



ENSP
ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

Pharmacien inspecteur de santé publique

Promotion 2005

LES ANOMALIES DANS LE CIRCUIT

DES MEDICAMENTS THERMOSENSIBLES

A L'HOPITAL

Nicolas PAYEN

Remerciements

Je tiens à remercier :

- les personnels des Inspections Régionales de la Pharmacie des régions Champagne-Ardenne et Haute-Normandie pour leurs conseils avisés ;
- les personnes qui m'ont accordé des entretiens pour la réalisation de ce mémoire ;
- ma famille, et plus particulièrement Antoine et Sandrine, pour leur soutien.

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
1 PREMIERE PARTIE : SPECIFICITE, RESPONSABILITES ET ASPECTS TECHNICO-REGLEMENTAIRES.....	3
1.1 Spécificité du médicament thermosensible.....	3
1.2 Responsabilités.....	3
1.3 Aspects technico-réglementaires.....	3
1.3.1 Etudes de stabilité	3
A) Lignes directrices.....	4
a) Conditions de réalisation des études de stabilité.....	4
Conditions portant sur les lots	4
Conditions portant sur le conditionnement	5
Conditions portant sur les conditions extérieures de réalisation.....	5
Conditions portant sur la durée des études	6
Conditions portant sur les méthodes analytiques utilisées.....	6
b) Evaluation des études	6
c) Conditions de conservation	7
B) Non-respect des conditions de conservation des médicaments thermosensibles et risques générés	8
a) Cas de l'application d'une température supérieure à 8°C	8
b) Cas de l'application d'une température inférieure à 2°C	8
c) Risques générés.....	8
2 DEUXIEME PARTIE : CIRCUIT DU MEDICAMENT, ANALYSE ET MAÎTRISE DES RISQUES	11
2.1 Circuit des médicaments thermosensibles.....	11
2.1.1 Médicaments thermosensibles des PUI.....	11
2.1.2 Circuit type.....	11
2.2 Analyse et maîtrise des risques.....	12
2.2.1 Cas n°1 (anomalie dans la réception des médicaments).....	12
2.2.2 Cas n°2 (anomalie dans la réception des médicaments).....	13
2.2.3 Cas n°3 (anomalie dans le stockage à la PUI)	15
2.2.4 Cas n°4 (anomalie dans le stockage à la PUI)	16
2.2.5 Cas n°5 (anomalie dans le stockage à la PUI)	18

2.2.6 Cas n°6 (anomalie dans le stockage à la PUI)	19
2.2.7 Cas n°7 (anomalie dans le stockage à la PUI)	19
2.2.8 Cas n°8 (anomalie dans le stockage à la PUI)	20
2.2.9 Cas n°9 (anomalie dans le stockage à la PUI)	21
2.2.10 Cas n°10 (anomalie dans la dispensation aux services)	21
2.2.11 Cas n°11 (anomalie dans la dispensation aux services)	21
2.2.12 Cas n°12 (anomalie dans la dispensation aux services)	22
2.2.13 Cas n°13 (anomalie dans le stockage dans les services)	22
2.2.14 Cas n°14 (anomalie dans le stockage dans les services)	22
2.2.15 Cas n°15 (anomalie dans le stockage dans les services)	23
2.2.16 Cas n°16 (anomalie dans le stockage dans les services)	23
2.2.17 Cas n°17 (anomalie dans le stockage dans les services)	24
2.2.18 Cas n°18 (anomalie dans le stockage dans les services)	24
2.2.19 Cas n°19 (anomalie dans le retour des services à la pharmacie)	24
2.2.20 Cas n°20 (anomalie dans la vente au public).....	25
2.2.21 Bilan des différents cas et référentiels	26
2.2.22 Propositions de questions complémentaires.....	28
2.2.23 Rapport d'inspection ciblée et mesures à prendre.....	29
CONCLUSION	31
SOURCES ET BIBLIOGRAPHIE	I

Liste des sigles utilisés

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

EMA : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

FDA : Food and Drug Administration

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

IRP : Inspection Régionale de la Pharmacie

PHISP : Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

INTRODUCTION

Lors d'une des premières inspections en établissement de santé à laquelle j'ai participé en tant que stagiaire, une température de 11°C a été constatée à l'intérieur d'un réfrigérateur dans un service de soins. Ce réfrigérateur contenait des médicaments thermosensibles et cette température était appliquée depuis plus de 3 semaines. Cette non-conformité, après une longue discussion avec le directeur de l'établissement et avec le pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur (PUI) de l'établissement, a finalement conduit à la destruction des médicaments et à l'achat d'un nouveau réfrigérateur.

Le questionnement des pharmaciens inspecteurs de santé publique (PHISP) de l'Inspection Régionale de la Pharmacie (IRP) où j'effectuais mon stage m'a ensuite appris que les problèmes de mauvaise conservation des médicaments thermosensibles n'étaient pas si rares et pas seulement dans les établissements de santé.

Il peut paraître surprenant qu'un sujet aussi ancien et connu que la chaîne du froid puisse être négligé de cette façon, et que de même, le respect des conditions de conservation des médicaments puisse être ignoré de la sorte.

Ceci apparaît effectivement dans l'actualité récente pour différents secteurs du médicament :

- dans l'affaire «Cyclamed » par exemple, même s'il ne s'agit pas forcément de médicaments thermosensibles et en dehors du problème de fraude, le problème de santé publique vient du fait que les médicaments sont revendus sans se soucier des conditions de conservation auxquelles ils ont été soumis ;
- la chambre syndicale nationale des dépositaires de produits pharmaceutiques utilise l'argument de la mauvaise conservation à l'officine pour protester contre la sortie de la réserve hospitalière des médicaments thermosensibles (1) ;
- dans une enquête réalisée à propos des médicaments hospitaliers passant en pharmacie de ville, 28 % des pharmaciens d'officine reconnaissent être inquiets pour les conditions de conservation de ces médicaments (2) ;
- les grossistes-répartiteurs rivalisent de moyens (nouvelles caisses pour le transport des médicaments thermosensibles...) pour montrer leur compétence dans la distribution des médicaments thermosensibles récemment sortis de la réserve hospitalière (3), ce qui est peu rassurant pour les médicaments thermosensibles transportés jusqu'alors.

Ceci est d'autant plus surprenant que les référentiels existants donnent des recommandations pour le maintien de la chaîne du froid : bonnes pratiques de fabrication, bonnes pratiques de distribution en gros, bonnes pratiques de pharmacie hospitalière...

Il m'a alors semblé intéressant de porter une attention particulière au maintien de la chaîne du froid lors de mes inspections et stages suivants en établissement de santé. Ceci m'a amené à visiter 8 pharmacies à usage intérieur (PUI) et quelques services de soins des établissements correspondants.

Le résultat a été significatif puisque aucun des établissements visités n'a montré une chaîne du froid sans faille pour les médicaments thermosensibles, que ce soit à une étape ou à une autre du circuit du médicament. D'autres cas m'ont également été relatés par les personnels de ces établissements.

Dans la première partie de ce mémoire, la spécificité, les responsabilités et les aspects technico-réglementaires concernant les médicaments thermosensibles sont rappelés.

La seconde partie du mémoire consiste en l'exposé des 20 cas de risques de mauvaise conservation pour les médicaments thermosensibles rencontrés dans les établissements de santé. Une maîtrise des risques est à chaque fois proposée. Quelques questions complémentaires à poser dans le cas d'une inspection approfondie sur le sujet et quelques solutions sont ensuite suggérées.

1 PREMIERE PARTIE : SPECIFICITE, RESPONSABILITES ET ASPECTS TECHNICO-REGLEMENTAIRES

1.1 Spécificité du médicament thermosensible

Tous les médicaments sont thermosensibles, c'est-à-dire sensibles à la chaleur, tout dépend de la température à laquelle on les soumet. Le terme « médicament thermosensible » désigne ici les médicaments devant être conservés au réfrigérateur ou au congélateur et qui ne peuvent être conservés à température ambiante.

La spécificité du médicament thermosensible est de devoir être conservé tout au long de son circuit, de la fabrication à l'administration au patient, dans certaines limites de température. La chaîne du froid, étant l'ensemble des moyens nécessaires pour maintenir un produit dans les limites de température requises, devra être maintenue sans aucune faille. La moindre erreur peut annihiler tous les efforts humains et financiers consentis jusque là et par la suite (si elle n'est pas détectée), si près de l'étape finale, l'administration au patient.

Nous nous limiterons dans ce mémoire aux médicaments pour lesquels le risque de non-respect de la chaîne du froid est une dégradation chimique, c'est-à-dire provoquant une diminution de la concentration en principe actif et une augmentation de celle en impuretés. Ce risque paraît le plus important par rapport au risque galénique qui sera plus facilement détectable (cas des suppositoires, ovules, crèmes... où l'aspect sera modifié) ou microbien qui concernera essentiellement les préparations non protégées par un conservateur.

1.2 Responsabilités

La responsabilité en matière de maintien de la chaîne du froid du pharmacien gérant de la PUI débute à la réception des médicaments et se termine à l'administration au patient. Il ne peut ignorer les conditions de conservation appliquées dans les services de soins.

Auparavant, la responsabilité peut se partager entre de nombreux intervenants : le fabricant, l'exploitant, le dépositaire, le grossiste-répartiteur...suivant les étapes dont ils ont la charge.

1.3 Aspects technico-réglementaires

1.3.1 Etudes de stabilité

Les études de stabilité sont réalisées dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament. Elles doivent être réalisées non seulement pour le ou les principes actifs contenus dans le médicament mais aussi pour le médicament lui-même.

Les études de stabilité pour le principe actif sont généralement réalisées avant celles pour le médicament et donnent des indications sur la sensibilité de ce dernier. Cependant, le

médicament est composé d'un ou de plusieurs principes actifs, d'excipients et d'un conditionnement primaire, sa sensibilité peut être parfois toute autre.

Ces études de stabilité sont réalisées selon des lignes directrices internationalement reconnues qui définissent un certain nombre de conditions de réalisation des études. Les conditions de réalisation des études de stabilité pour les principes actifs et pour les médicaments sont globalement identiques. Dans ce mémoire, nous nous occuperons uniquement des médicaments.

Le but des études de stabilité est de suivre l'évolution des médicaments en fonction du temps et sous l'action de différents facteurs environnementaux comme la température, l'humidité, la lumière. Elles permettent de déterminer le délai maximum de validité pendant lequel le produit reste conforme à ses spécifications initiales (durée de conservation) et les conditions de conservation.

A) Lignes directrices

Les lignes directrices EMEA (Agence Européenne du Médicament située à Londres) et ICH (Comité International d'Harmonisation) sont utilisées.

Ces lignes directrices sont élaborées par le Groupe Qualité de l'EMA constitué d'experts des différents états membres de l'Union Européenne et de représentants de l'industrie pharmaceutique, ou par le groupe ICH, comprenant des experts à la fois européens, japonais et américains et également des représentants de l'industrie pharmaceutique. Les lignes directrices élaborées par ces derniers sont valables non seulement dans les pays de l'Union Européenne mais aussi au Japon et aux USA, ce qui permet d'harmoniser les conditions de réalisation des études et d'éviter des répétitions d'études inutiles pour les industriels voulant faire des demandes d'AMM dans ces différents lieux.

Ces lignes directrices (4) définissent un certain nombre de conditions de réalisation des études de stabilité.

a) *Conditions de réalisation des études de stabilité*

Ces conditions portent sur les lots testés, le conditionnement du médicament, les conditions extérieures de réalisation, la durée des études et les méthodes analytiques employées.

Conditions portant sur les lots

Des conditions de taille, de procédé de fabrication, de nature du principe actif et de nombre de lots soumis aux études existent pour les lots testés.

Les lots de produit fini testés doivent avoir été produits au minimum à l'échelle pilote, c'est-à-dire au moins à un dixième de la taille de lot prévue pour la production industrielle (ou à un certain nombre de comprimés).

Le procédé de fabrication doit être le même que celui prévu à l'échelle industrielle, et les appareils de fabrication les plus semblables possibles : un mélangeur prévu pour la production industrielle peut ne pas convenir pour une taille de lot 10 fois inférieure ; en revanche, le mécanisme du mélangeur utilisé pour la fabrication des lots pilotes doit de préférence être le même, pour obtenir une dégradation identique du principe actif si le mélange est susceptible d'en induire une ou un mélange d'une homogénéité équivalente.

Le principe actif contenu dans ce médicament testé doit être semblable à celui qui a été utilisé pour les études pré-cliniques et cliniques, c'est-à-dire que les impuretés contenues dans le principe actif doivent être les mêmes que celles trouvées dans le principe actif d'origine et s'y trouver en quantité équivalente.

Les données de 3 lots de médicament doivent généralement être soumises dans le dossier d'AMM, à moins que différents dosages de la spécialité soient fabriqués ou que différents conditionnements soient utilisés pour la même spécialité. Des plans d'expérience tels que les «matrixing» et «bracketting» (5) peuvent être utilisés pour réduire le nombre de lots mis en étude de stabilité. Il faut alors tenir compte de l'ensemble des résultats pour pouvoir juger de la stabilité du produit.

De nouvelles études de stabilité du produit fini peuvent être nécessaires lorsqu'il y a un changement d'origine du principe actif ou un changement de voie de synthèse.

Conditions portant sur le conditionnement

Le conditionnement utilisé doit être identique ou similaire au conditionnement commercial prévu. La qualité de leurs matériaux constitutifs, l'épaisseur des parois du conditionnement doivent être identiques, la pertinence des études de stabilité fournies en dépend.

De nouvelles études de stabilité peuvent être demandées en cas de changement de conditionnement du produit fini.

Conditions portant sur les conditions extérieures de réalisation

Les modes de dégradation généralement trouvés pour un médicament sont l'oxydation, l'hydrolyse et la photodégradation, la température ne faisant qu'accélérer les phénomènes de dégradation.

Des conditions variées de température, d'humidité et de lumière sont généralement testées. Ces conditions sont représentatives de la zone dans laquelle le médicament sera commercialisé. Dans notre zone, les conditions appliquées pour un médicament pouvant se conserver à température ambiante sont les suivantes :

Etudes en temps réel : $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{ RH} \pm 5\%$

Etudes accélérées : $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{ RH} \pm 5\%$

Les études accélérées doivent être menées à une température au moins 15°C au-dessus de la température de stockage en temps réel.

Si des changements significatifs dans les spécifications apparaissent pendant les études en conditions accélérées, une étude en conditions intermédiaires à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{ RH} \pm 5\%$ peut être réalisée.

Ceci concerne la plus grande partie des médicaments.

Pour les médicaments thermosensibles, les conditions d'études en temps réel sont les suivantes : $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Des études de cycle congélation-décongélation peuvent être réalisées ainsi que des études de photostabilité.

Conditions portant sur la durée des études

Les études en temps réel doivent généralement couvrir au moins 12 mois à la date de soumission du dossier. Ces études doivent être poursuivies jusqu'à la durée de conservation souhaitée par l'industriel (au maximum 5 ans), tant que le produit reste conforme à ses spécifications.

Pour les études accélérées, une durée de 6 mois minimum est nécessaire. Ces études servent à extrapoler la durée de conservation obtenue en temps réel et au maximum à la doubler dans la limite de 3 ans.

Pour une étude en conditions intermédiaires à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{ RH} \pm 5\%$, une durée de 6 mois est nécessaire à la soumission du dossier, la durée totale est de 12 mois au minimum.

Pour des modifications (voie de synthèse du principe actif, changement dans le conditionnement), des durées minimales sont également à fournir à la soumission du dossier.

Conditions portant sur les méthodes analytiques utilisées

Ces méthodes, servant à doser le principe actif, les impuretés, les conservateurs ou tout autre composant dont la concentration est susceptible de varier durant les études, doivent avoir été validées selon des lignes directrices ICH bien définies (6).

b) Evaluation des études

Les conditions de réalisation des études de stabilité sont donc nombreuses et nécessitent d'être contrôlées par l'autorité compétente concernée.

Durant ces études, le contrôle des paramètres (physiques, chimiques et microbiologiques si nécessaire) susceptibles de varier et d'influencer la qualité, l'innocuité et l'efficacité est réalisé. En règle générale, on admet une diminution de la teneur en principe actif du médicament de 5 %, voire 10 % ; tout dépend de la toxicité des produits de dégradation, de l'étroitesse de la marge thérapeutique (cas des anticancéreux, de la digoxine, de la théophylline, ...) ou de l'efficacité des médicaments à une concentration réduite (cas des antibiotiques dose-dépendants).

Le rôle des évaluateurs de l'autorité compétente (AFSSAPS en France, EMEA en Europe, FDA aux Etats-Unis ou autre en fonction des pays concernés) est d'évaluer la conformité des études de stabilité et les écarts par rapport à la méthodologie prévue des études et par rapport aux conditions que l'on vient de voir, énoncées dans les lignes directrices. Ils doivent proposer une durée et des conditions de conservation pour le médicament. Une décision sera prise en commission d'AMM dans le cas de l'AFSSAPS comme autorité compétente. Seules les informations provenant des autorités compétentes peuvent être utilisées quand le médicament est commercialisé.

La durée de conservation est limitée réglementairement à 5 ans ; au terme de cette période le médicament ne peut plus être utilisé.

Bien souvent, la durée de conservation d'un médicament est inférieure à 5 ans, soit pour de réels problèmes de stabilité, soit parce que l'industriel a estimé que la durée de conservation était suffisante pour une bonne gestion des stocks du médicament ou parce que la poursuite des études de stabilité est en cours.

c) *Conditions de conservation*

Les études de stabilité permettent de définir les conditions de conservation d'un médicament. Elles permettent de garantir l'activité et la qualité du produit à l'intérieur du délai de validité.

Les significations en termes de températures des différentes expressions généralement utilisées pour qualifier les conditions de conservation sont les suivantes :

- . Congelé ou au congélateur : < - 15 °C
- . Réfrigéré ou au réfrigérateur : + 2°C à + 8 °C
- . Au frais : + 8°C à + 15 °C
- . A température ambiante : + 15°C à + 25 °C.

Compte tenu des températures actuellement testées dans les études de stabilité, la catégorie + 8°C à + 15°C a tendance à disparaître, puisque aucune étude n'est généralement prévue dans ces conditions. Cette zone de température concerne encore quelques produits (certains suppositoires et ovules), il est conseillé en pratique de stocker, durant la saison chaude, ces médicaments au réfrigérateur sauf mention contraire sur la notice ou dans le RCP. Dans ce cas, des enceintes réglées à ces températures doivent être utilisées.

Des recommandations de conservation à une température inférieure à 25°C sont indiquées lorsque les études en conditions accélérées ont montré des différences significatives dans les spécifications du médicament et inférieure à 30°C lorsque les études réalisées en conditions intermédiaires ont montré la stabilité du produit testé.

Aucune recommandation de conservation n'est nécessaire lorsque le produit est stable dans les conditions « ambiantes » et dans les études accélérées.

Pour les médicaments devant être conservés à température ambiante, il est nécessaire de respecter ces conditions de conservation sauf si la notice indique qu'une réfrigération est possible. En effet, en cas de non-respect, ces médicaments peuvent être dégradés. Par exemple, les médicaments contenant de l'hydrocortisone ou du lactulose ne peuvent être mis au réfrigérateur. De même, le Lacrigel® collyre ne doit surtout pas être réfrigéré. Ces médicaments comportent la mention « ne pas réfrigérer ».

En ce qui concerne les produits thermosensibles, la mention « ne pas congeler » peut être indiquée pour les médicaments ayant subi les études nécessaires.

Les conditions de conservation des médicaments peuvent parfois évoluer. En effet, ces dernières peuvent être révisées, plus particulièrement pour les médicaments anciens. C'est le cas du Débridat® injectable (7). Ce produit, commercialisé depuis près de 30 ans sans conditions particulières de conservation, doit être conservé au réfrigérateur depuis août 1998. Il n'y a pourtant eu aucun changement de formulation, de conditionnement ou tout autre facteur technique d'explication (suppression de conservateurs, de stabilisants, d'excipients divers...). Ceci est dû notamment à l'affinement des techniques d'analyse.

Les conditions de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments et sur la notice.

B) Non-respect des conditions de conservation des médicaments thermosensibles et risques générés

a) *Cas de l'application d'une température supérieure à 8°C*

Le non-respect des conditions de conservation dans ce sens conduit à une dégradation accélérée du médicament thermosensible et à une anticipation de l'atteinte des valeurs de ses spécifications à péremption. Par conséquent, ces valeurs de spécifications sont dépassées en fin de durée de conservation, ce qui ne correspond pas à ce qui a été prévu dans le dossier d'AMM.

Ceci peut conduire à l'utilisation d'un médicament ayant une teneur inférieure en principe actif à celle testée dans les études cliniques, un défaut d'activité peut alors être rencontré.

Des teneurs en impuretés peuvent également être supérieures à celles testées dans les études toxicologiques. Ceci a été le cas récemment pour le retrait de lots du 17 mai 2005 demandé par l'AFSSAPS pour le QVAR AUTOHALER® 100 µg / dose. Les investigations ont mis en évidence un taux d'impuretés non conforme, cet excès d'impuretés provoquant plusieurs réclamations pour goût amer, irritations et toux.

Une observation de toxicité liée à l'utilisation d'un médicament au-delà de sa date de péremption a de même été observée (8). Il s'agit d'une lésion du tubule rénal provoquée par l'emploi de tétracycline dégradée.

Pour les vaccins vivants atténués (BCG, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle), toute rupture de la chaîne du froid, même brève, inactive le vaccin (9).

Il faut de plus considérer que les effets des températures supérieures à 8°C sont cumulatifs et que chaque rupture de la chaîne du froid entraîne une nouvelle dégradation du principe actif.

b) *Cas de l'application d'une température inférieure à 2°C*

Le non-respect des conditions de conservation peut conduire dans ce sens à une congélation et à une inactivation du produit (cas de certains vaccins).

En général, sauf exception, les médicaments dérivés du sang, les vaccins, les hormones de croissance, certaines insulines, les allergènes et les mélanges nutritifs ne doivent pas être congelés.

c) *Risques générés*

Les risques générés par le non-respect des conditions de conservation des médicaments thermosensibles sont donc des risques de santé publique (manque d'efficacité, toxicité) et des risques financiers (destruction des médicaments, prolongation de la durée d'hospitalisation du patient). Ce non-maintien de la chaîne du froid participe peut-être de façon non négligeable au risque iatrogène médicamenteux des hôpitaux.

Ne pas utiliser un médicament thermosensible n'ayant pas été conservé correctement relève du principe de précaution, compte tenu de l'absence de connaissance de son comportement en dehors des conditions de conservation fixées par le dossier d'AMM.

2 DEUXIEME PARTIE : CIRCUIT DU MEDICAMENT, ANALYSE ET MAÎTRISE DES RISQUES

2.1 Circuit des médicaments thermosensibles

2.1.1 Médicaments thermosensibles des PUI

Les médicaments thermosensibles que l'on trouve en PUI dépendent du type d'établissement dans lequel se trouve la PUI. Dans un hôpital, on trouve généralement les produits suivants :

- des vaccins ;
- des médicaments dérivés du sang ;
- des insulines ;
- des hormones de croissance ;
- des médicaments pour essais cliniques ;
- toutes sortes de médicaments devant être conservés au congélateur ;
- toutes sortes de médicaments dont les études de stabilité ont montré qu'ils ne pouvaient être conservés qu'au réfrigérateur.

2.1.2 Circuit type

Les médicaments proviennent le plus souvent de distributeurs en gros, des laboratoires ou parfois d'une autre PUI. Ils sont réceptionnés à la pharmacie, les médicaments thermosensibles sont mis au froid sans rompre la chaîne du froid.

Des réfrigérateurs, des congélateurs et des chambres froides sont principalement utilisés pour le stockage des médicaments en PUI. Ces matériels peuvent être équipés de thermomètres, d'enregistreurs et d'alarmes.

La dispensation aux services se fait dans des contenants isothermes avec accumulateurs de froid. Les médicaments thermosensibles sont stockés dans le réfrigérateur jusqu'à la dispensation aux services de soins.

Le stockage dans les services, généralement dans un réfrigérateur, doit être fait au plus tôt après réception des médicaments. Les contenants isothermes et les accumulateurs de froid sont régulièrement retournés à la pharmacie.

Les retours des services à la pharmacie ne sont généralement possibles qu'immédiatement, suite à la constatation d'une erreur de commande du service ou de dispensation de la pharmacie. Ils doivent être faits dans des conditions de conservation convenables le plus tôt possible après en avoir informé la PUI.

Pour la vente au public, des pochettes isothermes munies d'accumulateurs de froid sont fournies aux patients pour éviter toute rupture de la chaîne du froid.

Ce circuit est encadré par un système d'assurance qualité assurant que le matériel utilisé est adéquat et bien entretenu, les procédures sont écrites, validées et mises à jour et que le personnel est convenablement formé.

2.2 Analyse et maîtrise des risques

Nous avons vu précédemment les problèmes sanitaires auxquels pouvaient conduire le non-respect des conditions de conservation des médicaments et l'administration de tels médicaments à des patients.

Les risques de conduire à ce problème de santé publique sont présentés ci-dessous sous la forme de 20 cas rencontrés ou relatés par les personnels des 8 PUI visitées au cours de mes stages et des inspections auxquelles j'ai participé.

Une maîtrise des risques est à chaque fois proposée, diverses précisions viennent par ailleurs la compléter.

Ces cas se répartissent ainsi : 2 cas concernant la réception des médicaments thermosensibles à la PUI, 7 cas concernant le stockage en PUI, 3 cas concernant la dispensation aux services, 6 cas concernant le stockage dans les services, 1 cas concernant le retour de médicaments des services à la PUI et un cas concernant la vente des médicaments au public.

2.2.1 Cas n°1 (anomalie dans la réception des médicaments)

Un médicament thermosensible coûteux, équipé d'un indicateur de température, a été retrouvé par hasard dans la zone de réception de la PUI par le pharmacien gérant lors d'une garde le lendemain de la livraison, la personne assurant la réception la veille était nouvellement arrivée et peu soucieuse de ce problème de chaîne du froid. L'indicateur encore dans les normes a permis de ne pas jeter le produit. Le pharmacien gérant se plaint de récupérer le personnel de l'hôpital dont plus aucun service ne veut. Une procédure de réception des médicaments est à la disposition du personnel.

Maîtrise des risques :

La maîtrise de ce risque passe par une formation correcte du personnel. La formation doit être d'autant plus approfondie que la personne semble peu motivée.

Ce type d'erreur par méconnaissance des procédures existantes peut se produire dans n'importe quelle activité de la PUI.

Précisions :

- A propos de la sécurisation de l'étape de réception des médicaments thermosensibles, les BPPH indiquent que :

3.3.3.1) Le sas de réception est de taille suffisante pour réceptionner les marchandises, contenir le matériel de manutention adapté, assurer la chaîne du froid...

- A propos des indications qui peuvent être données pour cette étape :

Un guide destiné aux pharmaciens d'officine a été élaboré par l'inspection régionale de la pharmacie de la DRASS des Pays de la Loire et plus particulièrement par P. ZAMPARUTTI (10). Ce guide donne des indications sur la chaîne du froid dans les pharmacies d'officine qui peuvent être utilisées ici :

Le responsable a vérifié que son grossiste a fait une étude qui évalue précisément les conditions de transport des médicaments thermosensibles.

A chaque réception, les caisses sont ouvertes, sans délai, pour vérifier la présence de médicaments thermosensibles.

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.).

A chaque réception, il est vérifié que la plaque eutectique est froide.

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.

Dans cette dernière indication, lorsque le seul risque encouru par le produit, suite à une exposition à des conditions de température ne lui convenant pas, est une détérioration de la forme galénique et que la forme galénique est facilement contrôlable, alors en effet, le produit peut être utilisé. Les risques encourus ne sont pas toujours connus, et les cas où le pharmacien pourra donner son accord de réception malgré de mauvaises conditions de conservation lors du transport semblent peu fréquents.

- A propos des indicateurs de température :

On note ici l'intérêt d'équiper les médicaments d'indicateurs de température, il serait intéressant de pouvoir en équiper même les médicaments moins coûteux afin de vérifier que le produit est toujours conforme aux spécifications définies dans son dossier d'AMM. Ceci dépend de l'industriel, de la législation et du coût d'un tel dispositif.

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

On en distingue 2 types : ceux qui font appel à une réaction chimique (coloration) et ceux qui font appel à une réaction physique.

Les indicateurs chimiques sont conçus pour réagir à partir d'une température déterminée. Le dépassement de cette température se traduit par le changement de couleur d'un indicateur coloré thermosensible.

Les indicateurs physiques sont basés principalement sur la congélation d'un liquide coloré, entraînant la rupture d'une ampoule de laquelle s'échappe ce liquide lors de la décongélation (témoin de congélation) ou sur la décongélation d'un liquide préalablement congelé, qui en se décongelant s'écoule dans un autre compartiment (témoin de décongélation).

Différentes plages de température d'utilisation existent, ces indicateurs doivent être positionnés aux points critiques afin d'avoir une vision pessimiste du respect de la température.

- A propos des plaques eutectiques : voir cas n°2.

2.2.2 Cas n°2 (anomalie dans la réception des médicaments)

La réception des médicaments se fait dans une des PUI du site (centrale d'achat), les autres PUI sont ensuite approvisionnées régulièrement par cette PUI centrale. Le transport est effectué par les services généraux de l'hôpital, les durées de transport ne sont pas négligeables (jusqu'à 45 minutes). Durant ce transport, les médicaments thermosensibles sont simplement stockés en caisses métalliques sans protection particulière quelle que soit la saison. De fortes ou de faibles températures peuvent être atteintes dans les camions selon les saisons.

Maîtrise des risques :

La maîtrise du risque passe par la protection des médicaments par un matériel adéquat (emballage isotherme avec accumulateur de froid) et par la rédaction d'une procédure indiquant les modalités de transport.

Précisions :

- A propos des emballages isothermes :

Il peut s'agir de glacières dont le principe est bien connu ou de contenants constitués de différents matériaux dont les caractéristiques et l'assemblage définissent le pouvoir isolant. Les caractéristiques du matériau sont sa nature, sa densité et son épaisseur. Les matériaux possibles sont les suivants : carton, polystyrène, polyéthylène, polyuréthane, dérivés de silice, etc. Ils doivent être munis de plusieurs compartiments afin que les médicaments ne soient jamais en contact avec les accumulateurs de froid. Les emballages ainsi obtenus ont des pouvoirs isolants variables.

- A propos des accumulateurs de froid :

Différents noms ont été rencontrés lors des visites des PUI, désignant tous la même chose : accumulateur de froid, frigorie, stick, pain de glace, plaque eutectique (il existe également des sachets d'eau), bloc réfrigérant, stabilisateur thermique...

Les principaux accumulateurs de froid utilisés dans les PUI sont les sachets ou briquettes d'eau et les eutectiques (liquides ou gélifiés). Un eutectique est un mélange de 2 (ou plusieurs) substances dont le point de fusion est caractéristique du mélange et inférieur aux points de fusion de chacun des constituants ; le choix de l'eutectique est fonction de la température que l'on veut maintenir. Il existe donc des accumulateurs de froid de différents types pour obtenir des températures de conservation différentes.

Les accumulateurs de froid sont préalablement activés par congélation. Il est donc nécessaire de disposer d'un congélateur pour les sachets et briquettes d'eau ou les eutectiques et de respecter le délai et la température de congélation préconisés par le fabricant avant de pouvoir les utiliser.

- A propos du système composé de l'emballage isotherme et de l'accumulateur de froid :

Pendant la période qui précède le changement de phase de l'accumulateur, la température dans l'emballage peut descendre en dessous de la température requise pour la bonne conservation des produits d'où la nécessité d'empêcher le contact direct avec les médicaments afin d'éviter un risque de congélation. Pour éviter ce contact, une pochette isotherme à plusieurs compartiments ou éventuellement du papier à bulles ou une serviette peuvent être utilisés.

De nombreux facteurs sont à prendre en compte pour le choix de la bonne combinaison de l'emballage et de l'accumulateur de froid :

- . la plage de température dans laquelle le produit doit être conservé ;
- . la température extérieure ;
- . les matériaux constitutifs (nature, densité, épaisseur) et la constitution de l'emballage isotherme ;
- . le type d'accumulateur de froid ;
- . la quantité d'accumulateur de froid ;
- . l'autonomie voulue du système ;
- . l'épaisseur de la paroi entre les médicaments et les accumulateurs de froid...

Des informations facilitant ces choix peuvent être obtenues des fournisseurs ou à partir d'études à l'aide de sondes, d'enregistreurs, d'indicateurs ou de thermomètres.

2.2.3 Cas n°3 (anomalie dans le stockage à la PUI)

Des médicaments se conservant normalement à température ambiante sont conservés au réfrigérateur simplement pour des raisons de cohérence dans le rangement.

Maîtrise des risques :

Le personnel doit être convenablement formé sur les conditions de conservation des médicaments, la pharmacie doit disposer de matériel suffisant pour le rangement des médicaments.

Comme cela a été vu auparavant, la conservation au réfrigérateur ou dans une chambre froide de médicament ne le nécessitant pas expressément peut être néfaste.

Il est important de vérifier que le pharmacien a bien contrôlé les notices ou RCP des médicaments afin de voir que rien ne contre-indiquait un tel stockage. Des équipements supplémentaires sont à prévoir afin de respecter les conditions de conservation des médicaments. Des procédures et des listes à afficher sur les lieux de rangement peuvent être rédigées, indiquant les médicaments à ranger dans les différents lieux de stockage.

Précisions :

- A propos des réfrigérateurs :

Le guide élaboré par l'IRP des Pays de la Loire commence par une mise en garde sur les risques d'utilisation de réfrigérateurs à usage domestique qui peuvent s'avérer inadaptés car la température n'y est pas toujours uniforme. L'utilisation d'une armoire de refroidissement ou d'un réfrigérateur à usage professionnel est à privilégier. Ce guide comporte par ailleurs les recommandations suivantes pour l'utilisation des réfrigérateurs :

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.).

Les médicaments ne sont stockés, ni dans la porte, ni dans le bac à légumes (à ces endroits les températures ne sont pas régulées).

Les médicaments ne sont pas en contact avec le freezer ou avec la paroi du fond (risque de gel).

Les médicaments temporairement déposés au réfrigérateur, ne sont pas stockés dans des boîtes hermétiques (car elles limitent la circulation du froid).

Les clayettes sont ajourées (elles ne sont pas recouvertes d'une plaque ou d'un carton qui limiterait la circulation de l'air).

Il n'y a pas dans le réfrigérateur de médicament à conserver à température ambiante (car occupe de la place inutilement).

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).

Il y a moins d'1 cm de givre dans le freezer (si pas automatique, dégivrer (attention au stockage des médicaments pendant ce temps)).

Le réfrigérateur est à une distance d'environ 10 cm du mur (pour que l'arrière soit bien ventilé).

Le réfrigérateur n'est pas situé à coté d'une source de chaleur (radiateur, etc.) ; ni exposé aux rayons directs du soleil.

Le joint du réfrigérateur n'est pas décollé, ni déchiré, ni usé (sinon le changer).

Le réfrigérateur est régulièrement nettoyé (plusieurs fois par an).

La grille arrière du réfrigérateur est régulièrement dépoussiérée (si visible sur ce modèle de réfrigérateur).

Les dysfonctionnements du réfrigérateur et les interventions sont notés et archivés à proximité du réfrigérateur.

Les périmés sont régulièrement vérifiés dans le réfrigérateur.

La recommandation de ne pas stocker les médicaments se conservant à température ambiante indiquée ci-dessus est valable également pour les raisons évoquées auparavant.

Quelques accumulateurs de froid peuvent être stockés dans le réfrigérateur afin d'allonger l'autonomie de celui-ci en cas de panne, il est conseillé dans ce cas d'ouvrir le moins possible et le moins longtemps la porte.

L'entretien du réfrigérateur doit être décrit dans une procédure (nettoyage, dégivrage, qualification). Pour la qualification, le principe est décrit pour les chambres froides (cas n°5).

2.2.4 Cas n°4 (anomalie dans le stockage à la PUI)

Un réfrigérateur délivre une température de conservation non satisfaisante sans qu'aucune correction ne soit faite. Le réfrigérateur provient des cuisines. Ce cas est celui décrit dans l'introduction du mémoire (température supérieure à 8°C).

Ce cas a été rencontré une deuxième fois mais le dépassement s'est fait dans l'autre sens, le réfrigérateur fonctionne en délivrant régulièrement une température de 0°C, le relevé est pourtant fait régulièrement par le pharmacien.

Maîtrise des risques :

La maîtrise des risques passe par l'utilisation d'un matériel adéquat, l'existence d'une procédure concernant le réglage des réfrigérateurs et la conduite à tenir en cas de dépassement des températures, la formation du personnel correspondant. Le pharmacien doit actualiser ses connaissances.

Une procédure en cas d'anomalie du réfrigérateur doit être écrite indiquant la conduite à tenir dans ce cas : prévenir un pharmacien, régler le thermostat et suivre la température jusqu'à stabilisation, changer de mode de stockage...

Précisions :

- A propos des systèmes de contrôle et enregistreurs de température :

Le système de contrôle de température est composé d'une ou plusieurs sondes, d'un afficheur et éventuellement d'un enregistreur. Il peut être interne (intégré à l'enceinte) ou externe.

Les sondes ou capteurs de température doivent être positionnées aux endroits les plus défavorables, c'est-à-dire les plus susceptibles d'être en dehors des normes. Ces sondes doivent être calibrées initialement et régulièrement vérifiées.

Les enregistreurs automatiques de températures sont fréquemment utilisés pour les chambres froides ou pour les réfrigérateurs. Ils permettent un enregistrement continu de la température. Ces enregistreurs sont soit électroniques soit mécaniques (ils impriment la courbe des températures sur une bande ou un disque papier).

En l'absence d'enregistreur, des relevés manuels quotidiens peuvent être réalisés, il s'agit alors d'un enregistrement discontinu de la température. Le relevé de la température peut être réalisé en utilisant le dispositif d'affichage intégré à l'enceinte ou en utilisant un thermomètre.

L'enregistrement discontinu des températures a pour avantage sa simplicité et l'absence d'investissement financier. Cependant, son inconvénient majeur est l'absence de certitude sur la conformité des températures entre 2 relevés (exemple d'une ouverture de porte prolongée), ou sur la durée d'une non conformité décelée (heure de déclenchement d'une panne, par exemple).

L'enregistreur doit être régulièrement vérifié.

- A propos du relevé manuel des températures :

Le guide de l'IRP des Pays de la Loire donne les recommandations suivantes :

Les températures minimales et maximales sont lues au moins une fois par jour (lorsque la pharmacie est ouverte).

Les températures minimales et maximales sont notées (sur papier, graphique ou informatique).

Le thermomètre est remis 'à zéro' après chaque lecture des minima et maxima. (dans le cas d'un relevé des températures maximales et minimales)

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.

- A propos des thermomètres :

Le guide de l'IRP des Pays de la Loire apporte les recommandations suivantes :

Un thermomètre électronique, à affichage digital, permettant de mesurer les températures minimales et maximales équipe le réfrigérateur (pas de thermomètre à colonne).

La précision du thermomètre (= erreur maximale tolérée) est inférieure à $\pm 1^\circ\text{C}$.

Le thermomètre (ou le capteur) est placé au centre de l'étagère du milieu pour mesurer une température moyenne.

Le thermomètre (ou le capteur) est placé dans un étui carton, ou un liquide (eau, etc.), pour une mesure plus représentative de la température à laquelle est soumise le médicament.

Si le thermomètre fonctionne à piles, elles sont remplacées à intervalles réguliers (et avant qu'elles ne soient usées).

2.2.5 Cas n°5 (anomalie dans le stockage à la PUI)

La chambre froide tombe si régulièrement en panne que le pharmacien gérant a rangé les médicaments dans des chariots roulants pour les déplacer facilement dans les réfrigérateurs des cuisines.

Maîtrise des risques :

La PUI doit disposer d'un matériel adéquat, correctement entretenu. Il est important qu'une telle chambre froide soit équipée d'un enregistreur de température et d'une alarme en cas de panne. Une procédure doit décrire la conduite à tenir en cas de panne (utilisation de glacières, transfert des médicaments dans une autre enceinte thermostatique...). Certaines chambres froides possèdent un bloc frigorifique de secours.

Précisions :

- A propos des chambres froides :

Les chambres froides sont le plus souvent équipées d'enregistreurs de température et d'alarmes. L'ensemble doit être qualifié à intervalles définis. La qualification consiste à opérer les vérifications et essais nécessaires pour s'assurer que l'installation fonctionne comme attendu. Une installation neuve doit être qualifiée pour garantir son bon fonctionnement, une installation existante doit être qualifiée pour s'assurer de l'absence de dérives de fonctionnement au fil du temps.

La qualification comprend 3 étapes (11) :

- la qualification de l'installation qui comprend la vérification de la conformité de l'installation avec le cahier des charges, la vérification de la présence d'une documentation et d'une notice de fonctionnement pour chacun des composants ;
- la qualification opérationnelle qui comprend l'étalonnage des chaînes de mesure (régulation, affichage, enregistrement...), la vérification des chaînes de mesure après étalonnage, le contrôle des alarmes et des éventuels reports et des tests d'homogénéité des températures en plusieurs points définis dans le volume concerné ;
- la qualification de performance où un nouveau test d'homogénéité est réalisé dans les conditions réelles de fonctionnement.

En outre, la qualification peut amener des informations très intéressantes pour les situations de panne : des tests de refroidissement en cas d'arrêt, vide et charge maximale, peuvent être réalisés afin de déterminer la durée maximale pendant laquelle les médicaments sont conservés à température correcte.

- A propos des alarmes :

On trouve régulièrement des alarmes pour les chambres froides. Celles-ci sont reliées aux capteurs de température placés aux endroits les plus sensibles de l'enceinte thermostatique. Elles permettent de détecter une mauvaise fermeture de porte ou une

panne. Une temporisation est généralement introduite avant le déclenchement de l'alarme afin d'éviter les déclenchements dus simplement à l'ouverture de la porte. Il faut par conséquent éviter de laisser la porte trop longtemps ouverte lors de l'utilisation normale. Elles sont reliées généralement au poste de garde en dehors des heures de présence du personnel. Une procédure indique la conduite à tenir en cas de panne : appeler un réparateur, transférer les médicaments... Le bon fonctionnement de l'alarme est à vérifier régulièrement.

- A propos des enregistreurs de température, voir le cas n°4.
- A propos des congélateurs :

Le congélateur est le 3^{ème} type d'enceinte thermostatique pouvant être trouvé dans une PUI. Aucune anomalie n'a concerné les congélateurs.

Les congélateurs utilisés pour le stockage de médicaments peuvent être réglés à une température un peu plus basse que celle préconisée afin de procurer une certaine autonomie en cas de panne.

Ils doivent être nettoyés, dégivrés et qualifiés à intervalles définis. Comme pour les réfrigérateurs et les chambres froides, une procédure d'entretien doit être rédigée.

On trouve également des congélateurs réservés au stockage des accumulateurs de froid.

- Le guide de l'IRP des Pays de la Loire indique les recommandations suivantes :

Le responsable et/ou le pharmacien ont déjà défini les actions à mener en cas de mauvais fonctionnement du réfrigérateur.

2.2.6 Cas n°6 (anomalie dans le stockage à la PUI)

L'alarme d'une chambre froide d'une PUI ne se déclenche que quand la température dépasse la limite supérieure de 8°C et pas quand la température descend en dessous de 2°C.

Maîtrise des risques :

La maîtrise des risques passe par une formation adéquate du personnel et des procédures adaptées. En effet, dans ce cas, le matériel adéquat existe, il n'est simplement pas correctement utilisé.

La procédure de conduite à tenir en cas de panne existe également, elle n'indique pas le cas de dépassement de la température vers le bas.

Comme cela a été vu auparavant, les risques pour les médicaments sont aussi importants que l'on dépasse la température maximale ou la température minimale.

Précisions :

- A propos des alarmes, voir le cas n°5.

2.2.7 Cas n°7 (anomalie dans le stockage à la PUI)

Les pannes de matériel de réfrigération ou de congélation ne sont pas rares. Un interne en pharmacie a relaté le cas d'un hôpital où par 2 fois la chambre froide est tombée en panne en peu de temps, ce qui a conduit à chaque fois à la destruction de l'ensemble du stock.

Maîtrise des risques :

La maîtrise des risques passe par l'utilisation d'un matériel adéquat, correctement entretenu.

Précisions :

- A propos des chambres froides : voir le cas n°5.

2.2.8 Cas n°8 (anomalie dans le stockage à la PUI)

En cas de panne non décelée suffisamment tôt, des pharmaciens utilisent des grilles de conduite à tenir pour les médicaments thermosensibles dont les conditions de conservation n'ont pas été respectées pendant un certain temps. Ces informations proviennent directement des laboratoires pharmaceutiques et sont diffusées sur certains sites Internet relatifs à la pharmacie hospitalière. Certains pharmaciens établissent leurs propres fiches sur la base de données écrites et signées des laboratoires pharmaceutiques contactés. On note de plus que les informations diffèrent parfois pour un même produit selon les grilles.

Maîtrise des risques :

La maîtrise des risques passe par une formation correcte du personnel. Comme cela a été vu auparavant, seules les indications figurant dans le RCP ou sur la notice sont valables car validées par l'AFSSAPS ou par une autorité compétente, compte tenu des nombreuses conditions à satisfaire pour que des études de stabilité soient valables selon les lignes directrices en vigueur.

Précisions :

- A propos des informations trouvées sur Internet :

Ces informations ne sont de plus pas toujours actualisées et comme on l'a vu pour le Débridat® injectable, les conditions de conservation d'un médicament peuvent évoluer.

- A propos de la conduite à tenir en cas de découverte de médicaments mal conservés :

Il peut sembler excessif de jeter l'ensemble des médicaments. C'est pourtant ce qu'il faudrait faire en vertu du principe de précaution. Les risques encourus suite à l'administration de produits thermosensibles mal conservés ne sont pas connus.

Dans le cas de la congélation accidentelle des produits, examiner des notices d'utilisation pourrait donner pour chacun la conduite à tenir. En l'absence de renseignement, le médicament devrait être détruit.

Dans le cas où un médicament se conserve à température ambiante après ouverture et quand la date de début de dépassement des 8°C préconisés est connue, le produit pourrait théoriquement être délivré pour une utilisation pendant la période après ouverture restant à courir, ceci serait extrêmement lourd à contrôler.

Il semble nécessaire de rappeler les produits thermosensibles ainsi conservés qui ont été dispensés aux services et par exemple de revacciner les patients qui l'ont été avec des vaccins mal conservés.

Le fait de jeter les produits pourrait inciter les établissements à consacrer des moyens suffisants pour avoir une chaîne du froid correctement maintenue.

2.2.9 Cas n°9 (anomalie dans le stockage à la PUI)

Des denrées alimentaires ont été trouvées dans le réfrigérateur contenant les médicaments thermosensibles.

Maîtrise des risques :

La maîtrise des risques passe par la rédaction d'une procédure décrivant l'utilisation du réfrigérateur et interdisant ce genre de pratiques et/ou par la formation correcte du personnel aux procédures existantes.

Précisions :

- Le guide de l'IRP des Pays de la Loire mentionne les recommandations suivantes :

Il n'y a pas de nourriture dans le réfrigérateur (sinon l'enlever).

2.2.10 Cas n°10 (anomalie dans la dispensation aux services)

Une PUI prépare des médicaments pour des services se trouvant dans des bâtiments différents. Les services généraux s'occupent du transfert en camionnette de ces médicaments vers les services. Les médicaments thermosensibles sont protégés par des pochettes isothermes munies d'un accumulateur de froid et sont stockés dans des chariots fermés. Les chariots sont disposés devant la pharmacie à midi en plein soleil avant que le personnel ne parte déjeuner, sans connaître l'heure d'arrivée de la camionnette.

Maîtrise des risques :

Une procédure, où une meilleure organisation serait décrite, doit être rédigée. Le personnel doit y être formé.

2.2.11 Cas n°11 (anomalie dans la dispensation aux services)

Les chariots de médicaments préparés sont montés dans les services par le monte-charge à midi avant le déjeuner et ne sont parfois pris en charge qu'à 14h00 par les services. Il fait souvent chaud dans les services, l'utilisation de boîtes de polystyrène avec accumulateurs de froid est récente.

Maîtrise des risques :

Ce cas est similaire au cas n°10. Une procédure décrivant l'organisation de la délivrance des médicaments aux services doit être rédigée et le personnel doit y être formé.

Précisions :

- A propos de la dispensation aux services :

Il arrive fréquemment que le personnel du service auquel les médicaments sont destinés vienne chercher les chariots de médicaments. Dans ce cas, il est indiqué sur le chariot que des médicaments thermosensibles pour tel patient sont à prendre dans le réfrigérateur. Ces médicaments sont à conserver dans des pochettes isothermes le temps du trajet. Les médicaments arrivés dans les services doivent être immédiatement rangés

dans les réfrigérateurs et les pochettes isothermes et accumulateurs de froid retournés à la PUI. Ceci devrait figurer dans une procédure.

2.2.12 Cas n°12 (anomalie dans la dispensation aux services)

Les boîtes de polystyrène dans lesquelles sont disposés les médicaments ne sont pas munies de 2 compartiments ; ainsi, le médicament peut être en contact direct avec l'accumulateur de froid et être congelé.

Maîtrise des risques :

La PUI doit disposer de matériel adéquat, une procédure décrivant la dispensation des médicaments thermosensibles doit être rédigée, le personnel doit y être formé.

Précisions :

- A propos de la préparation des contenants isothermes à l'avance :

Il ne faut pas préparer un colis à l'avance et le laisser en chambre froide en attendant le départ. Cela n'empêche pas la fusion des accumulateurs de froid et entraîne la perte de l'« autonomie en froid ». En revanche, il est conseillé de laisser l'emballage contenant les produits en chambre froide et de n'y ajouter les accumulateurs de froid qu'avant fermeture du colis et expédition. Ceci est valable pour la dispensation aux services des médicaments thermosensibles.

Pour les réfrigérateurs, il est déconseillé de laisser l'emballage comme l'indique le guide de l'IRP des Pays de la Loire, pour des raisons de circulation de l'air :

Les médicaments temporairement déposés au réfrigérateur, ne sont pas stockés dans des boîtes hermétiques (car elles limitent la circulation du froid).

2.2.13 Cas n°13 (anomalie dans le stockage dans les services)

Un cas de débranchage du réfrigérateur pendant le week-end a été relaté.

Maîtrise des risques :

La maîtrise des risques se fait dans la procédure d'utilisation du réfrigérateur et dans la formation du personnel.

Précisions :

- Le guide de l'IRP des Pays de la Loire conseille de faire une signalisation de la prise à ne pas débrancher :

Si la prise électrique est accessible, il est clairement indiqué 'ne pas débrancher'.

2.2.14 Cas n°14 (anomalie dans le stockage dans les services)

Un cas de congélation de l'ensemble du contenu du réfrigérateur a été provoqué par une modification du réglage du thermostat effectué à cause d'une charge plus importante du réfrigérateur.

Maîtrise des risques :

Les services de soins doivent disposer d'un matériel adéquat (espace de stockage suffisant) ; une procédure, indiquant dans ce cas de régler le thermostat et de vérifier régulièrement la température jusqu'à stabilisation de celle-ci, doit être rédigée ; le personnel doit y être formé.

Précisions :

- Le guide de l'IRP des Pays de la Loire indique ceci :

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).

2.2.15 Cas n°15 (anomalie dans le stockage dans les services)

Un médecin anesthésiste constatant que l'anesthésie du patient ne se produit pas, réinjecte une seconde dose du médicament, se doutant par expérience que le médicament thermosensible venant d'être injecté a perdu son efficacité du fait de son stockage dans le chariot d'anesthésie, en dehors de tout système de réfrigération.

Maîtrise des risques :

Cette pratique n'est pas acceptable. Des procédures indiquant les lieux de stockage des médicaments (liste des médicaments pouvant être dans ce chariot) doivent être écrites et la formation du personnel doit être effectuée.

Précisions :

- A propos du stockage de médicaments thermosensibles dans les chariots d'urgence ou d'anesthésie :

Un stockage de médicaments thermosensibles dans les chariots d'anesthésie ou d'urgence est possible mais dans une limite compatible avec leur durée de stabilité après ouverture à condition que cette dernière se fasse à température ambiante. Pour ces produits, l'inscription de la date de sortie du réfrigérateur sur une étiquette collante à apposer sur chaque ampoule peut être une solution.

2.2.16 Cas n°16 (anomalie dans le stockage dans les services)

Des séances d'information sont régulièrement réalisées dans les services par les pharmaciens au sujet de médicaments, ces réunions n'ont jamais eu pour thème la chaîne du froid.

Maîtrise des risques :

Le personnel doit être correctement formé. Dans la mesure où les pharmaciens réalisent des formations concernant les nouveaux médicaments, il pourrait être intéressant que des formations sur des sujets plus généraux, tels que la chaîne du froid pour les médicaments, soient réalisées. Il s'agit de plus dans ce cas d'un établissement où plusieurs anomalies dans la chaîne du froid ont été découvertes dans les services de soins.

2.2.17 Cas n°17 (anomalie dans le stockage dans les services)

Le retour d'une boîte de plusieurs flacons de médicaments à la pharmacie a été effectué suite à l'oubli de celle-ci pendant une longue durée sur un radiateur, méthode utilisée pour faire revenir plus vite le produit à température ambiante avant administration.

Maîtrise des risques :

Le personnel doit être correctement formé. Le fait de ne pas avoir remis la boîte dans le réfrigérateur est un point positif mais la méthode employée pour réchauffer un flacon est discutable (risque de dégradation du médicament en cas de trop fort réchauffement) et l'est encore plus quand elle est employée à l'ensemble d'une boîte, dont les flacons restants auraient été remis au réfrigérateur s'il n'y avait eu un oubli pendant un temps prolongé. Le cumul des effets des températures élevées est ici parfaitement illustré.

2.2.18 Cas n°18 (anomalie dans le stockage dans les services)

Les températures des réfrigérateurs des services de soins ne sont pas contrôlées, aucun relevé de température n'est fait. L'un des réfrigérateurs contient une grande couche de givre et 2 thermomètres qui ne sont pas au même niveau du réfrigérateur, l'un indique 4°C et l'autre -17°C. Un article ancien sur l'entretien des réfrigérateurs est affiché au mur mais n'est pas consulté. Le personnel ne s'intéresse pas du tout au problème. Cette situation d'absence de contrôle du réfrigérateur dans les services a été rencontrée à plusieurs reprises.

Maîtrise des risques :

Un matériel adéquat doit être utilisé (thermomètre), des procédures sur l'utilisation et l'entretien des réfrigérateurs doivent être mises à disposition du personnel qui doit y être formé.

Une discordance entre les 2 thermomètres pourrait être due à une mauvaise homogénéité des températures. Aucun produit congelé n'a été trouvé au niveau du thermomètre indiquant -17°C, il s'agit vraisemblablement d'un problème de thermomètre.

Précisions :

- A propos des réfrigérateurs et de leur entretien : voir le cas n°3.

2.2.19 Cas n°19 (anomalie dans le retour des services à la pharmacie)

Un service, après avoir signalé une erreur de commande d'un produit thermosensible à la pharmacie, a retourné le produit par le circuit du courrier, sans protection. Le produit est parvenu à la pharmacie 48 heures plus tard. Aucune procédure n'existe sur le sujet.

Maîtrise des risques :

Une procédure indiquant la conduite à tenir dans ce cas doit être écrite et explicitée au personnel.

Précisions :

- A propos des conditions de retour des médicaments :

Un retour de médicament thermosensible ne peut être accepté qu'immédiatement après sa délivrance ou à la rigueur lorsqu'on a l'assurance que la conservation dans le service a été correcte.

Le retour doit se faire dans une pochette isotherme munie d'un accumulateur de froid capable d'assurer son rôle pendant tout le trajet inverse (les services peuvent être éloignés et un transport en véhicule est parfois nécessaire pour arriver jusqu'à la PUI). Pour cela, le service doit changer l'accumulateur de froid contre un autre récemment congelé pendant un temps suffisant. Le service doit prévenir le personnel de la pharmacie qu'un retour va être effectué pour que lui-même puisse vérifier que la durée de trajet n'a pas été excessive.

Pour les retours de médicaments périmés, aucune précaution de conservation n'est à prendre.

2.2.20 Cas n°20 (anomalie dans la vente au public)

Aucune anomalie n'a été constatée.

Maîtrise des risques :

Afin de minimiser les risques d'exposition des médicaments à des températures inadéquates, il faut disposer de pochettes isothermes, d'accumulateurs de froid, connaître l'autonomie approximative de l'ensemble de ces composants (celle-ci variant selon de nombreux facteurs, notamment selon la température extérieure). Il faut avertir le public d'éviter l'exposition du système à la chaleur dans le coffre ou sur la plage arrière de la voiture. Le trajet PUI –domicile doit être le plus court possible et le médicament doit être stocké au réfrigérateur dès l'arrivée au domicile.

Certaines pharmacies, en plus des conseils donnés oralement, délivrent une fiche sur laquelle sont écrites des recommandations telles que :

Le médicament qui vous est délivré doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C et ne doit absolument pas être congelé.

Vous devez donc, dès votre retour chez vous, placer ce médicament dans un endroit propre de votre réfrigérateur.

Les pochettes isothermes munies d'accumulateur de froid sont parfois fournies par les laboratoires dont les médicaments sont rétrocédés. Dans le cas contraire, il faut en faire l'acquisition en quantité suffisante pour pouvoir les fournir aux patients. Celles-ci doivent avoir plusieurs compartiments afin de ne pas permettre un contact direct entre l'accumulateur et le médicament. Les patients doivent penser à les ramener lors de la délivrance suivante, le personnel de la PUI échange alors l'accumulateur de froid ramené contre un réfrigéré. En général, un congélateur est réservé au stockage et à l'activation des accumulateurs de froid. Il faut veiller à ce que les accumulateurs ramenés soient les mêmes que ceux délivrés afin de ne pas commettre d'erreur sur le temps de réfrigération nécessaire et sur l'autonomie du système.

Précisions :

- Le guide de l'IRP des Pays de la Loire indique ceci :

Pour toute délivrance, le personnel de la pharmacie indique au patient les modalités de conservation des médicaments thermosensibles.

2.2.21 Bilan des différents cas et référentiels

On constate que dans l'ensemble des cas, la maîtrise des risques de mauvaise conservation des médicaments thermosensibles passe par l'utilisation d'un matériel adéquat, convenablement entretenu et vérifié, par la rédaction des procédures manquantes et par la formation correspondante du personnel.

Ces différents points sont envisagés par les référentiels que sont les BPPH (12), le Code de la santé publique et l'arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé (13). Quelques passages significatifs en sont présentés ci-dessous.

Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière :

CHAPITRE 1 - GESTION DE LA QUALITE

1.3.2.2. Procédures écrites

Une procédure écrite comporte pour une activité l'objet et le domaine d'application. Elle indique qui fait quoi, quand, où et comment, avec quels matériels, équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré.

Sa réelle mise en oeuvre est démontrée par des enregistrements adaptés et pertinents.

La procédure est rédigée et présentée afin de s'adapter à la complexité des tâches et des méthodes utilisées, ainsi qu'aux compétences et à la formation du personnel.

Elle est à la fois la mémoire de l'organisation, un outil de formation et la référence interne sur laquelle s'appuient les auto-évaluations et les audits.

CHAPITRE 2 - PERSONNEL

2.1. PRINCIPE

Tous les membres du personnel connaissent et appliquent les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière qui les concernent.

2.4. HYGIENE DU PERSONNEL

Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en dehors des zones prévues à cet effet.

2.6. FORMATION DU PERSONNEL

Tout membre du personnel de la pharmacie à usage intérieur, quelle que soit sa qualification, bénéficie d'une formation initiale et d'une formation continue adaptées aux tâches qui lui sont confiées

Il a le devoir d'actualiser ses connaissances dans son domaine et dans tout domaine relevant de son activité.

Il a accès à toute la documentation nécessaire relative à son activité.

Sa formation continue est définie et planifiée en fonction des objectifs et des besoins de la pharmacie à usage intérieur. Elle est enregistrée et évaluée périodiquement et en tant que de besoin pour toute tâche nouvelle ou particulière.

Le remplacement du personnel en formation est assuré par un personnel de qualification équivalente.

CHAPITRE 3 – LOCAUX ET MATERIEL

3.2. GENERALITES

L'entretien et la maintenance des locaux et des matériels, ainsi que l'élimination des déchets sont assurés selon des procédures écrites et détaillées.

3.3.3.2.1. Locaux de stockage

Les équipements de stockage à basse température sont proportionnés aux besoins et pourvus de systèmes de contrôle et de sécurité qualifiés (alarmes, enregistrements...). Un système de secours est prévu en cas de panne. Ces équipements sont exclusivement affectés au stockage des produits pharmaceutiques. Ils ne contiennent ni boissons, ni aliments.

Code de la santé publique :

Parmi les missions de la pharmacie à usage intérieur d'un établissement, on trouve les suivantes :

La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment :

- *de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;*
- *de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.*

Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé :

Art. 15. – Le pharmacien ou toute personne désignée par lui doit régulièrement vérifier que la composition de la dotation de médicaments pour besoins urgents est conforme à la liste mentionnée à l'article 12. Il doit notamment contrôler les quantités au regard des prescriptions faites, le mode de détention et le respect des règles d'étiquetage et de conservation des médicaments.

Le pharmacien gérant et ses adjoints et de manière générale l'ensemble du personnel sont chargés de l'application de ces textes.

Le pharmacien inspecteur de santé publique ne peut se substituer à eux, son rôle est de contrôler la bonne application des textes. Le nombre d'établissements à contrôler, le nombre de points à contrôler dans une PUI ne lui permettent pas d'approfondir chacun de ces points.

Sur l'ensemble des 20 cas décrits, seuls les dysfonctionnements visibles au moment de l'inspection auraient pu être relevés :

Il s'agit des cas n°4 (cas des réfrigérateurs mal réglés en PUI), cas n°9 (denrées alimentaires dans le réfrigérateur), cas n°12 (contenant isotherme utilisé pour la dispensation aux services) et cas n°18 (réfrigérateurs mal entretenus et thermomètres défectueux dans les services). Les autres cas sont indétectables dans le cas d'une inspection classique. Seule une inspection davantage ciblée sur la chaîne du froid des médicaments peut les faire apparaître.

Lorsqu'il décèle des faiblesses sur certains points, il peut en revanche les approfondir en posant quelques questions plus précises.

2.2.22 Propositions de questions complémentaires

Les questions posées concernant la chaîne du froid lors d'une inspection classique, par exemple suivant la grille d'inspection de l'IRP RHONES-ALPES, se rapportent au point 3.3.3.2.1. des BPPH :

Réfrigérateurs et chambres froides avec systèmes de contrôle et de sécurité qualifiés. Existence d'un système de secours. Absence de boisson et d'aliments.

Locaux, armoires, réfrigérateurs et congélateurs sécurisés pour produits pour essais cliniques, dans zones d'accès contrôlé.

Il est possible de tirer des 20 cas décrits quelques questions supplémentaires pouvant être posées dans le cas d'une inspection ciblée sur la chaîne du froid, d'autres questions peuvent évidemment être posées :

- Y a-t-il une procédure qui décrit l'étape de réception des produits thermosensibles ?
- Les personnes chargées de la réception des médicaments sont-elles sensibilisées au maintien de la chaîne du froid ? Ont-elles été formées sur ce sujet ?
- D'où proviennent les médicaments livrés ?
- Dans le cas d'une livraison par une autre PUI de l'établissement, les médicaments thermosensibles sont-ils correctement conservés pendant le transport ? Durée du transport ?
- Les réfrigérateurs ou chambres froides de la PUI ne contiennent-ils que des médicaments devant être conservés entre +2°C et +8°C ? Si ce n'est pas le cas, avez-vous vérifié que les autres médicaments pouvaient être conservés dans ces conditions ? Par quels moyens (notices, appels des laboratoires...)?
- Les réfrigérateurs, chambres froides, congélateurs utilisés dans la PUI sont-ils en bon état de fonctionnement ? Y a-t-il des procédures d'utilisation et d'entretien pour chaque type d'appareils ? Quelle est la fréquence des entretiens ? En quoi consistent-ils ? Sont-ils enregistrés ? Combien de pannes se sont-elles produites au cours de la dernière année ? Y a-t-il des procédures indiquant la conduite à

tenir en cas de panne ? La procédure d'entretien du réfrigérateur décrit-elle la conduite à tenir en cas de changement de réglage du thermostat ?

- Quels sont les enceintes thermostatiques qui possèdent une alarme ? A quelles valeurs sont réglés les seuils supérieur et inférieur de déclenchement ?
- Vous arrive-t-il de téléphoner aux laboratoires pour avoir davantage de renseignements sur les conditions de conservation d'un médicament ? Utilisez-vous plutôt d'autres moyens pour avoir ces renseignements (Internet...) ? Dans quels cas ?
- Comment se passe la dispensation aux services de soins des médicaments thermosensibles ? Comment sont-ils acheminés dans les services ? Y a-t-il une procédure décrivant cette étape ?
- Y a-t-il des médicaments thermosensibles stockés dans les chariots d'urgence ou d'anesthésie ? Comment sont-ils stockés ? Y a-t-il une procédure décrivant leurs conditions de stockage (étiquetage, renouvellement) ?
- Rencontrez-vous des problèmes de maintien de la chaîne du froid dans les services de soins ? Lesquels ? Les pharmaciens réalisent-ils des séances de formation dans les services de soins ? Sur quels sujets ?
- Vous arrive-t-il d'avoir des retours de médicaments thermosensibles des services de soins ? A quelles occasions ? Qu'en faites-vous ? Y a-t-il une procédure décrivant cette étape de retour ?

2.2.23 Rapport d'inspection ciblée et mesures à prendre

Le rapport d'inspection doit inciter à :

- remplacer le matériel vétuste ;
- rédiger les procédures manquantes dans la PUI et dans les services de soins ;
- former le personnel des PUI et des services de soins sur la chaîne du froid ;
- réaliser des auto-évaluations et des audits sur le sujet...

La désignation dans la PUI et les services d'une personne comme responsable de la chaîne du froid, afin qu'elle s'assure de la bonne application par tout le personnel des règles de maintien de la chaîne du froid, comme le conseille le guide de l'IRP des Pays de la Loire, pourrait être une bonne chose.

Par ailleurs, la diffusion d'un tel guide adapté aux PUI, pourrait être utile.

D'autre part, la circulaire DHOS/E 2/E 4 n° 2004-176 du 29 mars 2004 décrit la mise en place d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé. Il pourrait être intéressant d'y intégrer le problème de la chaîne du froid, son maintien conditionnant la qualité des produits thermosensibles administrés et participant de ce fait à l'amélioration de la qualité des soins et à la réduction du risque iatrogène médicamenteux.

CONCLUSION

Il semble que, de manière générale, la chaîne du froid pour les médicaments thermosensibles ne soit pas parfaitement maîtrisée dans les PUI et dans les établissements de santé correspondants.

La moindre défaillance de celle-ci entraîne une perte de qualité du médicament. En vertu du principe de précaution, un médicament mal conservé ne doit pas être utilisé.

Les pharmaciens inspecteurs, compte tenu du nombre d'établissements qu'ils ont à inspecter et du nombre de points à contrôler pour chaque établissement, n'ont pas le temps d'approfondir chacun de ces points lors des inspections de routine.

Pour s'apercevoir des lacunes de la chaîne du froid pour les médicaments dans les établissements de santé, il semble que des inspections ciblées sur le sujet soient nécessaires

Afin de sécuriser davantage le circuit du médicament, le problème de la chaîne du froid des médicaments pourrait être intégré à un programme de gestion des risques d'un établissement de santé.

Sources et bibliographie

(1) « Produits de santé thermosensibles : les dépositaires montent au créneau ». *Le moniteur hospitalier*, juin-juillet 2004, n°167, p. 3.

(2) « Sortie de réserve ». *La lettre de l'UNPF, Union Nationale des Pharmacies de France*, avril-mai 2005, n°127, p.1.

(3) VANDENDRIESSCHE M. « Médicaments thermosensibles. Les points chauds de la chaîne du froid ». *Le quotidien du pharmacien*, lundi 6 juin 2005, n°2319, pp. 13-14.

(4) Lignes directrices sur les études de stabilité :

- Stability testing of new active substances and medicinal products, 3AQ15a

Disponible sur Internet : <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/home.htm>

- Stability testing on active ingredients and finished products : 3AQ16a

Disponible sur Internet : <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/home.htm>

- Stability testing : requirements for new dosage forms : 3AQ17a

Disponible sur Internet : <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/home.htm>

- CPMP/QWP/122/02, rev 1 : Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products

Disponible sur Internet : <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

- CPMP/QWP/609/96/Rev1 : Note for guidance on declaration of storage conditions
: A: in the product information of medicinal products
B : for active substances

Disponible sur Internet : <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

- CPMP/QWP/1529/04 CPMP Guideline on Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances (Adopted for implementation, April 2004)

Disponible sur Internet : <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

(5) Topic Q1D, Step 5 : Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (CPMP/ICH/4104/00 - adopted February 2002)

Disponible sur Internet : <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

(6) Lignes directrices sur la validation des méthodes analytiques :

- Topic Q2B, Step 4 Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology (CPMP/ICH/281/95 - adopted December 96)

Disponible sur Internet : <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

- Topic Q2A, Step 5 Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology (CPMP/ICH/381/95 - adopted Nov. 94)

Disponible sur Internet : <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

(7) CRIM Rennes. « Dates limites d'utilisation des médicaments ». *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance*, novembre-décembre 1998, n°80, p.3.

(8) CRIM Rennes. « Dates limites d'utilisation des médicaments ». *Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance*, novembre-décembre 1998, n°80, p.1.

(9) CESPARM. « La vaccination. 1^{ère} partie : Principes généraux et calendrier vaccinal ». *Fiche technique*, mars 2005, p.4.

(10) ZAMPARUTTI P., *Médicaments : la chaîne du froid dans les pharmacies*. Nantes : DRASS des Pays de la Loire, Inspection Régionale de la Pharmacie, janvier 2004, 4p.

(11) RAYBAUT C., BOUDY V., LAURENCON-COURTEILLE F., TOURNIER V. « Votre stockage froid est-il de qualité ? ». *Le moniteur hospitalier*, juin-juillet 2004, n° 167, pp. 23-36.

(12) REPUBLIQUE FRANCAISE, 2001. - Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

(13) REPUBLIQUE FRANCAISE, 1999. - Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L 595-1 du Code de la santé publique (JO du 1^{er} avril 1999).

Personnes rencontrées :

- Monsieur Patrick ZAMPARUTTI, pharmacien inspecteur à la DRASS de Bretagne ;
- les personnels des 8 établissements et PUI visités.