laboratoires pharmaceutiques peut apporter énormément au monde hospitalier qui bien souvent manque de moyens pour prendre ce genre d'initiatives.

Utiliser les produits d'investigations comme vecteur d'amélioration est logique car ces médicaments sont plus sensibles aux variations de températures compte tenu du fait qu'ils sont encore au stade de développement et que leur donnée de stabilité ne sont pas forcément bien établies. L'importance de bien maîtriser leur chaîne du froid est donc essentielle.

Au lancement de ce projet le laboratoire Sanofi a reçu le soutien des différents acteurs de la recherche clinique en France : les pharmaciens hospitaliers, les autres laboratoires promoteurs, des DRCI et le LEEM. Tous connaissent le manque de réglementation et d'harmonisation qui existe dans cette partie de la chaîne du froid et sont conscients du travail à faire.

C'est avec ce genre d'initiative d'harmonisation des pratiques de gestion des produits thermosensibles que l'on aboutira à une réglementation claire, commune à tous et standardisant les pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LES PRODUITS DE SANTE THERMOSENSIBLES, 30^e Note d'Information sur les technologies du froid. Institut international du froid, 2016, p 1 à 7.
- [2] Définition de la Recherche Biomédicale : [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0) .
- [3] Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001. Concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
- [4] ARTICLE R5124-36 du Code de la Santé Publique.
- [5] ARTICLE R1121-1 du Code de la Santé Publique, 26 avril 2006.
- [6] ARTICLE R1123-29 du Code de la Santé Publique, 26 avril 2006.
- [7] BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION, publié au Bulletin Officiel N° 2014/9 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en mai 2014.
- [8] BONNES PRATIQUES DE FABRICATIONS, publié au BO N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé en mars 2016.
- [9] RECOMMANDATIONS DE GESTION DES PRODUITS DE SANTE SOUMIS A LA CHAINE DU FROID ENTRE +2 °C ET +8 °C A L'OFFICINE, Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, décembre 2009.
- [10] RDBTD-000039 v1.0 IMP/NIMP/MD Guide for Investigators and pharmacists involved in Sanofi Clinical trials (10 Mars 2015).

[11] Recommandation « recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C) » (décembre 2012).

[12] MEDICAMENTS THERMOSENSIBLES – POINT SUR LA REGLEMENTATION EN VIGUEUR, Commission mixte AFF-SFSTP, Vincent BOUBY, Conseil National du Froid, 4 décembre 2013.

ANNEXES

ANNEXE 1 : RECOMMANDATIONS DE GESTION DES PRODUITS DE SANTE
SOUMIS A LA CHAINE DU FROID ENTRE +2 °C ET +8 °C A L'OFFICINE, Conseil
National de l'Ordre des Pharmaciens, décembre 2009.

ANNEXE 2 : MEDICAMENTS : LA CHAINE DU FROID DANS LES PHARMACIES,
Inspection Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales des Pays de la Loire, Novembre
2005.



RECOMMANDATIONS



**RECOMMANDATIONS DE GESTION
DES PRODUITS DE SANTÉ SOUMIS
À LA CHAÎNE DU FROID
ENTRE +2°C ET +8°C À L'OFFICINE**

ÉDITION DE DÉCEMBRE 2009



SOMMAIRE

1	Introduction	3
2	Respect des engagements des fournisseurs (distributeurs en gros et laboratoires pharmaceutiques)	4
3	Commandes et livraisons	6
4	Opération de réception des commandes à l'officine	7
5	Stockage	9
6	Dispensation	13
7	Conclusion	15
8	Exemple de fiche à remettre au patient	16
9	Glossaire	17



INTRODUCTION

Un nombre croissant de produits de santé (médicaments sortis de la réserve hospitalière, spécialités de nature protéique issues des biotechnologies ...) doit être conservé entre +2°C et +8°C et requiert le respect de la chaîne du froid.

Ces produits de santé thermosensibles (PST) peuvent subir les effets délétères tant de la chaleur que du froid.

Les dégradations provoquées par les excursions de température en dehors des spécifications sont, dans la plupart des cas, non détectables visuellement.

La qualité de la conservation des PST repose sur la qualité de la prévention de ces risques d'excursions de température.

Dans le cadre de son exercice professionnel, le pharmacien d'officine est le garant du respect de la bonne conservation des produits soumis à la chaîne du froid, depuis la réception de la livraison du fournisseur jusqu'à la dispensation au patient.

Les mesures à mettre en œuvre pour assurer ce respect doivent lui permettre d'assumer ses responsabilités et d'être à la hauteur de ce que les patients sont en droit d'attendre du pharmacien, acteur de santé publique de proximité.

A cette fin, un groupe de travail associant les Sections A, D et E de l'Ordre national des pharmaciens a écrit ces « recommandations de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre + 2° et +8° à l'officine ».

2

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9

RESPECT DES ENGAGEMENTS DES FOURNISSEURS

(DISTRIBUTEURS EN GROS ET LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES)

Une attention particulière doit être portée à la façon dont les fournisseurs remplissent leurs obligations mentionnées dans le Code de la Santé Publique :

- «... Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 prennent les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité. » (R. 5124-48)

Et également :

- Le Pharmacien Responsable « veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments... » (R. 5124-36 alinéa 2)



Il convient de sélectionner les fournisseurs, entre autres, en fonction des engagements fermes qu'ils prennent en matière de respect de la chaîne du froid.

Les vérifications pourront porter sur :

- les documents relatifs à la **traçabilité** du respect de la chaîne du froid,
- le **type d'emballages isothermes** utilisés. Ils doivent porter une signalétique spécifique des produits froids pour permettre un traitement prioritaire à l'officine,
- la **validation des emballages isothermes** utilisés et ce, au regard de toutes les conditions rencontrées lors du transport (durées et températures atteintes) jusqu'au lieu et moment de prise en charge par le pharmacien,
- le **dispositif adopté** permettant (au minimum) la transmission de façon directement exploitable de l'heure limite de validité du dispositif isotherme ainsi que les instructions en cas de dépassement (par exemple : indication sur l'emballage isotherme de la durée maximale du maintien entre +2°C et +8°C),
- la **formation** destinée à sensibiliser les livreurs aux exigences et aux contraintes propres à la livraison des PST.



3



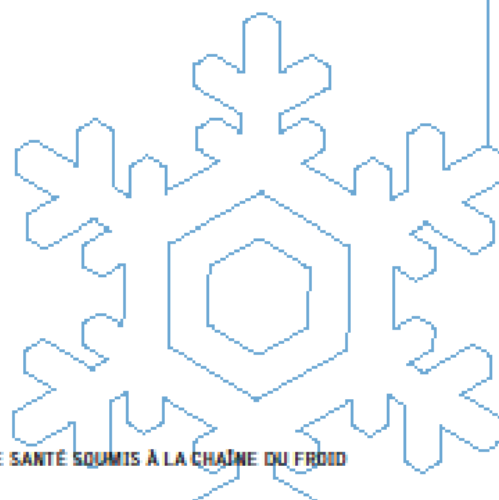
COMMANDES ET LIVRAISONS

La situation optimale est de recevoir les livraisons contenant les PST durant les horaires d'ouverture de l'officine afin qu'elles soient réceptionnées sans délai et que les PST se trouvent en dehors d'une enceinte thermostatique le moins longtemps possible.

Dans le cas où les horaires de livraison des fournisseurs ne peuvent coïncider avec les horaires d'ouverture de la pharmacie, les emballages isothermes seront déposés dans la zone de livraison sécurisée et appropriée.

Devant les difficultés organisationnelles liées à cette exigence, les recommandations suivantes s'avèrent essentielles :

- le choix du jour et de l'heure de passage de la commande doit être programmé et optimisé afin de limiter le temps pendant lequel les PST sont hors d'une enceinte thermostatique,
- les quantités commandées doivent faire l'objet d'une vigilance accrue : quantités minimales mais suffisantes, afin de limiter le stock et la durée de conservation à l'officine des PST.





4

OPÉRATION DE RÉCEPTION DES COMMANDES À L'OFFICINE

La réception de PST doit faire l'objet d'une procédure écrite.

Cette procédure doit décrire la nécessité d'un traitement prioritaire et sans délai de cette réception et les modalités de prise en charge de ces produits.

Les personnes spécialement affectées aux tâches de réception doivent être spécifiquement formées à cette procédure.

La formation doit être tracée et archivée : objectif du respect de la chaîne du froid, moyens mis en œuvre, suivi des températures, traçabilité, qualification, maintenance et utilisation des équipements, ...

La liste des PST, régulièrement mise à jour, doit être affichée dans l'officine, à proximité de l'enceinte thermostatique et du lieu de déballage des commandes.



4

OPÉRATION DE RÉCEPTION DES COMMANDES À L'OFFICINE

La nature des PST nécessite de compléter les processus et enregistrements habituels de réception par :

- la vérification, à l'ouverture de l'emballage isotherme, de la conformité du délai de validité en fonction des spécifications des emballages et du PST concernés,
- la vérification du respect des conditions de température lors du transport si un système d'enregistrement est fourni,
- la transcription des date et heure de la réception et du rangement des PST dans l'enceinte thermostatique,
- la transcription du nom de la personne ayant effectué l'opération de réception avec sa signature.

Le reste des opérations de réception, y compris la surveillance des dates de péremption, se déroule de façon identique à celle des autres produits.



Les opérations de rangement dans l'enceinte thermostatique doivent être organisées et effectuées en limitant le nombre et le temps d'ouverture de la porte de l'enceinte thermostatique.



STOCKAGE

QUALIFICATION DES ENCEINTES

Les PST doivent être stockés dans une enceinte thermostatique qualifiée.

Cette qualification doit **apporter la preuve que la température dans l'enceinte est bien comprise entre +2°C et +8°C** à tout moment et en tout point du volume utile.

Cette qualification doit être réalisée à l'officine à l'aide d'un matériel approprié, dans les conditions habituelles d'utilisation (enceinte en charge).

En pratique, il s'agit de mesurer la température en différents points du volume utile (en général 9) et ce, durant 24 heures.

Cette cartographie permet de valider la conformité de la température et de localiser les points critiques où il est recommandé de placer les capteurs de températures pour l'enregistrement et le dispositif d'alarme du suivi de la température (points le plus chaud et le plus froid).

La cartographie de l'enceinte sera réalisée sur un matériel neuf et renouvelée tous les ans et/ou après chaque intervention faisant suite à un événement pouvant avoir un impact sur les performances de l'enceinte (ex : groupe froid en panne, fuite de fluide frigorigène, réagencement,...).

Les documents relatifs à ces qualifications doivent être archivés.

Une seconde enceinte, également qualifiée, présente un intérêt comme système de secours en cas de panne, de nettoyage ou de stockage de quantités importantes (campagnes de vaccinations...).

5

STOCKAGE

SUIVI QUALITÉ DES CHAÎNES DE MESURE

Afin de garantir en permanence l'exactitude des mesures de la température et ainsi avoir l'assurance que les données relevées sont fiables et représentatives de la température réellement supportée par les produits, chaque chaîne de mesure (thermomètre) doit faire l'objet d'un étalonnage régulier.

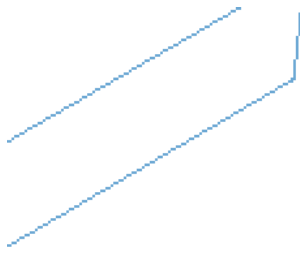
Le certificat d'étalonnage obtenu doit indiquer que la marge d'erreur de la chaîne est bien inférieure à $\pm 1^{\circ}\text{C}$.

Ce document doit être validé par le pharmacien.

LOCALISATION DE L'ENCEINTE THERMOSTATIQUE

- elle ne doit pas être placée à proximité d'une source de chaleur, ni exposée directement aux rayons du soleil,
- elle doit être écartée du mur pour assurer une bonne circulation de l'air,
- le condenseur (grille arrière) doit être nettoyé régulièrement (dépoussiérage),
- la prise de courant de l'enceinte doit être identifiée et porter la mention « ne pas débrancher ». De même, le disjoncteur correspondant doit être clairement signalé et « protégé ».





5

STOCKAGE

REPLISSAGE DE L'ENCEINTE

- la quantité de PST stockée dans l'enceinte doit être adaptée au volume total de celle-ci avec une répartition homogène des boîtes pour permettre une libre circulation de l'air,
- les PST ne doivent pas être au contact des parois pour éviter le risque de congélation et ne pas entraver la circulation de l'air,
- les emballages tertiaires (cartons, films plastiques, ...) doivent être éliminés,
- le contenu doit être exclusivement réservé au stockage des PST (pas de denrées alimentaires).

CARACTÉRISTIQUES DE L'ENCEINTE

A ce jour, aucun label officiel n'existe pour les enceintes thermostatiques à usage officinal. Les critères de choix des enceintes à retenir sont notamment :

- le type de froid généré (au froid statique préférer le froid brassé, ventilé ou à air forcé),
- les alarmes (de non-conformité de la température intérieure, voire d'ouverture de porte),
- le système de suivi et d'enregistrement en continu de la température,
- le système de dégivrage,
- le type de régulateur (limitation d'amplitude des variations de température).



5



STOCKAGE

LES RECOMMANDATIONS MINIMALES À RESPECTER POUR UNE ENCEINTE THERMOSTATIQUE

- disposer d'un système de ventilation efficace permettant une répartition de l'air réfrigéré la plus homogène possible,
- disposer d'un volume utile de rangement en adéquation avec les volumes stockés,
- être correctement éclairée,
- être conçue avec des matériaux résistants aux produits d'entretien et d'asepsie et permettant un nettoyage aisé et efficace,
- être équipée de clayettes très ajourées,
- garantir un dégivrage automatique avec maintien de la température entre +2°C et +8°C,
- être équipée d'un système autonome et indépendant d'alarme avec mise en place au minimum de deux capteurs positionnés aux points critiques du volume utile comme le point le plus chaud et le point le plus froid (positions déterminées lors de la qualification de l'enceinte).

SUIVI DES TEMPÉRATURES

Il doit être régulier (si possible en continu) et tracé. Ce qui nécessite de :

- relever, enregistrer et transcrire les températures au minimum chaque jour (des systèmes automatiques informatisés permettent de réaliser et suivre les enregistrements en pseudo-continu avec une fréquence inférieure ou égale à 5 minutes grâce à des systèmes d'enregistrement de température adaptés),
- valider et archiver ce suivi.

En cas de forte augmentation de la température ambiante, les performances de l'enceinte thermostatique peuvent diminuer. Les vérifications seront donc menées en conséquence.



DISPENSATION

Lors de la dispensation, le temps d'exposition des PST à une température non-conforme doit être réduit au minimum.


Le conseil à l'officine doit, entre autres, insister sur le rôle du patient dans la prévention du risque de dégradation des médicaments thermosensibles.

Il est nécessaire que le pharmacien soit prudent en cas de remise au patient d'une pochette type isotherme pour le transport des PST.

Non seulement son éventuelle efficacité dépend des conditions d'utilisation (air ambiant, conditions de remplissage, ...), mais surtout cette pochette peut donner au patient une fausse idée de sécurité et le rendre ainsi moins vigilant.

En aucun cas, une pochette non adaptée ne doit contenir d'accumulateur de froid congelé. Cela entraînerait une exposition à une température inférieure à 2°C pouvant même atteindre des températures négatives.

Il est à rappeler qu'en **aucun cas** un médicament, et a fortiori un PST, ne peut être retourné à l'officine par le patient pour être réintroduit dans le circuit pharmaceutique.



Le pharmacien doit remettre une fiche au patient expliquant les contraintes spécifiques liées au respect de la chaîne du froid concernant le produit délivré.

EN CONCLUSION

Les mesures à mettre en œuvre pour assurer la qualité de la conservation dans une enceinte thermostatique peuvent apparaître ardues, chronophages et coûteuses.

Néanmoins, seule cette organisation permet de prévenir l'altération voire la destruction des produits de santé thermosensibles et de prouver à tout moment le respect de la chaîne du froid à l'officine.

ANNEXE 2 :


		F1	AF
26. Les températures minimales et maximales sont lues au moins une fois par jour (lorsque la pharmacie est ouverte)?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
27. Les températures minimales et maximales sont notées (graphique papier ou informatique)?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
28. Le thermomètre est remis à zéro après chaque lecture des minima et maxima?	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
29. Si le thermomètre fonctionne à piles, elles sont remplacées à intervalles réguliers (et avant qu'elles ne soient usées).	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
30. Lorsque les températures lues s'écartent de la zone +2 à +8°C, le pharmacien est informé, sans délai, afin qu'il décide de la destruction éventuelle des médicaments.	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
31. Les dysfonctionnements du réfrigérateur et les interventions sont notés et archivés à proximité du réfrigérateur.	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
32. Les périmés sont régulièrement vérifiés dans le réfrigérateur.	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
33. Il n'y a pas sur les étagères de la pharmacie des médicaments (ou matières premières) à conserver au réfrigérateur (vérifié avec une liste récente et exhaustive ; ou lors du contrôle des périmés).	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
34. Le responsable et/ou le pharmacien ont déjà défini les actions à mener en cas de mauvais fonctionnement du réfrigérateur.	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
35. Pour toute délivrance, le personnel indique au patient les modalités de conservation des médicaments thermosensibles (et l'impossibilité de revente par la pharmacie si erreur).	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
36. Si le médicament thermosensible peut se conserver à température ambiante pendant quelque temps, il est précisé au patient la durée limite.	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
37. Le responsable de la chaîne du froid et/ou le pharmacien a sensibilisé tout le personnel qui manipule des médicaments thermosensibles au respect des conditions de conservation (ex. : séance de formation, etc.).	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Responsable du réfrigérateur :		Date :	

Médicaments :

La Chaîne du Froid

dans les

Pharmacies




Ce guide apporte des éléments pour la mise en place, dans les pharmacies, d'organisations destinées à assurer la qualité de la conservation des médicaments thermosensibles. Diverses sources ont été consultées, dont des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (<http://www.who.int>).

Seuls ont été retenus des éléments relatifs à la conservation des médicaments thermosensibles habituellement stockés dans les pharmacies. La conservation de produits biologiques labiles, le stockage en chambre froide et le transport des médicaments thermosensibles nécessitent des précautions spécifiques.

Une mise en garde est à faire sur les risques d'utilisation de réfrigérateurs à usage domestique qui peuvent s'avérer inadaptés car la température y est rarement uniforme : elle peut varier, selon les zones, entre 0 (voire -4 °C) à 14 °C.

L'utilisation d'une armoire de refroidissement ou d'un réfrigérateur à usage professionnel est donc à privilégier. Son choix dépend : des garanties présumées d'homogénéité et de maintien de la température, liées au 'type de froid' (par ordre croissant : froid statique ; froid brassé ; froid ventilé) ; de la classe climatique¹ ; du volume utile ; de la classe énergétique ; etc.

1 - Correspond à la plage de température ambiante à laquelle l'appareil est prévu pour fonctionner (ex. : classe N = +15°C à +32°C ; classe SN = +10°C à +32°C, etc.).



Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
Des Pays de la Loire

Inspection Régionale de la Pharmacie
M.A.N. - 6, rue René Viviani - BP 86218 - 44262 NANTES CEDEX 2 - Tél. : 02 40 12 80 00

P. ZAMPARUTTI
Version n° 2 - Nov 2006

	F ¹ AF ¹
1. Le pharmacien titulaire de la pharmacie a désigné une personne (et son remplaçant) comme responsable de la chaîne du froid, afin qu'elle s'assure de la bonne application par tout le personnel des points suivants.	<input type="checkbox"/>
2. Le responsable a vérifié que son grossiste a fait une étude qui évalue précisément les conditions de transport des médicaments thermosensibles (attention au risque de congélation lorsque on utilise des plaques eutectiques trop froides).	<input type="checkbox"/>
3. A chaque réception, les caisses sont ouvertes, sans délai, pour vérifier la présence de médicaments thermosensibles.	<input type="checkbox"/>
4. A chaque réception, il est vérifié que la plaque eutectique (plaque : bleue, blanche, etc.) est froide.	<input type="checkbox"/>
5. Si le point précédent n'est pas conforme, il est prévu d'informer le pharmacien qui décidera de refuser ou d'accepter les médicaments thermosensibles.	<input type="checkbox"/>
6. Le réfrigérateur n'est pas surchargé afin que l'air circule (= les médicaments ne sont pas au contact des parois ; les boîtes sont espacées (mais quelques boîtes peuvent être accolées) ; etc.).	<input type="checkbox"/>
7. Les médicaments ne sont stockés, ni dans la porte, ni dans le bac à légumes (à ces endroits les températures ne sont pas régulées).	<input type="checkbox"/>
8. Les médicaments ne sont pas en contact avec le freezer ou avec la paroi du fond (risque de gel).	<input type="checkbox"/>
9. Les médicaments temporairement déposés au réfrigérateur, ne sont pas stockés dans des boîtes de rangement hermétiques (car elles limitent la circulation du froid).	<input type="checkbox"/>
10. Les clayettes sont ajourées (elles ne sont pas recouvertes d'une plaque ou d'un carton qui limiterait la circulation de l'air).	<input type="checkbox"/>
11. Il n'y a pas dans le réfrigérateur de médicament à conserver à température ambiante (réfrigérer certains, les dégradent).	<input type="checkbox"/>
12. Il n'y a pas dans le freezer de médicament à conserver entre +2°C et +8 °C (risque de gel et donc de dégradation).	<input type="checkbox"/>
13. Il n'y a pas de nourriture dans le réfrigérateur (sinon l'enlever).	<input type="checkbox"/>

	F ¹ AF ¹
14. En cas de charge inhabituelle dans le réfrigérateur, ou d'ouverture plus fréquente de la porte, le thermostat est de nouveau réglé (lorsque le réglage est manuel).	<input type="checkbox"/>
15. Il y a moins d'1 cm de givre dans le freezer (si pas automatique, dégivrer (attention au stockage des médicaments pendant ce temps)).	<input type="checkbox"/>
16. Le réfrigérateur est à une distance d'environ 10 cm du mur (pour que l'arrière soit bien ventilé).	<input type="checkbox"/>
17. Le réfrigérateur n'est pas situé à coté d'une source de chaleur (radiateur, etc.) ; ni exposé aux rayons directs du soleil.	<input type="checkbox"/>
18. Si la prise électrique est accessible, il est clairement indiqué 'ne pas débrancher'.	<input type="checkbox"/>
19. Le joint du réfrigérateur n'est pas décollé, ni déchiré, ni usé (sinon le changer).	<input type="checkbox"/>
20. Le réfrigérateur est régulièrement nettoyé (plusieurs fois par an).	<input type="checkbox"/>
21. La grille arrière du réfrigérateur est régulièrement dépourssiérée (si visible sur ce modèle de réfrigérateur).	<input type="checkbox"/>
22. Un thermomètre électronique, à affichage digital, permettant de mesurer les températures minimales et maximales équipe le réfrigérateur (pas de thermomètre à colonne) ² .	<input type="checkbox"/>
23. La précision du thermomètre (= erreur maximale tolérée) est inférieure à ±1°C (voir décret 2002-478 du 3 avril 2002) ² .	<input type="checkbox"/>
24. Lorsque, dans le réfrigérateur, les endroits le plus froid et le plus chaud sont connus, le thermomètre (ou capteur) est placé au centre du réfrigérateur, pour une mesure moyenne ² .	<input type="checkbox"/>
25. Le thermomètre (ou capteur) est placé dans un étui carton, pour une mesure représentative de la température du médicament ² .	<input type="checkbox"/>

2 – Si le réfrigérateur est équipé d'un signal d'alarme qui se déclenche lorsque la température s'écarte des valeurs paramétrées, les questions 22 à 28 ne sont pas applicables. Néanmoins, le bon fonctionnement du signal d'alarme est à vérifier régulièrement.

3 – Le décret 2002-478 du 3 avril 2002 relatif aux réfrigérateurs à usage domestique, aux thermomètres et autres dispositifs destinés à indiquer la température dans ces appareils, précise que le thermomètre doit satisfaire aux conditions suivantes : l'échelle de mesure doit couvrir un intervalle de température de -2°C et +15°C ; l'échelon (= différence entre 2 indications consécutives) ne doit pas être supérieur à 0,5°C ; l'erreur maximale tolérée en plus ou en moins est égale à 1°C ; l'inertie de mesure est d'au moins 30 secondes ; etc. (<http://www.legifrance.gouv.fr/>).

Rmq : Une inertie de mesure longue ne permet pas de mesurer de courtes périodes de variation de température.

VU, LE PRÉSIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'U.F.R.

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.