

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2007

THESE N° ~~370~~

3323 12

LA CHAINE DU FROID DANS LA DISTRIBUTION
PHARMACEUTIQUE :
CONTEXTE, ENJEUX ET MOYENS MIS EN ŒUVRE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenu publiquement

Le Lundi 25 juin 2007 à Limoges

Par

Mr Arnaud FONTAINE

Né le 28 Novembre 1979 à Limoges



JURY

PRESIDENT : Mr le Professeur Jacques BUXERAUD

ASSESEURS : Mme Catherine FAGNERE, Maître de conférence des universités
Mr Francis HANSER, Docteur en pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES

1.9.2006

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX
ASSESEUR : Madame le Professeur Dominique CHULIA
ASSESEUR : Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION- THORE Sandrine	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALÉNIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHÉMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHÉMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M.le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M.le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé Mme le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

Remerciements

A Monsieur le professeur Jacques BUXERAUD,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'en présider ce jury. Sachez que c'est pour moi un grand honneur, tout comme celui de vous avoir côtoyé pendant mes années d'études durant lesquelles votre disponibilité, votre simplicité et vos conseils ont toujours été très profitables.

A Madame Catherine FAGNERE, Maître de Conférence des Universités,

Je vous remercie d'avoir participé à la réalisation de ce travail et d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour vos conseils avisés, depuis la première année jusqu'au Master et sachez que votre amabilité, votre disponibilité et vos compétences sont appréciées et reconnues de tous.

A Monsieur Francis HANSER, Docteur en pharmacie,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour vos conseils, votre soutien, votre disponibilité. Vos qualités humaines, votre professionnalisme me permettent d'évoluer et d'apprendre chaque jour un peu plus dans mon travail.

A mes parents, qui m'ont toujours accompagné, encouragé et soutenu durant les événements de ma vie. Merci de votre présence, de votre compréhension et de votre amour. Merci tout simplement d'être vous...

A mes frères, Pierre-Antoine et Romain, pour les moments de bonheur passés ensemble. Profitez bien de vos si belles années d'études à la faculté de pharmacie, de votre début d'indépendance....et les prochaines thèses seront les vôtres.

A mes grands-parents, pour tout leur amour, leur soutien et leur joie de vivre. Souvent trop loin géographiquement mais toujours très proches dans mon cœur.

A tous mes amis de la faculté : Xav, David, Séb, Jé, Pierre, Benny, Loulou, Arno, Bobo, Nath (s), Dédel, Cécile, Sylvain, Sophie..... pour tous ces merveilleux moments d'amitié et de détente passés ensemble (parfois jusqu'à très tôt le matin). Tous ces fabuleux instants (ou presque) resteront à jamais dans ma mémoire.

A tous les membres de la CORPO, avec qui j'ai vécu des expériences inoubliables et qui ont participé à forger celui que je suis aujourd'hui.

A tout mon bureau de l'ANEPF : Jul, Karim, Nico, Bastien, Geoff, Kevin, Maud, Fanny, Alexia, pour cette année exceptionnelle passée ensemble. Cette expérience restera à jamais au plus profond de moi, elle m'aura permis de rencontrer des gens formidables, de vrais amis, d'acquérir des compétences nouvelles qui me servent tous les jours. Merci à vous tous,.....promis je vous appellerai.

A tous mes « mentors », Séb, Vince, Stouff, Wern's, qui ont toujours été présents pour moi tant sur le plan amical que professionnel. Merci de m'avoir transmis votre expérience, je saurais m'en servir.

A mes anciens colocs : Philoch, Guitou, Georges, pour ces 6 mois formidables dans nos 300 m2. Nos (trop longues) dégustations de bières en tout genre me manquent mais je suis convaincu que nous saurons préserver cette amitié bien au-delà de l'O Brian....

A « la famille » : Pierre-Antoine, Romain, Jean-Bernard, Hélène, Guillaume, qui a repris dignement le flambeau des soirées limougeaudes. Profitez-en.....

A tous les marseillais : Paul, Vaness, Boubit, Djé, Marie, Mathieu, Antoine, Steph et tous les autres pour votre accueil, votre hébergement, votre chaleur humaine. Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble et merci pour tous ceux qui restent à venir.

A toute l'équipe Avignonnaise : Mr Hanser, flo, Wern's, Nath, Josette, Chantal qui nous ont accueilli avec toute leur gentillesse et leur affection. Merci du fond du cœur pour votre accueil.

A la famille Palmieri, pour leur accueil, leur gentillesse. Merci beaucoup et n'ayez crainte : je m'occuperai bien de votre petite fille chérie.

Et Surtout, A Isa :

Merci ma chérie d'être tous les jours à mes côtés, merci pour tout ce que tu es, tout ce que tu représentes et tout ce que tu m'apportes quotidiennement. Ta bonne humeur, ta gentillesse, ta douceur me rendent la vie plus douce. Mon amour, tu es la plus belle chose qui ne me soit jamais arrivée....

Table des matières

<u>Introduction</u>	1
<u>Première partie : La sortie de la réserve hospitalière, un tournant pour la chaîne du froid dans la distribution pharmaceutique.</u>	3
I. Pourquoi réformer la réserve hospitalière	4
1. <u>Les limites juridiques du système</u>	4
a) Un peu d'histoire	4
b) Une situation juridique floue	5
2. <u>Un intérêt humain évident</u>	8
a) Une plus grande proximité géographique	8
b) Recadrer la délivrance	10
3. <u>D'importantes économies attendues</u>	11
a) Rapport 2002 de la Cour des Comptes	11
b) Etude de la CNAMTS en mars 2004	14
II. Comment s'est déroulée la sortie de la réserve hospitalière	17
1. <u>Le décret du 15 juin 2004</u>	17
2. <u>Déroulement de la sortie</u>	18
3. <u>Rythme de sortie</u>	20
<u>Deuxième partie : Des enjeux considérables, des contraintes fortes</u>	21
I. Des enjeux liés aux caractéristiques des produits	23
1. <u>Des enjeux pharmaceutiques</u>	23
a) Affirmer le monopole et le rôle du pharmacien	23
b) La santé publique en question	24
c) Un besoin d'informations et de formations	25
2. <u>Des enjeux économiques</u>	27
a) Des volumes en hausse, des marges en baisse	27
b) Des investissements lourds	29
3. <u>Des enjeux logistiques</u>	31

II. Obligations, contraintes et recommandations	32
1. <u>Un certain nombre d'obligations réglementaires</u>	32
2. <u>Des contraintes organisationnelles</u>	33
a) Répertorier les contraintes	34
b) Eviter les pièges, notamment en amont du répartiteur	35
c) Les moyens existants	35
d) Contrôler	36
3. <u>Les recommandations ordinales</u>	36
a) Un texte cadre	36
b) Des éléments de réponse	38

Troisième partie : Les grossistes répartiteurs, un savoir-faire logistique au service de la chaîne du froid44

I. La chaîne du froid : un enjeu déjà bien intégré	45
1. <u>Une adaptation des installations et du matériel</u>	45
2. <u>Une qualité testée en permanence</u>	47
3. <u>Une surveillance accrue</u>	47
II. Des procédures très strictes	49
1. <u>Les dispositifs et consommables utilisés</u>	49
a) Les dispositifs « froids »	49
b) Les dispositifs de surveillance des températures	51
c) La gestion des consommables	53
2. <u>De la réception à la livraison des produits</u>	55
a) Réception des produits	55
b) Rangement des produits	58
c) Préparation des commandes et livraisons	59
d) Règles concernant les retours de produits	61
e) Incidents techniques : rupture de la chaîne du froid	62
f) Règles d'enregistrement, d'alarme et de contrôle des températures	63
3. <u>Un cas particulier : l'EPO</u>	65

Quatrième partie : La traçabilité des produits, véritable garantie de sécurité sanitaire66

I. Les enjeux de la traçabilité dans le domaine de la santé	67
--	----

II. Vers une traçabilité totale des médicaments	68
1. <u>La traçabilité des médicaments vétérinaires : une réalité</u>	68
2. <u>Objectif 2010 pour les médicaments humains</u>	69
III. La RFID (Radio Frequency IDentification)	71
1. <u>Définition</u>	71
2. <u>Domaines d'application et freins au développement de la RFID</u>	72
3. <u>Une technologie envisageable pour tracer les produits pharmaceutiques ?</u> 73	
IV. La traçabilité des produits froids : des concepts innovants	74
1. <u>Des capteurs de températures</u>	74
2. <u>TRACEO® : le vivant pour tracer le vivant</u>	75
 <u>Conclusion</u>	 77
 <u>Annexes</u>	 79
- Recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid	80
- Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain	88
 <u>Bibliographie</u>	 109

Table des documents

Figure 1 (page 26) : base de renseignement documentaire en ligne

Figure 2 (page 50) : packs dans un congélateur : 24 heures à -18°C

Figure 3 (page 54) : pochettes et bacs utilisés par Alliance Healthcare

Figure 4 (page 56) : thermomètre laser

Figure 5 (page 57) : thermomètre à sonde

Figure 6 (page 59) : principe de rangement des produits dans les dispositifs de stockage

Figure 7 (page 60) : préparation en pochette isotherme

Figure 8 (page 65) : exemple de bacs isothermes spéciaux pour les EPO

Tableau 1 (page 28) : marges dégressives lissées – répartition et officine

Liste des abréviations utilisées

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des produits de Santé

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CERP : Coopérative d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSP : Code de la Santé Publique

EPO : Erythropoïétine

FSPF : Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France

ITT : Intégrateurs temps-températures

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MDL : Marge Dégressive Lissée

OCP : Office Commercial Pharmaceutique

RFID : Radio Frequency IDentification

UNPF : Union Nationale des Pharmacies de France

USPO : Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

Introduction

Les médicaments issus de la réserve hospitalière ainsi que les nouveaux produits qui sortent sur le marché sont de plus en plus fragiles, de plus en plus sensibles aux variations de températures et cette évolution ne peut que se poursuivre. Pour préserver leurs propriétés, des conditions particulières doivent être respectées. La chaîne du froid est donc devenue un enjeu majeur pour ces médicaments et ceux de demain. C'est de ce constat qu'est née l'idée de ce travail qui s'articule autour de quatre axes :

Une première partie, dans laquelle nous reviendrons sur le phénomène qui a entraîné une croissance exponentielle des produits froids dans la distribution pharmaceutique : la sortie de la réserve hospitalière. Pourquoi et comment tout ceci s'est mis en place.

Dans un second temps, nous étudierons les différents enjeux liés aux produits nécessitant une conservation au frigo, mais également les contraintes, obligations ou recommandations se rapportant à ces médicaments.

Ensuite, nous détaillerons la chaîne du froid chez un des acteurs majeurs de la distribution pharmaceutique, le grossiste répartiteur pour qui tout ceci est déjà bien intégré et maîtrisé.

Enfin, comment ne pas associer chaîne du froid et traçabilité. Cette quatrième partie nous permettra de faire le point sur l'existant et de voir les concepts qui seront peut être ceux de demain.

Première partie

**La sortie de la réserve hospitalière, un tournant
pour la chaîne du froid dans la distribution
pharmaceutique.**

I. Pourquoi réformer la réserve hospitalière

1. Les limites juridiques du système

a) Un peu d'histoire

Pour des raisons diverses selon les époques, il n'a jamais été possible de limiter complètement le fonctionnement des pharmacies hospitalières à « l'usage particulier et intérieur » des établissements hospitaliers, selon l'expression consacrée par la déclaration royale du 25 avril 1777.

Cette loi qui sépare à l'époque la pharmacie de l'épicerie, interdit alors aux établissements hospitaliers d'avoir une pharmacie si ce n'est pour leur usage exclusif. Il ressort également que la vente de produits pharmaceutiques devient dès lors interdite à tout religieux. Cependant, à l'époque, certaines sœurs hospitalières le contournent en l'interprétant comme une reconnaissance implicite de leur droit de délivrer des remèdes gratuitement.

La loi dite d'Allarde du 2 mars 1791, supprimant toutes les maîtrises et jurandes et la loi Le Chapelier du 14 juin 1791 abolissant les corporations et proclamant la liberté du commerce et de l'industrie vinrent abroger implicitement la déclaration royale de 1777. La vente de médicaments au public par les pharmacies hospitalières fut donc de nouveau possible. (1)

Dès lors, sous condition d'obtention d'une autorisation préfectorale, les pharmaciens hospitaliers furent de nouveau autorisés à délivrer des médicaments au public. Cette faculté fut confirmée à plusieurs reprises par la Cour de Cassation au cours du XIX^e siècle (arrêts du 17 avril 1848, 31 mai 1862 et du 8 janvier 1891). En avril 1894, le gouvernement obligea les pharmacies hospitalières à avoir à leur tête des praticiens pourvus du diplôme réglementaire, et leur interdit de vendre des médicaments en dehors de l'établissement à l'occasion de la loi sur l'exercice de la pharmacie. Les hôpitaux ne pouvaient alors plus distribuer des médicaments au public que de façon gratuite.

Plus récemment, la loi du 11 septembre 1941, fait de la délivrance de médicaments à des patients non hospitalisés une activité illégale, ce que confirmera la réforme hospitalière de 1970.

b) Une situation juridique floue

Selon une circulaire ministérielle DGS/DH n° 99-343 du 15 juin 1999, la rétrocession se définit comme la dispensation par une pharmacie à usage intérieur de médicaments à des patients non hospitalisés. Comme nous venons de le voir, la vente de médicaments est, en principe, interdite par les établissements de santé aux malades ambulatoires.

Toutefois, la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du Code de la Santé Publique, qui officialise les pharmacies à usage intérieur, a interdit la rétrocession tout en prévoyant la possibilité de déroger à ce principe par décret en

Conseil d'Etat. Cette dérogation, dans l'intérêt de la santé publique, doit établir la liste des médicaments que certains établissements de santé, disposant d'une pharmacie à usage intérieur, sont autorisés à vendre au détail auprès du public (Art. L. 5995-7-1 du CSP).

Les conditions d'utilisation et le prix de cession de ces médicaments sont arrêtés conjointement par le Ministère chargé de l'Economie, de la Santé et des Affaires Sociales (Art. L. 5126-4 du CSP). Cependant, avant la parution du décret de juin 2004, soit 12 ans plus tard, aucune liste n'était encore parue.

Avant la réforme, la rétrocession hospitalière concerne plus d'un médicament hospitalier sur deux (51%). La moitié des rétrocessions concernent les anti-infectieux dont 71% sont rétrocédés, constitués principalement par les antirétroviraux dont 95% sont destinés à des patients ambulatoires. Parmi les classes les plus rétrocédées on retrouve les médicaments dérivés du sang et des organes hématopoïétiques (52%) et les anticancéreux (46%). Pour les autres classes thérapeutiques, 15% sont rétrocédés. (Chiffres concernant l'Île de France).

La spécialité « hospitalière » la plus dispensée en quantité à des patients non hospitalisés est le REFACTO 1000 UI/4 ml. Le COMBIVIR comprimé constitue le plus grand coût à lui seul, soit 18 millions d'euros qui représentent 6,24% de la dépense. Les associations d'antirétroviraux concernent 12,48% de la consommation des patients ambulatoires.

La loi de financement de la Sécurité Sociale de 2002 régularise la rétrocession par l'article 41 de la loi n° 2001-1246 du 21 décembre 2001. L'article mentionne :

« Préalablement à la publication de la liste mentionnée à l'article L. 5126-4 du Code de la Santé Publique, les médicaments vendus au public à la date de la publication de la présente loi et ceux qui viendraient à être vendus sur décision des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé sont pris en charge par l'assurance maladie. » (2)

Par cet article, certains établissements de santé ont donc le droit de vendre au public, les médicaments faisant l'objet d'une rétrocession qui sont alors de fait pris en charge par l'Assurance Maladie, sans avoir à être inscrits sur la liste des spécialités remboursables prévue par l'article L. 162-17 du Code de la Sécurité Sociale.

Les autorités sanitaires ne pouvaient juridiquement pas contraindre un laboratoire à demander qu'un médicament précis soit commercialisé et remboursé en ville. Le développement de l'hospitalisation à domicile croissant au rythme de la diminution des séjours en hôpital et la liste des spécialités classées en réserve hospitalière augmentant, on a logiquement assisté à une croissance importante de l'activité de rétrocession. Face à cette évolution de nombreux procès entre les caisses d'assurance maladie et les établissements de santé ont eu lieu.

Plusieurs litiges opposant les caisses d'Assurance Maladie à des établissements de santé se sont déroulés sur l'activité de rétrocession, notamment

concernant la facturation des médicaments antirétroviraux destinés à des patients atteints du SIDA et traités par multi thérapies.

Bien entendu, l'objet des contentieux porte sur la marge bénéficiaire appliquée par les pharmacies à usage intérieur sur les médicaments prescrits à des patients ambulatoires. Ces produits étant pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie au titre d'Affection de Longue Durée (ALD) avec dispense d'avance des frais.

2. Un intérêt humain évident

a) Une plus grande proximité géographique

Un malade faisant l'objet d'un traitement particulier peut se trouver inquiet face à une telle organisation : les médicaments qui nécessitent un suivi sont source d'anxiété, laquelle se surajoute à l'angoisse de la maladie. Le système de rétrocession oblige de plus le patient à se rendre à l'hôpital, même sans avoir de consultation et donc uniquement pour venir chercher ses médicaments. La nécessité de retourner à l'hôpital peut être une source d'angoisse pour le patient surtout s'il n'est pas habitué à la délivrance hospitalière.

De plus, sur la même ordonnance peuvent figurer à la fois des médicaments disponibles en ville et des produits uniquement dispensés à l'hôpital. Le malade doit

donc se rendre obligatoirement à la pharmacie de l'hôpital ainsi qu'à son officine pour que l'ordonnance soit honorée.

Enfin, de nombreux patients habitent loin d'un hôpital et leurs pathologies généralement sévères rendent parfois leurs déplacements problématiques.

Face aux contraintes posées par la rétrocession hospitalière, la sortie de la réserve hospitalière permet de rendre disponible de nombreux traitements au sein des quelques 22 700 officines du pays. Le réseau de proximité constitué par les officines françaises permet à chaque patient de se procurer la totalité de son traitement près de chez lui, dans un cadre plus familier et moins impressionnant que l'hôpital.

L'officine de ville permet également des horaires généralement plus souples pour les patients que les pharmacies à usage intérieur.

La prise en charge globale du patient permet au pharmacien d'intégrer le conseil ainsi que tous les autres traitements lors de la délivrance.

Cependant, certains patients préfèrent se rendre à l'hôpital pour aller chercher leurs traitements dans un souci de confidentialité. Ceci est particulièrement vrai pour des médicaments demeurant en double dispensation. Il est compréhensible que quelques personnes souhaitent garder une certaine discrétion vis-à-vis de leur entourage. D'autres patients, soucieux d'un certain anonymat n'hésitent pas à choisir une officine différente pour la délivrance de leur traitement.

La délivrance en ville rend la confidentialité plus difficile d'autant que beaucoup d'officines ne disposent pas toujours d'un espace adapté. De plus en plus de pharmacies développent des espaces adaptés à ce type de délivrance.

b) Recadrer la délivrance

Le système de rétrocession hospitalière, même s'il subsiste pour quelques cas spécifiques, doit rester une activité annexe et représenter un volume limité. C'est pourquoi la sortie de la réserve hospitalière est l'occasion pour le législateur de régulariser la distribution du médicament dans un souci de proximité en rétablissant au réseau officinal la délivrance aux patients ambulatoires et en recentrant les pharmacies hospitalières sur l'activité de leur établissement.

Pour le pharmacien hospitalier, la rétrocession s'inscrit comme une surcharge de travail non négligeable pour des médicaments qui nécessitent un suivi et une gestion administrative qui occupent une partie importante de son temps. Cette activité empêche le pharmacien d'être disponible pour l'établissement. Cependant les revenus dégagés par cette activité constituent une ressource complémentaire pour les pharmacies à usage interne.

Au niveau de l'officine de ville, le pharmacien peut maintenant suivre l'ensemble des traitements et ainsi renforcer son rôle dans la délivrance, le conseil et le suivi du patient. Cependant sa participation à la dispensation de nombreux médicaments à statut particulier nécessite d'effectuer des vérifications. Par exemple, selon le Code de la Santé, dans le cas du renouvellement d'une spécialité à

prescription initiale hospitalière, le pharmacien doit s'assurer lors de la présentation de l'ordonnance de renouvellement de la présentation simultanée de l'ordonnance initiale.

Pour l'officinal, il est parfois difficile de vérifier la qualification du prescripteur, en particulier pour les ordonnances issues de l'hôpital. En effet, il n'y a bien souvent qu'un tampon de l'établissement, le nom du prescripteur n'étant pas toujours renseigné.

Enfin, pour les médecins, les modalités de prescription s'avèrent à la fois subtiles et complexes. Bien souvent, ils manquent d'informations sur les conditions de prescription et de délivrance de certains médicaments.

3. D'importantes économies attendues

a) Rapport 2002 de la Cour des Comptes

Selon l'article Loi Organique (L.O.). 132-3 du Code des juridictions financières : « *chaque année, la Cour des Comptes établit un rapport sur l'application des lois de financement de Sécurité Sociale. Ce rapport présente, en outre, une analyse de l'ensemble des comptes des organismes de Sécurité Sociale soumis à son contrôle et fait une synthèse des rapports et avis émis par les organismes de*

contrôle placés sous sa surveillance. Ce rapport est remis au parlement sitôt arrêté par la Cour des Comptes. » (3)

Dans sa deuxième partie, le rapport de la Cour des Comptes de 2002 se consacre à la gestion de la dépense hospitalière. Nous verrons ici la partie concernant les dépenses de médicaments des hôpitaux.

L'examen de la Cour des Comptes s'avère particulièrement critique vis-à-vis des modalités de régulation du médicament à l'hôpital. Cet examen révèle que :

- les ventes de médicaments aux hôpitaux sont en forte augmentation : 3,05 milliards d'euros soit près de 16 % du Chiffre d'Affaires de l'industrie pharmaceutique en France en 2001, contre seulement 12 % dix ans auparavant. « Cette hausse contribue à la progression des dépenses d'Assurance Maladie. Malgré l'attribution aux hôpitaux de crédits fléchés pour les molécules coûteuses, elle crée de fortes tensions sur les budgets hospitaliers. »
- les hôpitaux disposent de peu de moyens d'action pour maîtriser leurs dépenses de médicaments (« procédures d'achats fondées sur la mise en concurrence des laboratoires inadaptées »...)
- la connaissance du marché du médicament hospitalier et l'évaluation médico-économique des médicaments sont insuffisantes.

De plus, le rapport note que plus d'un tiers des médicaments achetés par les hôpitaux font l'objet de rétrocession à des patients non hospitalisés, généralement

pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Deux pratiques concourent à cet état de fait : les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) délivrés uniquement par l'hôpital et la réserve hospitalière.

Concernant la réserve hospitalière, la Cour des Comptes estime que ce mécanisme et son corollaire, la rétrocession, permettent de contourner les règles d'accès au marché des médicaments :

- en théorie, les médicaments classés en « réserve hospitalière » ne peuvent être prescrits et délivrés qu'à l'hôpital.
- En fait, la rétrocession des médicaments de la réserve à des patients non hospitalisés est en croissance rapide ; elle représente aujourd'hui environ 30% des médicaments achetés par l'hôpital ; ce mécanisme permet aux laboratoires de contourner les règles de fixation de prix de leurs spécialités et d'en imposer le coût à l'Assurance Maladie »

La Cour des Comptes a ainsi souligné le développement excessif de la réserve hospitalière qui s'accompagne de la rétrocession par les pharmacies à usage intérieur à des patients ambulatoires de médicaments facturés à l'Assurance Maladie à un prix monopole non réglementé. De plus, la pratique de la rétrocession permet aux établissements hospitaliers de se décharger d'une partie de leurs dépenses de médicaments en les transférant à l'Assurance Maladie.

Ce constat a amené la Cour des Comptes à émettre la recommandation n°52 : « réduire les catégories de médicaments à prescription restreinte, limiter strictement

la réserve hospitalière et le nombre de médicaments concernés ainsi que la rétrocession qui en découle. »

b) Etude de la CNAMTS en mars 2004

Dans ce « point de conjoncture » daté de mars 2004, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) donne des statistiques au sujet de la rétrocession hospitalière.

« Pour l'ensemble des médicaments délivrés (ville et hôpital confondus), la croissance des remboursements effectués durant l'année 2003 a été de +6,4%. Le taux de prise en charge de ces médicaments, qui a encore progressé en 2003, atteint 75,0%. La progression de ce taux de prise en charge apparaît liée tout à la fois à l'augmentation des dépenses relatives aux personnes atteintes d'une affection de longue durée et au dynamisme des médicaments rétrocédés à l'hôpital. Le lien entre ces deux mouvements apparaît manifeste.

En ville, les remboursements de médicaments ont progressé de +4,6%. Le taux moyen de remboursement a légèrement diminué. La hausse continue du taux moyen de prise en charge des médicaments, qui découle de l'arrivée sur le marché de médicaments innovants et bien remboursés, mais coûteux, compense en 2003 la diminution des taux de remboursement, intervenue à compter d'avril 2003, de certains médicaments qui rendaient un service médical jugé faible.

En 2003, le taux moyen de prise en charge est de 73,4 % pour les médicaments délivrés en ville. Ce taux correspond à un taux de base moyen de 60,9 % et à une intervention du régime général au-delà de ce taux de base pour des personnes ou des affections spécifiques, qui aboutit à majorer de 12,5 points en moyenne ses taux de remboursement de base. Cette majoration du taux de remboursement de base, pour l'essentiel concentrée sur les patients bénéficiant d'une prise en charge intégrale au titre d'une affection de longue durée, semble augmenter de façon régulière : 0,5 point par an, que ce soit en raison de l'augmentation du nombre de ces patients ou du niveau de leur consommation, ou encore parce que la part des médicaments consacrés au traitement de ces affectations est elle-même en augmentation. (3)

La rétrocession hospitalière poursuit sa très forte croissance, sur un rythme qui, depuis 2001, atteint +30 % par an. La rétrocession hospitalière connaît ainsi en 2003 un taux d'évolution près de six fois supérieur à celui des autres médicaments. Elle est responsable du tiers ou presque de la croissance générale du médicament en 2003 : elle pèse pour 1,8 point dans la croissance globale de ce poste de dépenses. »

Cette étude démontre que la rétrocession hospitalière poursuit une croissance très forte sur un rythme de 30% annuel depuis 2001 soit une progression de 98.4% entre 2000 et 2003 : la rétrocession a donc doublé en trois ans.

« Ainsi, bien que la rétrocession hospitalière n'occupe encore qu'une place réduite en valeur face à la dépense totale de la pharmacie remboursée (1,3 milliards

d'euros sur 15,4 milliards pour le régime général, soit 8,5%) son taux de croissance près de six fois supérieur à celui des autres médicaments, nous amène à nous interroger sur les transferts de plus en plus importants de dépenses de l'hôpital sur la ville. »

Il est donc légitime que la CNAMTS se préoccupe du fait que la dépense liée aux délivrances de médicaments à l'hôpital soit imputée sur l'enveloppe ville alors que les prix des médicaments sont négociés directement entre chaque hôpital et les laboratoires pharmaceutiques.

Cette pratique non réglementée semble donc, comme le rappelle la Cour des Comptes dans son rapport sur la Sécurité Sociale de 2002, une pratique « abusive » permettant aux hôpitaux de se décharger d'une partie de leurs dépenses.

En sortant de la réserve hospitalière, les spécialités passent d'un système de prix négociés entre le laboratoire et les établissements de santé à un système de prix administrés par les pouvoirs publics.

Pour l'Etat, l'économie envisagée est double :

- la fixation d'un prix fabricant hors taxes administré généralement inférieur au prix que négociaient les établissements
- une marge moyenne de la chaîne de distribution du médicament de 6% et 2% face aux 15% appliqués préalablement par les pharmacies à usage interne.

C'est évidemment là une des motivations premières à réaliser la sortie de la réserve hospitalière d'un maximum de spécialités.

En effet, le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2005 (PLFSS 2005) table sur une économie générée uniquement par la sortie de la réserve hospitalière de 50 millions d'euros pour la seule année 2005.

II. Comment s'est déroulée la sortie de la réserve hospitalière

1. Le décret du 15 juin 2004

Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004, relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par les établissements de santé et modifiant le Code de la Santé Publique et le Code de la Sécurité Sociale a été publié au Journal Officiel du 16 juin 2004.

Ce décret vise deux objectifs principaux : réformer le régime de prescription restreinte et d'autre part organiser la rétrocession en préparant également la sortie de la réserve hospitalière de nombreuses spécialités. Ce décret s'accompagne d'une première liste de 156 médicaments représentant 605 présentations qui ne sont plus réservés à l'usage hospitalier et appelés à être disponibles en ville. La sortie définitive d'une spécialité n'a lieu qu'après inscription de celle-ci sur la liste des

spécialités admises au remboursement après fixation du prix entre le fabricant et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Ce décret vient donc séparer prescription et dispensation des médicaments en les définissant indépendamment en fonction des compétences et des moyens techniques particuliers requis pour la prescription, la dispensation et l'administration d'un traitement donné.

Maintenant la restriction de prescription ne s'accompagne plus nécessairement d'une restriction de dispensation. Un médicament peut être délivré soit par une pharmacie hospitalière soit par une officine de ville voire les deux.

2. Déroulement de la sortie

Les médicaments maintenus en réserve hospitalière ne pourront plus être rétrocédés, c'est-à-dire vendus au public par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé. En effet, le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier (RH) impliquera que leur prescription, leur dispensation et leur administration soient exclusivement effectuées au cours d'une hospitalisation.

La délivrance au public des médicaments non classés en RH sera effectuée exclusivement par les pharmacies de ville, sauf s'ils sont autorisés à être rétrocédés par le biais de leur inscription sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du CSP.

Le déroulement de la sortie est désormais organisé, en effet le passage en ville d'une spécialité de la réserve hospitalière doit préalablement faire l'objet d'une décision concernant son statut vis-à-vis de la prescription restreinte ainsi qu'une inscription avec son prix sur la liste des spécialités admises au remboursement (parution au Journal Officiel). (4)

Un accord doit donc être trouvé entre le fabricant et le Comité Economique des Produits de Santé sur le niveau de prix. La procédure s'effectue donc au cas par cas. Le choix du circuit hospitalier exclusif ou du double circuit résulte donc d'un compromis entre la Direction Générale de la Santé, les pharmaciens hospitaliers et officinaux et les fabricants. La sortie s'effectue donc petit à petit et quatre listes sont régulièrement mises à jour sur le site de l'AFSSAPS :

- les spécialités uniquement disponibles à l'hôpital
- les médicaments qui ne sont plus réservés à l'usage hospitalier : Cette liste de médicaments appelés à être disponibles en ville est aux médicaments de la réserve hospitalière ce que le répertoire est aux génériques
- une liste de spécialités ayant fait l'objet de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables en ville : il s'agit d'une liste d'attente qui peut évoluer pour tenir compte des demandes formulées par les laboratoires
- une liste de ceux ayant fait l'objet d'une demande d'inscription sur la liste de rétrocession

La sortie s'effectue donc produit par produit, après négociations entre les différentes parties concernées. Les enjeux sont importants et certains laboratoires ne souhaitant pas voir leurs spécialités quitter l'hôpital s'engagent dans une épreuve de force. De plus certaines associations de malades s'avèrent réticentes face à la sortie des produits.

3. Rythme de sortie

Malgré la publication de la liste des spécialités appelées à quitter la réserve hospitalière suite au décret du 15 juin 2004, il est difficile de prévoir la date exacte de sortie de chaque spécialité.

Depuis la publication de ce décret, le nombre de produits désormais disponibles en ville n'a cessé d'augmenter. Ainsi, de janvier 2005 à octobre 2006, ce sont près de 140 références qui sont sorties de la réserve hospitalière.

De plus, les journaux officiels du 27 mai 2005 et du 1^{er} juin 2005 ont autorisés la vente en ville des EPO rendant ainsi près de 30 références disponibles en officine.

Ce sont donc à ce jour plus de 230 références qui sont rentrées dans le circuit officinal.

Deuxième partie

Des enjeux considérables,

Des contraintes fortes

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation des médicaments sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité.

Certains médicaments (des solutions injectables, les vaccins...) exigent, pour garantir de leur qualité, le respect de la chaîne du froid c'est-à-dire l'ensemble des moyens nécessaires pour les maintenir dans les limites de température requises, en général entre +2°C et +8°C, durant toute la distribution, de sa fabrication jusqu'à son utilisation en passant par son transport et son stockage.

La majorité des produits innovants qui sont mis sur le marché sont de nature protéique. Leur fragilité peut nécessiter une conservation à température basse et maîtrisée.

Les sorties de la réserve hospitalière ont été un catalyseur dans la prise de conscience des enjeux liés à la chaîne du froid, à tous les niveaux du circuit du médicament. Des enjeux qui cristallisent beaucoup d'interrogations et d'inquiétudes et qui sont directement liés aux spécificités de ces produits : une haute technicité, un coût élevé et une sensibilité accrue aux variations de températures.

I. Des enjeux liés aux caractéristiques des produits

1. Des enjeux pharmaceutiques

a) Affirmer le monopole et le rôle du pharmacien

La dispensation de ces produits d'une haute technicité est, pour le pharmacien d'officine, une occasion formidable de valoriser sa place dans le circuit de distribution des médicaments tel qu'il existe en France : sa proximité avec les patients, la relation de confiance qu'il établit chaque jour avec eux, sa connaissance scientifique sont autant d'atouts que le pharmacien d'officine doit mettre en avant pour consolider son positionnement.

Et d'ailleurs, les pharmaciens se sentent concernés. C'est le constat que dresse Pierre Constantin, pharmacien-inspecteur de santé publique dans la région des Pays de la Loire : « *Après inspection, neuf pharmacies sur dix s'engagent dans une action de mise en conformité, alors qu'il n'existe pas de sentence à un manquement aux textes régissant la question...* » C'est donc bien de leur propre volonté qu'est née la prise de conscience de la nécessité de la traçabilité du froid, attisée par l'évolution des bonnes pratiques qui, elles, n'ont eu de cesse que de s'affiner.

A l'avant-garde de la profession, une partie notable des pharmaciens se mobilise. Ils ont une forte sensibilité à la démarche qualité, « *comme notamment les*

jeunes diplômés », décrit Pierre Constantin, « dont la motivation devrait faire effet boule de neige sur leurs collègues ».

b) La santé publique en question

L'enjeu majeur du respect de la chaîne du froid pour le médicament est tout simplement hors normes puisqu'il s'agit de la santé humaine. C'est la vie de certains patients qui pourrait être mise en danger à cause d'une rupture de cette chaîne. Pour preuve l'exemple de patients diabétiques ayant fait un coma hyperglycémique suite à l'injection d'une insuline inactivée par une congélation accidentelle. Il convient toutefois de préciser que des incidents sanitaires liés à des produits ayant subi un échappement au froid sont exceptionnels.

C'est la responsabilité première des pharmaciens, présents dans l'ensemble des établissements (fabricants, exploitants, grossistes, dépositaires, PUI, officines...), de veiller au respect de la chaîne du froid. L'engagement des directions de ces établissements et la participation du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'établissement doit concourir à la suppression des risques de carence en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

Une rupture de la chaîne peut engager la responsabilité du pharmacien. En effet, le pharmacien responsable sera en première ligne en cas d'incident né d'un effet indésirable d'un médicament. Il lui sera fait grief de ne pas avoir été en mesure de procéder, sur-le-champ, au rappel des médicaments concernés, quelles que soient les conditions de mise à disposition. L'inorganisation est passible de sanctions

administratives mais aussi de lourdes sanctions pénales au titre de la mise en danger d'autrui, applicables aux personnes physiques comme aux personnes morales.

c) Un besoin d'informations et de formations

- *De multiples supports d'informations*

Les laboratoires pharmaceutiques, les répartiteurs, la presse spécialisée sont à l'écoute des pharmaciens, communiquent activement autour de ces produits sensibles et mettent à leur disposition :

- Des messages d'information relatant les modifications de statut et les passages en ville.
- Des fiches scientifiques reprenant l'ensemble des caractéristiques du produit avec notamment : principe actif, indications, posologies, conditions de délivrance, mode de conservation... (5)
- De la documentation afin de mieux communiquer avec les patients et améliorer ainsi le suivi de leur traitement.
- Des interfaces Internet permettant un accès permanent, rapide et illimité à tout type d'informations concernant le produit.

Alliance Santé

Pharmapoint

Nom
NEUPROGEN 30 MG SOLUTION INJECTABLE 5L (III IV) SERINGUE PREREMPLIE 0,6MG/ML I

Effets secondaires - Zoon
1/ PATIENTS ATTEINTS DE CANCER :
DANS LES ETUDES CLINIQUES, LES EFFETS INDÉSIRABLES ATTRIBUABLES A NEUPROGEN ET RENCONTRES LE PLUS FREQUEMMENT LORS DES TRAITEMENTS AUX DOSES RECOMMANDÉES SONT : DOULEURS OSSEUSES, LEGERS A MODERÉES (10

Fabricant
AMGEN

Distributeur
AMGEN

Taux SS
REMBOURSE 100%

Année de commercialisation
2006

Taux de TVA
2,1 %

Mode de conservation
+ 2°C à + 8°C (REFRIGERATEUR).
LA SOLUTION DILUÉE DE NEUPROGEN
DOIT ETRE CONSERVÉE A UNE

Conditions de conservation
A CONSERVER AU REFRIGERATEUR DE +
2°C A + 8°C

Informations diverses - Zoon
SORTIE RESERVE HOSPITALIERE 2006.
MEDICAMENT DUPANT (ARRETE DU 20.03.2006 / DU 22.03.2006 ET AGENCE

Figure 1 : base de renseignement documentaire en ligne.

- Des formations de très haut niveau

Des journées de formation sont proposées par différentes sociétés spécialisées souvent en relation avec les laboratoires ou les répartiteurs. Ces journées permettent d'appréhender les aspects réglementaires, scientifiques et psychologiques mais également d'acquérir une méthodologie d'approche très concrète sur la délivrance de ces médicaments. (6)

Les pharmaciens alternent la théorie avec l'étude de cas concrets, sont mis en situation pour des cas de communication et un document de synthèse leur est remis.

Après un tel stage, les pharmaciens sont en mesure :

- D'informer sur les principales thérapeutiques sorties de la réserve hospitalière
- De mettre en place les procédures essentielles pour une délivrance sécurisée
- D'adapter leur communication afin de favoriser l'observance.

2. Des enjeux économiques

La plupart de ces médicaments, en raison à la fois de leur degré d'innovation et du faible volume de vente qu'ils représentent, sont des produits très coûteux. Ces coûts unitaires élevés ont de nombreuses conséquences pour les acteurs de la chaîne du médicament.

a) Des volumes en hausse, des marges en baisse

Les officines ne stockent que très peu ces produits en raison de leurs très faibles rotations et de l'argent immobilisé qu'ils représenteraient. Leur approvisionnement sur ces produits passe donc par les grossistes répartiteurs qui en assurent de fait les coûts de stockage. De 2004 à 2006 le chiffre d'affaire de ces médicaments a connu une croissance exponentielle pour représenter aujourd'hui

près de 5 % du chiffre d'affaire total de la répartition. Pour une officine standard, cela correspond à 10 voir 15 % de ses achats réalisés chez le grossiste.

Depuis mars 2004, les marges commerciales sur le médicament ont été revues une nouvelle fois à la baisse, le système actuel de marge dégressive lissée comportant trois tranches en fonction du prix fabricant hors taxes (PFHT) :

	tranche du PFHT comprise entre 0 et 22,90 €	tranche du PFHT comprise entre 22,91€ et 150€	tranche du PFHT supérieure à 150€
Marges actuelles du répartiteur	10,30%	6%	2%
Marges actuelles du pharmacien d'officine	26,10%	10%	6%

Tableau 1 : Marges Dégressives Lissées Répartition et Officine

Ces marges s'entendent par rapport au prix fabricant hors taxes et ne tiennent pas compte des remises commerciales.

De nombreuses spécialités innovantes quittant la réserve hospitalière affichent des prix de plusieurs centaines voire de plusieurs milliers d'euros. Ces spécialités voient donc la plus grande part de leur marge commerciale réalisée dans la troisième tranche de la MDL. Cette tranche a d'ailleurs été mise en place en vue de la sortie de la réserve hospitalière.

Pour un produit vendu 1 500 €, la marge commerciale brute du pharmacien d'officine est d'un peu plus de 90 € et celle du répartiteur d'environ 34 €. Le découpage des trois tranches de MDL selon le prix fabricant concerne un nombre de plus en plus important de spécialités y compris celles ne relevant pas de la sortie de la réserve hospitalière. En effet de nombreux autres nouveaux produits, de par leur technicité, sont touchés par ce système.

L'impact économique et financier est de premier ordre pour les officinaux et les répartiteurs. En effet le développement en volume du marché des produits coûteux augmente de fait la part de chiffre d'affaire réalisé dans la troisième tranche de marge commerciale soit 6 % pour l'officine et 2% pour le répartiteur. Les ratios de rentabilité et de marge commerciale moyens diminuent donc au rythme de l'augmentation de ce marché.

Enfin, pour des raisons de sécurité sanitaire évidentes, aucune reprise des produits issus de la chaîne du froid n'est possible. Pour les pharmaciens et les grossistes l'expression « la hantise de l'erreur » prend donc tout son sens au moment de passer ou de préparer une commande. En effet, toute erreur de référence ou de dosage se traduit immédiatement par une perte de marge brute.

b) Des investissements lourds

La question qui suscite le plus d'interrogations dans la profession est celle de l'équipement : peut-on encore prétendre faire de la qualité avec un simple réfrigérateur ménager ? La technicité et le coût des médicaments thermosensibles

demandent aujourd'hui un appareillage bien plus conséquent nécessitant des investissements importants.

Les appareils qui constituent le strict minimum en termes d'équipement ont toutefois un coût qui reste encore un frein pour certains. « *Il faut que les progrès soient compatibles avec l'économie de l'officine* », résume Jean-Luc Audhoui, trésorier du Conseil national de l'Ordre. « *Quid des petites officines qui n'auront pas le nombre de prescriptions suffisantes pour amortir les coûts ?* », interroge de son côté Patrice Devillers, président de l'USPO. Au-delà de leurs performances, « *l'augmentation de la demande devra nécessairement faire baisser les prix* », insiste-t-il. Comme le souligne Danièle Paoli, présidente de la commission exercice professionnel de la FSPF, « *le pharmacien est vu comme un professionnel riche, les prix peuvent s'en ressentir. Il ne faut pas hésiter à faire appel à d'autres branches - comme l'agroalimentaire, qui est clairement en avance sur nous - pour trouver des prix plus compétitifs* ».

Qui prendra en charge le surcoût engendré ? Tous se renvoient la balle. Côté officinal, on n'envisage pas de payer pour démontrer une performance qu'on achète implicitement avec l'appareil. Côté fabricant, on souligne la complexité de l'appareillage, qui ne peut se satisfaire d'une qualification de série mais doit passer par l'évaluation individuelle de chaque machine. Au-delà du surcoût, c'est aussi la justification de cette étape qui laisse la profession perplexe. Demander une précision en température à un dixième de degré semble trop drastique face à des produits devant être conservés entre 2 et 8 °C, soulignent bon nombre des officinaux.

« Rapportées à la durée de stockage des produits à l'officine, les exigences qui nous sont imposées sont trop importantes, alors que le gros du problème se situe en amont de l'officine », remarque Claude Japhet, président de l'UNPF. *« Les pharmaciens sont prêts à s'investir, mais le rythme des évolutions doit être supportable par tous »,* ajoute Danièle Paoli.

Si le nerf de la guerre est assurément économique, la plupart des officinaux sont convaincus de la nécessité du renouvellement de leur parc à moyen terme. Aussi, bon gré mal gré, tous passeront le cap. Mais un autre aspect de ces recommandations pourrait bien en crisper plus d'un : la qualification. C'est-à-dire une phase de tests réalisés par un organisme certifié et permettant de vérifier que l'appareil répond aux performances qui lui sont demandées.

3. Des enjeux logistiques

L'adaptation logistique est la pierre angulaire garantissant un total respect de la chaîne du froid pour des produits d'une sensibilité accrue aux variations de températures. L'ensemble des acteurs de la distribution pharmaceutique doivent tout mettre en œuvre afin qu'à aucun moment les médicaments thermosensibles ne soient exposés à des températures supérieures aux limites imposées (7). Modification des installations, renouvellement des outils de stockage, de livraison, sont obligatoires pour respecter ces conditions de conservation particulières entre +2 et +8 °C.

Afin de mieux comprendre comment les professionnels du médicament s'adaptent pour que le produit arrive au patient avec toutes ses propriétés thérapeutiques préservées, il convient d'étudier quelles sont les contraintes liées à la chaîne du froid, quelles sont les obligations réglementaires en vigueur et quelles recommandations la profession préconise. Tout ceci sera développer dans la partie suivante de ce travail.

II. Obligations, contraintes et recommandations

1. Un certain nombre d'obligations réglementaires

Ces obligations sont appelées les « bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits », elles sont mentionnées à l'article L.5136-1 du Code de la Santé Publique. Nous retiendrons, pour la chaîne du froid, les points suivants :

- Lorsque les produits stockés sont soumis à des conditions particulières de stockage, ces conditions doivent être respectées afin d'éviter tout risque de détérioration par la lumière, l'humidité et la température.
- La température doit être contrôlée et enregistrée périodiquement. Les enregistrements de température doivent être régulièrement examinés.

- Quand des conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage doivent être équipées d'enregistreurs de température et/ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de température requise n'ont pas été respectées ainsi que la durée pendant laquelle ces limites n'ont pas été respectées.
- La régulation de la température doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de température requise.
- Les enregistrements de température doivent être conservés, de préférence, pendant une durée au moins égale à trois ans et en tout état de cause cohérente avec la durée de vie des produits.
- Les chambres froides qui sont destinées au stockage des produits pharmaceutiques doivent être réservées à cet effet; elles ne doivent contenir ni boisson ni nourriture.

2. Des contraintes organisationnelles

Le respect de la chaîne du froid suppose dans un premier temps de bien connaître les contraintes qui l'environnent ainsi que les pièges à éviter (8). Plusieurs moyens existent alors pour maintenir les produits aux températures requises. Une rupture de cette chaîne ne peut être mise en évidence que par le suivi de la température à l'aide d'enregistreurs et d'indicateurs.

a) Répertorier les contraintes

Le volume des produits ainsi que leur taux de rotation sont des facteurs importants. De ces informations peut découler la surface frigorifique nécessaire à avoir et le type de rangement utilisé : une chambre froide fermée par des portes ou une armoire ouverte avec un flux laminaire. Des systèmes de rangement dynamiques (inclinés) sont utilisés pour les produits le plus fréquemment vendus. Certaines agences de répartition possèdent des chambres froides au niveau de leur zone de réception pour garantir le respect de la chaîne dès la livraison des produits.

Il est important de connaître l'impact d'une température négative dans le cas de la tranche +2°C et +8°C, certains produits pouvant être inactivés par congélation. Il faut également connaître le temps durant lequel un produit peut rester dans une zone non réfrigérée sans qu'il y ait rupture de la chaîne du froid.

Il faut déterminer la durée du transport, la totalité du temps passé par le produit en dehors d'une zone de stockage.

Il faut une bonne connaissance de la température extérieure moyenne pendant le transport et être capable de s'adapter à des conditions extrêmes comme une canicule.

b) Eviter les pièges, notamment en amont du répartiteur

Un des pièges classiques est le risque de congélation d'un produit devant être conservé à température positive. Pour des raisons techniques, ce risque est considérablement accru lors du transport. Il est donc important, à ce niveau, de différencier les transports par camions en température dirigée (régulation en chaud et en froid) ou réfrigérés (régulation en froid). Ceci implique une bonne connaissance de ses fournisseurs et de leurs méthodes de travail.

Un autre risque de rupture de la chaîne du froid est l'ouverture malencontreuse d'un colis. Ce risque peut être limité par l'utilisation d'un étiquetage adapté mais dans tout les cas, le réceptionniste doit procéder à un contrôle rigoureux de la marchandise lors de la livraison.

Il est préférable de se mettre d'accord sur la date et l'heure d'arrivée des produits afin d'éviter tout risque de rupture. Une bonne communication entre le fournisseur, le transporteur et le répartiteur est donc primordiale.

c) Les moyens existants

Pour le transport, il faut associer une barrière isolante et une source d'énergie frigorifique ou calorifique. Les répartiteurs utilisent des emballages isothermes associés à des « accumulateurs de froid » dont le rôle est de compléter l'efficacité de l'emballage pour maintenir la température requise le temps nécessaire. Les accumulateurs de froid (sachets, briquettes d'eau, eutectiques) doivent être

préalablement activés par congélation. Il faut donc disposer d'un congélateur et respecter les délais et températures de congélation préconisées avant de pouvoir les utiliser.

d) Contrôler

Des enregistreurs sont utilisés pour le contrôle : ils permettent de suivre l'évolution de la température dans le temps, aux endroits où sont placés les sondes. Les enregistreurs situés dans les zones de stockage (chambre froide, armoire) sont directement reliés à des systèmes d'alarmes qui se déclenchent automatiquement lorsque la température passe en dessous du seuil limite. Les responsables sont immédiatement prévenus. Le relais est alors assuré par des alimentations de secours (en cas de panne électrique) du type groupe électrogène.

3. Les recommandations ordinales

a) Un texte cadre

C'est dans un contexte de prise de conscience individuelle que les « *recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2 et +8 °C* » ont été publiées par l'Ordre des pharmaciens en juin 2006 (9). Un texte commun à tous les maillons de la chaîne pharmaceutique. Ce document propose des orientations qui, dans les prochains

mois, seront déclinées pour chaque métier de la pharmacie en un guide adapté à leurs propres spécificités.

La répartition a déjà beaucoup travaillé sur ce sujet sensible, avec une réelle démarche qualité, aboutissant à la mise en place d'équipements très performants, de procédures et de contrôles très stricts. Tout ceci sera largement détaillé dans la troisième partie de cette thèse.

A l'officine, de telles démarches qualité ne sont pas encore légion mais de plus en plus d'officinaux s'y mettent (10). L'Ordre des pharmaciens recommande de mettre en place des procédures à tous les niveaux de l'activité officinale : la réception de produits thermosensibles doit faire l'objet d'un traitement prioritaire et immédiat, suivant une procédure validée et archivée. Côté dispensation, les recommandations préconisent une délivrance « *dans un emballage individualisé portant une signalétique spécifique "produits froids"* » où date et heure de délivrance sont portées. La délivrance doit être assortie « *de conseils circonstanciés, et éventuellement de la mise à disposition de moyens, pour minimiser l'exposition des produits à des températures inadaptées* ».

Les recommandations sont rigoureuses : le stockage doit avoir lieu dans « des enceintes climatiques à température dirigée et contrôlée, de taille adaptée au volume stocké ». « Des enregistrements, dont la fréquence permet d'assurer que le maintien de la température dans les limites définies est réalisé, sont effectués et archivés afin d'apporter la preuve des conditions de conservation », indique l'Ordre. Enfin, « un système d'alerte [...] est recommandé afin de permettre d'éventuelles opérations de

maintenance au plus tôt, et d'éviter ainsi les pertes de produits. De la même manière, un système, opérationnel et validé, de secours et de dépannage devrait être prévu ».

La gestion des incidents relatifs à la chaîne du froid doit faire l'objet d'une procédure définissant le comportement à adopter et les actions à engager, notamment envers les produits ayant subi une éventuelle « excursion » de température, qui devront être clairement identifiés et isolés en attente de décision.

b) Des éléments de réponse

Toutes ces recommandations soulèvent un certain nombre de questions auxquelles il convient de répondre (11).

- *Un équipement domestique ou professionnel ?*

Les pharmaciens sont de plus en plus nombreux à se tourner vers des solutions spécialisées. Mais « *deux problèmes se posent. Celui, d'une part, du maintien d'une température aux normes dans l'ensemble de l'appareil, le réfrigérateur fonctionne en effet en ventilant du froid, la température n'est donc pas identique en tout point. D'autre part, la constance de la température dans le temps. L'ouverture des portes, des températures extérieures caniculaires, un incident amenant l'arrêt de la réfrigération durant un laps de temps peuvent en effet faire varier la température* », explique Angela Groscolas, directrice pharmaceutique à l'OCP. Exit donc le bon vieux réfrigérateur acheté dans le commerce grand public,

voici l'ère des professionnels qui vous proposent des solutions clés en main adaptées à l'officine.

- *Le froid doit-il être statique ou ventilé ?*

Deux types d'appareils sont commercialisés : les premiers proposent un froid ventilé, les seconds sont dits statiques. « Le froid ventilé est préférable car le brassage de l'air permet une meilleure homogénéité du froid dans l'ensemble du réfrigérateur, évite la condensation et le gel des parties profondes », note Jennifer Maretheu, chef de gamme du catalogue équipement à la CERP.

- *Comment bien choisir son thermomètre ?*

L'ordre recommande de disposer :

- de mesures fréquentes de la température
- d'au moins deux capteurs déplaçables dans n'importe quel point du volume de l'enceinte
- d'une capacité et d'une sécurité d'archivage des mesures permettant à tout moment d'avoir une traçabilité des conditions de conservation

- d'une « précision » des thermomètres leur permettant de prouver la valeur de la température. Une précision inférieure ou égale à 1 °C (certificat d'étalonnage émanant d'un laboratoire accrédité à l'appui) est nécessaire et suffisante

- de la présence d'un système d'alarme *in situ* et à distance

- *Quelle position pour les capteurs ?*

Pour un thermomètre donné, la partie sensible aux variations de température est désignée comme le « capteur » (12). Un même thermomètre peut alors avoir un ou plusieurs capteurs. Un capteur doit être placé au point le plus chaud et un autre au plus froid : si ces points sont conformes, alors l'ensemble du volume de l'enceinte l'est. Au-delà des caractéristiques intrinsèques de ces dispositifs, les aspects économiques, la praticité d'installation et la simplicité d'utilisation sont des critères à prendre en compte. Très peu de sociétés proposent un suivi de température adapté.

- *Enregistrement ou relevé manuel des températures ?*

Le *nec plus ultra* est sans doute l'enregistrement de la température sur votre ordinateur via un transmetteur infrarouge ou l'abonnement à un système de télésurveillance. Ils permettent non seulement d'être alerté immédiatement en cas

d'anomalies des températures, mais aussi de suivre dans le temps le bon fonctionnement du réfrigérateur, en éditant des courbes de températures.

Quand le respect de la chaîne du froid constitue une préoccupation de tous les instants, témoignage :

« Nous ne voulions pas d'une armoire sans un suivi rigoureux, explique Nathalie B., cotitulaire. Nous avons donc fait appel à une société de maintenance extérieure qui nous assure un suivi des températures en continu. » Des sondes à l'intérieur de l'armoire et dans l'officine sont reliées à un système informatique. Les températures sont relevées en continu par la société prestataire de services qui envoie par e-mail chaque semaine la courbe et les chiffres des températures relevées. *« Dès que la température s'élève au-dessus des normes que nous avons définies, ce qui par exemple arrive systématiquement lors d'un oubli de fermeture de la porte, je suis alertée sur mon téléphone portable »,* ajoute Nathalie. Le choix du portable évite une sonnerie intempestive en journée au sein de l'officine et permet de rendre l'alerte efficace même lorsque l'officine est fermée. *« Je suis également appelée sur mon portable une fois par semaine pour vérifier que l'alerte fonctionne correctement. »*

Enfin, une fois par mois, les trois sondes sont reliées à une sonde de référence pour s'assurer de leur justesse. Pour être efficace et rigoureux, le service pour lequel a opté cette pharmacie reste abordable puisque l'abonnement mensuel ne dépasse pas les 100 euros.

- *Clayettes ou tiroirs ?*

Quant au choix de clayettes ou de tiroirs, les premières semblent plus adaptées au stockage de lots tandis que les seconds permettent de ranger plusieurs types de produits sur un même niveau et en facilite la visualisation et la préhension immédiate. « *Les tiroirs des appareils de notre catalogue sont munis de roulettes télescopiques, précise Marie-Christine Roger, chargée des achats des produits d'équipement de l'OCP. Leur intérêt réside dans le fait que l'on peut les tirer entièrement vers l'extérieur et voir d'un seul coup d'oeil tout ce qu'ils contiennent.* »

- *Une porte vitrée ou pleine ?*

Le choix d'une porte vitrée possède quelques atouts : la gestion du stock est facilitée puisque les produits sont visibles sans ouvrir le réfrigérateur. Attention toutefois dans ce cas de tenir compte de la moindre isolation que constitue la vitre, en évitant de placer l'appareil face au rayonnement direct du soleil !

La fermeture semi-automatique des portes est également fortement conseillée. Un rappel, sous forme écrite, positionné sur le réfrigérateur ou à proximité, permet aussi à chacun une rapide vérification de la bonne fermeture de façon systématique. Une fermeture à clef est envisageable. Elle permet en effet de garantir la sécurité et apporte une assurance supplémentaire (à condition toutefois de fermer à clef après chaque ouverture...).

- *Un petit ou un grand format ?*

Côté taille, en matière d'armoire de refroidissement, mieux vaut voir grand. Ne sous-estimez pas le volume de votre stock car l'air doit pouvoir circuler entre les divers produits pour permettre de garder une température constante et suffisamment froide. De même, le dégivrage automatique est vivement conseillé : il évite les oublis et une éventuelle rupture de la chaîne du froid pendant le dégivrage.

Les produits bien à l'abri à l'officine sont toutefois soumis à des conditions de transport très aléatoires, après la délivrance... Une bonne raison de pousser la démarche qualité jusqu'au domicile du patient en lui proposant une pochette isotherme pour le trajet et en lui conseillant d'éviter d'augmenter son temps de transport inconsidérément.

Troisième partie

Les grossistes répartiteurs, un savoir-faire logistique au service de la chaîne du froid

I. La chaîne du froid : un enjeu déjà bien intégré

1. Une adaptation des installations et du matériel

L'évolution des mentalités et des exigences renforce les contraintes en termes de qualité et de sécurité pharmaceutique.

Le respect de l'intégrité de la chaîne du froid, de la réception des produits en provenance des laboratoires, à la livraison dans les officines, en passant par le stockage et la préparation des commandes, est à l'esprit de tous les acteurs de la distribution pharmaceutique et ceci au quotidien. (13)

Depuis plusieurs années, les répartiteurs font évoluer leur logistique, leurs installations et leur matériel autour de la chaîne du froid afin d'accompagner, voire d'anticiper, l'arrivée sur le marché de ces médicaments de plus en plus thermosensibles : « *Nous avons d'abord travaillé sur la production de froid, que ce soit au niveau du stockage des produits ou que ce soit dans la production suffisante des « moteurs froids » (ou eutectiques) qui accompagnent nos livraisons. Cette année, nos améliorations portent sur les contenants* », explique Philippe Godon, pharmacien, directeur d'exploitation Alliance Healthcare. (14)

Les établissements de répartition se sont dotés de surgélateurs pour préparer les packs eutectiques, ainsi que de plusieurs congélateurs. Chambres froides, vitrines ou armoires réfrigérées ont été installées dans les établissements en fonction

de leur taille et de leur volume d'activité. L'arrivée sur le marché de ville des EPO, qui ne supportent aucun écart de température et doivent impérativement être préparés en chambre froide, a nécessité une remise à niveau complète des installations : « *la chambre froide, qui nous servait de réserve, n'était pas adaptée au stockage et à la préparation des EPO. Nous l'avons réaménagée et la réserve sera installée dans une nouvelle chambre froide* » explique Mr Guiraud, responsable d'exploitation de l'établissement Alliance Healthcare de Nice.

Autre exemple, à Déols, la réorganisation de l'établissement Alliance Healthcare a été l'occasion d'une refonte complète des installations du froid. Il existe désormais un secteur à part, avec une chambre froide et deux gondoles réfrigérées (une pour les produits humains, une pour les produits vétérinaires), reliées à un système informatique qui enregistre les températures et alerte directement une société de surveillance en cas d'écart anormal. Sur le quai de livraison ont été installés un surgélateur et une chambre froide.

Pochettes isothermes, bacs spécialement conçus pour garantir un maintien prolongé du froid, bacs spéciaux pour les EPO....les répartiteurs innovent en matière de contenant afin de maîtriser totalement la chaîne du froid en dehors des établissements de préparation. Certains vont même jusqu'à indiquer l'heure de préparation de commande et le temps dont dispose l'équipe officinale pour ranger les produits sans rompre la chaîne du froid.

2. Une qualité testée en permanence

En amont, de nombreux tests ont été menés pour dégager les moyens techniques les mieux adaptés à l'amélioration de la durée de conservation. La pertinence et l'efficacité de nouveaux matériels sont testées sous le contrôle d'organismes spécialisés et certifiés.

Parallèlement à l'acquisition et à la mise en production de nouveaux contenants, des tests sont régulièrement menés dans les bacs et pochettes isothermes pour vérifier que la température se maintient bien dans la fourchette souhaitée. Ces tests s'effectuent au moyen de traceurs (cartes électroniques par exemple) placés dans les contenants et les résultats sont restitués sous forme de courbes à l'aide de micro-ordinateur.

3. Une surveillance accrue

Tous les produits particulièrement sensibles et coûteux sont placés sous haute surveillance. Jusqu'à ces derniers mois, les grossistes répartiteurs avaient fait le choix de ne pas autoriser la télétransmission de ces médicaments. Sous la pression des pharmaciens, ceci est désormais possible dans la plupart des établissements et doit conduire à une vigilance toute particulière de la part du pharmacien et de son grossiste.

« Depuis le passage autorisé en télétransmission, ces produits font l'objet d'une attention particulière quant aux quantités demandées. Pour toute quantité paraissant anormale, il est demandé confirmation à la pharmacie » précise un responsable d'établissement.

Un autre responsable indique que *« les procédures de stockage et de préparation ont été modifiées et garantissent une fiabilité rigoureuse : par exemple, pour éviter les doubles commandes, les commandes EPO sont confirmées par fax »*.

Certaines structures ont mis en place des doubles contrôles sur ces médicaments. Ainsi, dès qu'un produit est préparé, le bac dans lequel il se trouve est de nouveau contrôlé en fin de chaîne afin de garantir que c'est bien le bon produit, au bon dosage, qui va être livré à l'officine. La personne en charge de ce contrôle appose un tampon sur la facture et vérifie également que tout est en ordre afin que la chaîne du froid ne puisse pas être rompue au cours de la livraison. Le bac peut ensuite reprendre son parcours jusqu'au quai de livraison d'où il partira vers une pharmacie.

II. Des procédures très strictes

1. Les dispositifs et consommables utilisés

a) Les dispositifs « froids »

- *Les packs de froid ou eutectiques*

Ces packs contiennent un liquide qui se solidifie à une température constante. Placés dans les dispositifs de transport des produits (pochette isotherme ou bac spécial), ils permettent de maintenir l'ensemble à une température constante entre +2°C et +8°C, évitant ainsi une rupture de la chaîne du froid. (15)

- *Les surgélateurs*

La première étape de la chaîne du froid passe par le surgélateur. Les packs de froid sont placés dans des bacs de livraison, remplis au maximum aux deux tiers. Ils doivent être rangés de façon verticale sans être trop serrés. Les bacs sont alors disposés dans les surgélateurs où ils séjournent durant trois heures.

Les surgélateurs sont préréglés, de manière précise, et les réglages ne doivent pas être modifiés.

- *Les congélateurs*

Les congélateurs doivent être à température dirigée, la température de congélation est de $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ces appareils doivent être dégivrés tous les 6 mois au maximum, et plus rapidement si besoin.

Certains possèdent un thermomètre digital intégré mais pour plus de sécurité un autre thermomètre, gradué liquide à alcool, est placé au centre de l'appareil.

Les eutectiques sont rangés dans des paniers métalliques, la durée de congélation est de 24 heures. Durant tout ce temps, le congélateur est « en quarantaine » afin que ce dernier ne soit nullement ouvert durant cette période.



Figure 2 : packs dans un congélateur : 24 heures à $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$

- *Les dispositifs de stockage*

Il en existe plusieurs :

- Les chambres froides : où sont stockés les réserves ainsi que pour certaines, spécifiques, les EPO. Elles disposent de thermomètres de contrôle.
- Les vitrines réfrigérées : disposés dans le secteur froid, elles possèdent des portes vitrées évitant une ouverture inutile lorsqu'on cherche un produit et permettant également de voir, en permanence, le thermomètre de surveillance.
- Les banques réfrigérées : véritables frigos à ventilation laminaire, permettant à ces dispositifs d'être ouverts lors des périodes de préparation et ainsi de gagner en productivité.

b) Les dispositifs de surveillance des températures

Dans l'ensemble des appareils à froid positif (vitrines, armoires) sont placés deux types d'enregistreurs de températures :

- *Des sondes*

Ces sondes sont reliées à un dispositif électronique de surveillance qui enregistre informatiquement les différentes températures. Ces données seront ensuite analysées, validées et conservées.

Pour des équipements identiques, ces sondes sont placées à des endroits identiques, elles ont une durée de vie maximum de deux à trois ans.

- *Des thermomètres*

Ce sont des thermomètres à alcool, avec graduation.

Ils sont placés au centre des armoires dans le cas où les sondes ne sont pas visibles, à proximité de celles-ci si elles sont visibles.

Quotidiennement, un contrôle de la température indiquée par les thermomètres est à réaliser. Il est préférable que celui-ci soit effectué le matin, avant toute préparation de commande. Un certain nombre de règles doivent être respectées pour ces contrôles :

- Ne pas ouvrir les portes des armoires vitrées
- Les rideaux des banques réfrigérées doivent être ouvert rapidement et fermé aussitôt la vérification faite

- Ne pas toucher les thermomètres lors du contrôle

Les températures relevées sont à rapprocher des enregistrements faits par les sondes. Un écart de 2°C est accepté. Dans le cas où cet écart est plus important, une vérification plus pointue et une analyse de la cause sont obligatoires. Ces contrôles quotidiens doivent être formalisés et reportés sur un registre prévu à cet effet.

Des systèmes de vérification des dispositifs de mesures de la chaîne du froid existent : par exemple, un dispositif de contrôle sans câblage (transmission par radio-fréquence) permet un relevé automatique afin de vérifier la concordance entre les sondes et les thermomètres. Ce système est étalonné annuellement.

c) La gestion des consommables

- *Avant la préparation des commandes*

Une vérification systématique des consommables utilisés doit être faite, en vérifiant :

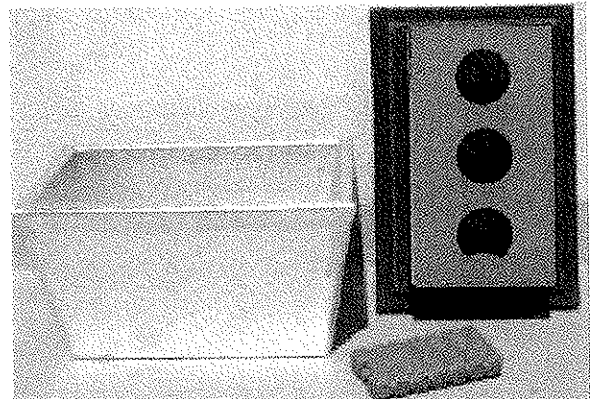
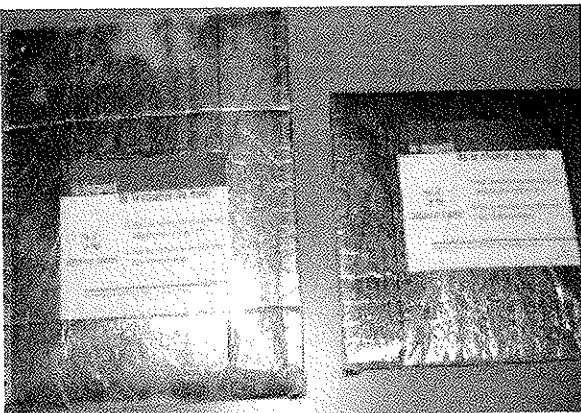
- L'absence d'eau dans les pochettes ou bacs isotherme
- L'intégrité des pochettes ou bacs : absence de trous, fermeture opérationnelle

- La présence de séparateur dans les pochettes c'est-à-dire d'une poche intérieur plastifiée dans laquelle le pack froid est placé
- L'intégrité des packs, notamment l'absence de fissure

- *Lors de la préparation des commandes*

Certains répartiteurs n'utilisent que des pochettes isothermes, d'autres que des bacs, d'autres enfin utilisent les deux systèmes avec un roulement en fonction du moment de préparation :

- Pour les tournées de midi : pochettes ou bacs pour les produits sensibles
- Pour les tournées du soir : bacs isothermes



Figures 3 : pochettes et bacs utilisés par Alliance Healthcare

- *Lors de la livraison et au retour*

Lors de la livraison, les pochettes doivent être disposées dans les bacs, celui-ci sera ensuite cerclé afin de garantir l'inviolabilité.

Lors de la récupération des consommables chez les pharmaciens, le chauffeur doit séparer les packs des pochettes (ou des bacs) et les stocker séparément dans le camion.

Une rotation de quarante huit heures est nécessaire entre deux utilisations d'une même pochette. Cette rotation permet le cycle suivant :

- Jour J : utilisation de la pochette et livraison au client
- Jour J+1 : retour par le livreur et mise dans un espace de séchage
- Jour J+2 : réutilisation de la pochette et livraison au client

2. De la réception à la livraison des produits

a) Réception des produits

Le contrôle de la température des produits lors de leur arrivée dans un établissement de répartition est une étape capitale dans le respect de la chaîne du

froid. Les produits froids doivent être traités et rangés en priorité dès leur réception. Si cela n'est pas possible, ils doivent être stockés immédiatement et provisoirement dans une chambre froide en attendant leur traitement.

Avant tout contrôle, le réceptionnaire doit vérifier le témoin « traceur » pour toutes commandes venant de transporteur spécialisé en froid. Si le traceur n'est pas intact, la chaîne du froid a été rompue lors du transport et un litige doit être réalisé.

Si le transporteur n'est pas spécialisé ou si le témoin est intact, le réceptionnaire procède à un contrôle, la plage d'acceptation étant comprise entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$. La mesure s'effectue avec un thermomètre laser :

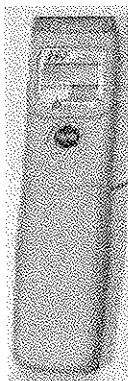


Figure 4 : thermomètre laser

- Si la température est comprise entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$, les produits sont placés immédiatement en chambre froide et sont alors disponibles à la vente.
- Si la température lue est située en dehors de la plage $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$, il faut confirmer la lecture en utilisant un thermomètre à sonde.



Figure 5 : thermomètre à sonde

Le mode opératoire est le suivant : introduire la sonde entre les produits dans le carton, le refermer et attendre le délai nécessaire à la stabilisation de la température pour faire la lecture :

- Si la température lue par la sonde est comprise entre $+2^{\circ}\text{C}$ et $+8^{\circ}\text{C}$, les produits sont placés en chambre froide et disponibles à la vente.
- Si la température lue est supérieure à $+8^{\circ}\text{C}$, les produits sont placés en quarantaine dans une chambre froide avec la mention « Ne pas utiliser ». L'établissement émet un litige et doit prendre contact avec le laboratoire concerné. Celui-ci donne des instructions qui seront confirmées par courrier et qui peuvent être soit le retour des produits au laboratoire, soit la destruction, soit la remise à la vente.

Les températures relevées font l'objet d'un enregistrement dans une base de donnée.

Remarque : ce n'est pas parce que le pack réfrigérant paraît liquide qu'il n'est pas froid et qu'il ne diffuse pas de frigories.

Les locaux de stockage « froid » (dans les zones de stockage classiques, les produits sont à température ambiante) ainsi que les chambres froides et les enceintes climatiques (vitrines, banques réfrigérées) sont équipées de systèmes automatique d'enregistrement de température reliés à un micro-ordinateur.

b) Rangement des produits

Les produits de la chaîne du froid ne doivent pas être accolés aux différentes parois et étagères de leur dispositif de stockage, que ce soit une vitrine ou une banque réfrigérée. Ainsi, un minimum de :

- 5 centimètres sont à respecter entre la paroi du fond et les derniers produits,
- 10 centimètres sont à disposer entre le dernier produit d'une pile et la clayette supérieure,
- 3 centimètres sont nécessaire entre un produit et la paroi (droite ou gauche) du dispositif,
- De plus, il n'est pas toujours autorisé de disposer des produits totalement en bas du dispositif, ceci dépend du fabricant.

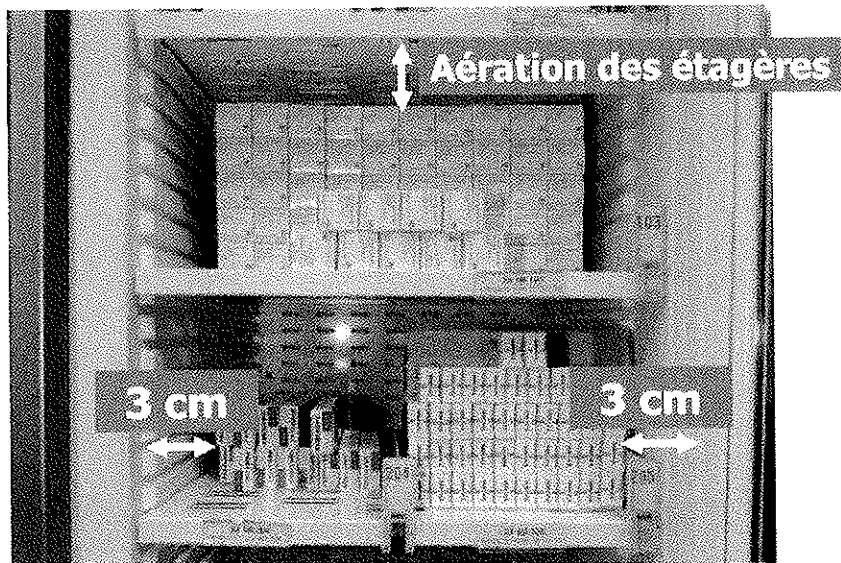


Figure 6 : principe de rangement des produits dans les dispositifs de stockage

c) Préparation des commandes et livraisons

Les produits de la chaîne du froid sont livrés aux officines dans des pochettes ou dans des bacs isothermes, adaptés aux différentes tailles des produits et dans lesquels sont placés les packs de froid congelés à -18°C . Il est évident qu'aucun pack ne doit être laissé à l'air ambiant à partir du moment où il sort du surgélateur.

- *Dans des pochettes isothermes*

Avant le début du run de préparation, un pack est inséré dans la pochette, à l'emplacement prévu c'est-à-dire dans une séparation plastifiée.



Figure 7 : préparation en pochette isotherme

La pochette est ensuite refermée puis déposée à plat dans l'attente de la préparation. Elles peuvent être ainsi préparées entre trente minutes et une heure avant le début effectif de la préparation, sans incidence sur le maintien de la température et la durée de conservation.

Après introduction du (ou des) produit(s) dans la pochette, celle-ci est redéposé dans un bac de livraison. Les pochettes doivent être disposées à plat, étiquette vers le haut pour une meilleure diffusion du froid. En aucun cas elles ne doivent être disposées à la verticale dans les bacs.

Sur le quai de livraison, le bac sera obligatoirement cerclé, en veillant bien à ce que la pochette ne soit pas écrasée, puis partira en direction de l'officine. La température dans les véhicules de livraisons doit respecter les normes de conditions de conservation des produits. Pour les véhicules non climatisés, les chauffeurs veillent à leur aération et à ce que les produits n'y séjournent pas de manière inutile.

- *Dans des bacs isothermes*

Les bacs isothermes sont spécialement conçus pour s'intégrer parfaitement dans des bacs de livraisons classiques. Une fois cette opération terminée, la personne en charge de la préparation place les produits dans le bac.

En fonction des fabricants, les packs de froid sont alors placés soit sur le côté, soit sur un intercalaire qui vient se positionner entre le fond du bac et le couvercle. Le nombre d'eutectiques varie entre 2 et 4 en fonction notamment de la période hivernale ou estivale.

Un couvercle isotherme spécifique recouvre alors le tout. C'est également à ce stade de la préparation que des informations spécifiques sont déposées sur les bacs comme l'heure à laquelle la commande a été préparée, la personne qui s'en est chargée et l'heure jusqu'à laquelle la chaîne du froid est parfaitement garantie.

Sur le quai de livraison, ce bac, recouvert d'un couvercle plastique, sera alors cerclé afin de garantir son inviolabilité. Il partira ensuite vers l'officine ou l'hôpital qui en a fait la demande.

d) Règles concernant les retours de produits

La principale règle est extrêmement simple : aucun retour de produits froids ne peut être accepté, aucun de ces produits ne peut être remis en stock pour sa revente.

Les retours de produits devant respecter la chaîne du froid ne sont acceptés que lorsqu'il y a une erreur commise par le répartiteur. Dans ce cas, et après vérifications, un avoir est effectué. Le produit sera ensuite détruit, destruction attestée par un certificat d'huissier.

e) Incidents techniques : rupture de la chaîne du froid

Lorsqu'un élément de stockage est en panne, le système d'enregistrement automatique déclenche une alarme sonore et le relevé quotidien des températures détecte l'anomalie. Une information est immédiatement faite au responsable du site.

En cas de panne d'électricité (coupure générale ou défaut technique d'un dispositif réfrigéré), l'anomalie est détectée par le système de télésurveillance qui alerte le responsable du site.

Lors de toute éventuelle rupture de la chaîne du froid, un enchaînement d'opérations, réalisées par les responsables de l'établissement, doit se produire :

- Les produits stockés dans le dispositif défectueux sont immédiatement transférés dans un autre dispositif réfrigéré du secteur froid.
- Ces produits sont mis en quarantaine, si et seulement si la température relevée sur le thermomètre de contrôle à alcool indique

plus de 8°C. Sinon, les produits sont répartis dans les autres enceintes et peuvent continuer à être vendus.

- La totalité des codes CIP, les lots concernés, les quantités et les prix sont répertoriés.
- Les courbes de températures, avant et après l'incident, du matériel défectueux sont éditées.
- La direction des affaires pharmaceutiques est prévenue par les responsables du site présent. Des contacts seront ensuite établis avec les différents laboratoires concernés afin de connaître les procédures à appliquer selon les types de produits impliqués.

Afin d'éviter des coûts de pertes potentiellement élevés, les produits chers sont généralement répartis dans différents meubles réfrigérés.

f) Règles d'enregistrement, d'alarme et de contrôle des températures

- Les normes des sondes sont à minimum +2°C et à maximum +8°C.
- Le système d'enregistrement est configuré de manière à ce que les alarmes se déclenchent lorsque :

- La température est inférieure à +2°C pendant plus de 15 minutes
- La température est supérieure à +8°C pendant 45 minutes. Dans cette durée sont compris les cycles automatiques de dégivrage des appareils.
- Les alarmes des dispositifs froids sont obligatoirement sonores. L'alarme du système de gestion du froid doit être reliée à l'alarme générale si cela est techniquement possible.
- Les relevés de températures enregistrés sont stockés sur informatique et doivent être conservés pendant trois ans.
- Une vérification du système informatique d'enregistrement des températures doit être opérée plusieurs fois par jour par une personne habilitée.
- Une analyse et une visualisation des courbes de températures sont obligatoires. Une édition avec des commentaires sont à formaliser en cas de non-conformité des températures, afin d'en expliquer les causes et les opérations effectuées pour éliminer celles-ci. Une validation et un émargement des courbes doivent être faits tous les mois par le pharmacien délégué de l'établissement.

3. Un cas particulier : l'EPO

Les produits tels que les EPO ne doivent absolument pas subir de congélation mais également ne pas rester plus de vingt minutes à une température supérieure à +8°C. Ces particularités nécessitent une vigilance accrue pour ce type de médicament, ainsi, leur stockage et leur préparation doivent se faire directement en chambre froide. (16)

Lors de la préparation d'une commande, pour chaque produit EPO, son numéro de lot et sa date de péremption seront inscrits sur le bon de préparation.

Les EPO sont livrés dans des bacs isothermes spéciaux, uniquement destinés à cet usage et également stockés dans la chambre froide. Les produits sont mis au fond du bac puis un intercalaire vient se placer entre eux et le couvercle. C'est sur cet intercalaire que sont disposés les quatre packs de froid qui assureront une conservation pouvant aller jusqu'à vingt-huit heures. Un couvercle assure une parfaite herméticité. Ce bac est ensuite glissé dans un bac classique de livraison, un couvercle plastique est posé avant le cerclage de l'ensemble et le départ vers l'officine. (17)

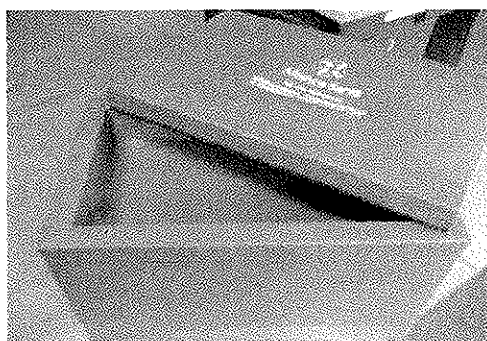


Figure 8 : exemple de bacs isothermes spéciaux pour les EPO.

Quatrième partie

La traçabilité des produits, véritable garantie de sécurité sanitaire

I. Les enjeux de la traçabilité dans le domaine de la santé

Dans l'industrie pharmaceutique, la traçabilité constitue une obligation réglementaire. Celle-ci repose sur un référentiel européen : les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain) et les BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire). Selon ce référentiel, il incombe au fabricant de pouvoir retracer l'historique de fabrication de tout lot de médicaments. Une fois le lot libéré, c'est à l'exploitant, responsable des lots, qu'il incombe de connaître à tout moment la localisation et donc les destinataires de chaque lot (dépositaire, grossiste répartiteur, visiteurs médicaux, officine ou hôpital).

Les objectifs sont multiples :

- Garantir la qualité du produit
- Localiser à tout moment dans des délais respectables un produit
- Suivre le transfert d'un produit
- Identifier le patient à qui un produit a été implanté ou un médicament a été administré
- Protéger les patients et les acteurs de santé
- Déterminer la date limite de péremption d'un produit

- Assurer une traçabilité du produit vers l'amont et vers l'aval
- Permettre le retrait d'un produit en cas de problème

La réglementation est particulièrement forte dans le domaine médical et pour cause, la santé humaine est en jeu. Les établissements de santé subissent une pression croissante de la réglementation touchant à la sécurité des patients. Cette logique prééminente n'est pas le fruit du hasard mais plutôt la conséquence de la tendance mondiale (des pays industrialisés) au tout sécuritaire. Elle concerne tous les domaines et la santé ne fait pas exception.

II. Vers une traçabilité totale des médicaments

1. La traçabilité des médicaments vétérinaires : une réalité

Qu'il s'agisse de médicaments humains ou vétérinaires, le rappel de lots ou produits est pratiqué de longue date, mais de nouvelles obligations de moyens ont été introduites pour le médicament vétérinaire dans le Code de la santé publique par le décret du 20 mars 2003 (publié au journal officiel du 22 mars 2003). Ces dispositions rendaient obligatoire le marquage des médicaments vétérinaires. Les opérateurs concernés (fabricants et distributeurs en gros) disposaient de trois ans pour sa mise en œuvre, soit jusqu'au 22 mars 2006. (18)

Un consensus sur le système de marquage a été obtenu en 2004. C'est le code-barres Data Matrix qui a été choisi : ce code intègre les données relatives à l'identification du produit, sa date de péremption et son numéro de lot. Le système de codification est de type EAN 128, le support des informations est un code-barres deux dimensions. Le premier lot de médicaments vétérinaires dotés de ce système a été mis sur le marché en août 2005.

Alors que cette traçabilité est devenue une obligation légale, les grossistes répartiteurs ont mis en place progressivement des procédures. Toutes les informations concernant ces produits sont stockés dans la base de données des différents établissements. Pour le moment, tous les produits ne sont pas équipés d'un tel code mais les objectifs sont de 48 % au premier semestre 2007, de 82 % au second semestre 2007, ce qui permettrait d'achever le processus en 2009.

2. Objectif 2010 pour les médicaments humains

Nul ne doute aujourd'hui que la mise en œuvre de la traçabilité des médicaments et des dispositifs médicaux constitue un enjeu d'avenir pour l'ensemble de la filière pharmaceutique (de l'industriel à l'officinal en passant par les distributeurs en gros) et pour la santé publique en général. (19)

« Il est devenu essentiel d'établir une traçabilité complète jusqu'au patient. Pour cela, il convient de connaître le lot de chaque médicament délivré mais aussi le chemin parcouru par celui-ci avant de parvenir au patient », souligne Jean-Jacques

des Moutis, président du conseil régional de l'Ordre en Île de France, lors d'une table ronde à Pharmagora.

Pour François Blanot, président du groupe distribution au LEEM, « *la question de la traçabilité va au-delà d'un simple nouveau marquage sur les conditionnements externes. Elle doit être intégrée dans la problématique plus large de la sécurité des circuits de distribution des 3,7 milliards de boîtes distribuées chaque année en France, en prenant en compte notamment la lutte contre le risque de contrefaçons pharmaceutiques (près de 10 % du commerce mondial) ».*

Cette amélioration de la sécurité passe par la nécessité pour le secteur de la distribution de consentir un effort particulier pour mettre en place une traçabilité optimale face à la multiplication actuelle des flux de produits, au développement de la vente directe et à la complexification des circuits.

Le passage de la codification des AMM de 7 à 13 caractères est en marche. Une première étape vient d'être franchie avec la publication par l'Afssaps d'une table de correspondance entre les anciens et les nouveaux numéros. A partir du 1^{er} janvier 2009, toutes les AMM seront délivrés sous un code à treize caractères. Le nouveau marquage intégrera le numéro de lot et la date de péremption. Il figurera sur le conditionnement à la fois sous le forme d'un marquage Data Matrix et en clair, cela à partir de l'année 2008 et sur une période s'étalant jusqu'au 31 décembre 2010. Ce délai d'environ trois ans permettra une montée progressive en puissance de l'ensemble des maillons de la chaîne du médicament.

III. La RFID (Radio Frequency IDentification)

1. Définition

Aujourd'hui la RFID fait partie du vocabulaire commun des professionnels de la traçabilité et de la logistique. Elle semble ouvrir de nouvelles possibilités dans la gestion de la vie des produits. (20)

La RFID est un système d'identification par radio fréquence. Concrètement, il s'agit d'étiquettes électroniques, qui se présentent sous la forme de petites balises métalliques, réagissant aux ondes radio et transmettant ainsi des informations à distance. Les lecteurs et étiquettes RFID fonctionnent à basse fréquence (moins de 100MHz) ou à haute fréquence (plus de 100MHz). Les applications logicielles qui sont associées à ces éléments permettent de suivre, contrôler, répertorier et gérer les produits pendant leur déplacement entre points de production, de stockage, de vente...

Un système RFID est donc composé de plusieurs éléments de base :

- Les étiquettes, qui peuvent être actives (émettent elles-mêmes un signal) ou passives (réagissent en présence d'un lecteur).
- Les données, enregistrées sur l'étiquette
- Les lecteurs
- Une infrastructure informatique qui recueille et exploite les données

La RFID permet donc de reconnaître ou identifier à plus ou moins grande distance et dans un minimum de temps, un objet, un animal ou une personne porteuse d'une étiquette capable d'émettre des données en utilisant des ondes radio. On peut citer par exemple la carte à puce sans contact, les systèmes de télé péage sur les autoroutes, les contrôles d'accès de parking...

2. Domaines d'application et freins au développement de la RFID

De plus en plus de secteurs d'activité s'intéressent à la RFID, une grande partie des enseignes de la distribution dans le monde ont prévu la mise en place de pilote d'étiquetage RFID des palettes et des colis dans leurs centres de distribution. Certains secteurs comme le textile sont très avancés dans cette démarche.

D'après les spécialistes, les produits à forte valeur ajoutée (comme les produits de beauté, de pharmacie...) devraient être les premiers équipés d'une telle technologie.

La RFID ne s'attache pas particulièrement à la chaîne du froid mais elle pourrait permettre un meilleur suivi des produits au cours de leurs transports. Couplée à des systèmes de contrôle des températures elle permettrait de mieux déterminer les ruptures dans la chaîne du froid, les responsabilités des intervenants et peut être même de prévenir automatiquement d'un événement pendant le transport.

Cependant, le frein principal au développement de cette technologie s'avère être le coût qui est encore trop élevé. Le coût moyen des étiquettes devrait néanmoins diminuer grâce à une augmentation des volumes de production.

3. Une technologie envisageable pour tracer les produits pharmaceutiques ?

La RFID est une technologie révolutionnaire, mais aujourd'hui, équipés les produits pharmaceutiques représenterait un coût extrêmement élevé tant au niveau de l'industrie (développement et mise en place des étiquettes intelligentes) que dans la suite de la chaîne de distribution (investissement d'équipements spécifiques, nouvelles organisations...).

La sécurisation du circuit de distribution des médicaments passera prioritairement par la mise en place de la traçabilité avec les codes-barres Data Matrix.

IV. La traçabilité des produits froids : des concepts innovants

Aujourd'hui, avec le renforcement progressif des réglementations dans les domaines de la santé et de l'agroalimentaire, les entreprises sont de plus en plus souvent amenées à adopter des solutions fortement sécurisées afin de maîtriser les risques liés aux ruptures de la chaîne du froid. Qu'il s'agisse de denrées alimentaires ou de produits biologiques, la surveillance des températures est devenue un enjeu majeur pour les entreprises de ces secteurs. L'utilisation de nouvelles technologies, de l'informatique embarquée aux capteurs de températures ultra performants en passant par de nouveaux systèmes d'emballages ou de conditionnements devient inévitable. Les transporteurs semblent bien l'avoir compris, poussés par les exigences des acteurs de la distribution. Mais si les technologies sont là, les investissements sont encore lourds. Verra-t-on un jour un contrôle et une gestion parfaite et uniformisée de la chaîne du froid ? Les consommateurs, les patients l'attendent, mais il reste à démocratiser les solutions et leur coût. (21)

1. Des capteurs de températures

Parmi les technologies les plus efficaces, se trouvent les capteurs intelligents de température ou de sécurité. S'ils transfèrent l'information en temps réel, ils représentent une véritable solution aux problèmes de transport frigorifique. Développé par la société SPYco, le SpyT® est un concentré de technologie de pointe, réunies dans un appareil de quelques centimètres carré. De la taille d'une montre, il enregistre les changements de température et indique chaque limite

dépassée, à la hausse ou à la baisse. Placé sur une denrée périssable, il fournit l'historique de la chaîne du froid, durant le transport et jusqu'au site d'entreposage ou de vente. Le SpyT® fait partie des rares outils disponibles sur le marché capables de dire à la fois s'il y a eu rupture de la chaîne du froid et de quelle intensité elle était. En effet, le SpyT® effectue la mesure et la traçabilité des températures à différents stades de l'évolution d'un produit. Une fois programmé et installé dans une installation frigorifique, chacun peut relever automatiquement la température et ainsi effectuer l'auto-contrôle. L'heure et la date du contrôle sont automatiquement enregistrées dans l'appareil. La lumière clignote au vert quand tout fonctionne. Elle passe à l'orange si les limites critiques approchent et se bloque au rouge lorsque les paramètres programmés ne sont plus respectés. Une tête de lecture permet ensuite le transfert des données sur un ordinateur et, au moyen d'un logiciel, l'analyse et l'archivage des informations. Le SpyT® s'adresse tout particulièrement aux secteurs de la restauration, de l'agroalimentaire, des transports et de la santé puisqu'il concerne la prévention et le contrôle de produits soumis à des risques d'altération physique ou chimique.

2. TRACEO® : le vivant pour tracer le vivant

TRACEO® appartient à la famille des intégrateurs temps-températures (ITT) et mesure l'impact sur le produit de l'accumulation dans le temps des variations de température.

Cette solution repose sur le suivi du développement de micro-organismes alimentaires, qui vont progressivement modifier le milieu sur lequel ils évoluent et provoquer la coloration du témoin TRACEO®. Cette technologie assure une parfaite corrélation entre l'état du témoin et la qualité réelle du produit sur lequel il est apposé. Fruit d'un innovant transfert de technologies, TRACEO® se distingue par sa précision et sa fiabilité. Son caractère paramétrable lui permet de s'adapter en températures et en durées aux produits ciblés. Son film intelligent fait de lui un outil logistique et un moyen de contrôle automatisé de la qualité organoleptique et sanitaire du produit. Sa nature (une étiquette adhésive) et ses dimensions lui permettent d'être intégré facilement.

Conclusion

La chaîne du froid dans la distribution pharmaceutique est un enjeu capital, car au-delà des considérations scientifiques, économiques, c'est de la santé humaine dont il est question. Ceci semble être au cœur des préoccupations des différents acteurs, qui, nous l'avons vu, ont déjà mis ou mettent en place un grand nombre de solutions : nouveaux matériels, procédures, contrôles....

De nos jours, les réglementations se renforcent progressivement, les patients-consommateurs sont de plus en plus exigeants et demandent une transparence totale. La traçabilité des médicaments humains sera une réponse supplémentaire qui, à terme, sera très certainement couplée à une technologie permettant de garantir parfaitement la chaîne du froid et de prévenir d'une rupture éventuelle de celle-ci. En effet, si la chaîne du froid semble parfaitement maîtrisée jusqu'à l'officine, ce n'est plus le cas lorsque le patient franchit la porte de la pharmacie.

Annexes

RECOMMANDATIONS
relatives aux
BONNES PRATIQUES DE GESTION DES PRODUITS DE SANTE
SOUMIS A
LA CHAINE DU FROID
ENTRE 2 ET 8 °C

Groupe de travail de l'Ordre des Pharmaciens

1-Préambule

Le Pharmacien, de la fabrication à la dispensation, à l'hôpital ou en ville, doit mettre en œuvre les moyens permettant de garantir le respect des conditions de conservation des médicaments ou produits de santé qu'il a sous sa responsabilité parmi lesquels figurent les produits thermosensibles.

L'Ordre, dont l'une des missions légales est de *veiller à la compétence des pharmaciens* propose des recommandations de bonnes pratiques visant à garantir le maintien de l'intégrité, de la qualité et de la sécurité des produits soumis à la chaîne du froid de +2°C à +8°C.

Ces recommandations ne font pas obstacle aux textes en vigueur ou à venir, et s'adressent à l'ensemble des acteurs impliqués dans la gestion des produits soumis à la chaîne du froid; et en particulier aux matières premières à usage pharmaceutique, produits intermédiaires, réactifs et dispositifs médicaux pour diagnostics in vitro, médicaments à usage humain ou vétérinaire...

2-Contexte

L'évolution notable des volumes et de la quantité des produits concernés par la chaîne du froid doit conduire à l'adaptation des moyens d'assurance qualité.

La majorité des produits innovants qui sont mis sur le marché sont, pour la plupart de nature protéique. Leur fragilité peut nécessiter une conservation à température basse et maîtrisée.

Par ailleurs, la sortie de la réserve hospitalière d'un nombre croissant de médicaments, élargit la chaîne du circuit de distribution en incluant les grossistes répartiteurs et les pharmaciens d'officine. Une majorité de ces médicaments est soumise à la chaîne du froid.

3-Responsabilités

L'objectif essentiel de ces recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits soumis à la chaîne du froid, est la suppression des risques de carence en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. C'est la responsabilité première des Pharmaciens, responsables dans l'ensemble des établissements (fabricants, exploitants, grossistes, dépositaires, PUI, officines...), d'y veiller. L'engagement des directions de ces établissements et la participation du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'établissement doit concourir à l'atteinte de cet objectif.

4 –Recommandations

L'ensemble des opérations permettant d'assurer la gestion des produits soumis à la chaîne du froid doit s'inscrire dans un système documentaire d'assurance qualité. Il décrira les responsabilités, les procédures à mettre en œuvre et la formation du personnel

4-1 Réception

Chaque réception de produits soumis à la chaîne du froid, quel que soit le niveau où on se situe dans la chaîne de distribution, doit se faire selon une procédure écrite et approuvée, et doit être enregistrée.

Cette procédure doit décrire la nécessité d'un traitement prioritaire et immédiat de ces réceptions et les modalités de prise en charge de ces produits. Le personnel affecté aux tâches de réception doit être spécifiquement formé à cette procédure. Cette formation doit être tracée et archivée.

Les enregistrements à réception doivent comporter au minimum :

- le nom et/ou dénomination du produit inscrit sur le bon de livraison,
- le nom du fournisseur,
- la quantité reçue,
- la date et heure de réception des produits,
- le justificatif que le couple « temps-température » a été maintenu dans les limites prescrites jusqu'à la réception.

Ces enregistrements doivent être archivés selon une procédure définie.

4-2 Stockage

Une fois la réception effectuée, les produits doivent être conservés, stockés dans des enceintes climatiques à température dirigée et contrôlée (chambre froide, réfrigérateur, vitrine réfrigérée...) ; la taille de ces enceintes doit être adaptée au volume stocké.

Ces enceintes doivent être qualifiées afin de démontrer leur capacité à remplir l'usage attendu, dans l'intégralité de leur volume, dans les conditions d'utilisation et de charge. Elles doivent être maintenues dans cet état qualifié.

Les points de mesure, en routine, de la température au sein de l'enceinte sont déterminés sur la base des résultats de la qualification.

De même, des enregistrements, dont la fréquence permet d'assurer que le maintien de la température dans les limites définies est réalisé, sont effectués et archivés afin d'apporter la preuve des conditions de conservation.

Un système d'alerte (tel qu'une alarme reportée par télétransmission vers une personne apte à intervenir...) est recommandé afin de permettre d'éventuelles opérations de maintenance au plus tôt, et d'éviter ainsi les pertes de produits.

De la même manière, un système opérationnel et validé, de secours et de dépannage devrait être prévu.

Dans tous les cas, et selon une procédure écrite et approuvée, toute excursion de température en dehors des limites fixées doit être documentée, en faisant référence aux produits et lots concernés. Une analyse suivant un arbre de décision permettra de définir le devenir des produits en cause ainsi que les actions correctrices et préventives qui devront être mises en œuvre. Ces produits devront être clairement identifiés et isolés en attente de décision.

4-3 Préparation de commande

Les recommandations de ce paragraphe s'adressent aux entreprises assurant la distribution en gros, c'est-à-dire, toutes celles visées aux articles R 5124-2 et R 5142-1 du Code de la Santé Publique.

Dans la mesure du possible, la préparation de commande doit s'effectuer à l'intérieur des chambres froides. Quand cela n'est pas possible, toutes précautions doivent être prises pour limiter au maximum le temps d'exposition des produits à la température ambiante. Ces températures et durées sont documentées.

Les opérations de prélèvement, d'emballage et d'étiquetage doivent se faire selon une procédure écrite, à laquelle les opérateurs auront été formés.

Les colis préparés porteront de manière évidente une étiquette avec une signalétique spécifique des produits froids.

Dans le cas où la préparation de commande se fera en emballages isothermes avec des accumulateurs de froid, ces dispositifs auront fait l'objet d'études de validation pour un produit, un volume et une durée. Les conditions extrêmes pouvant être rencontrées seront définies. Dans le cas des grossistes répartiteurs, et dans le cadre des livraisons (le plus souvent multi produits) vers les officines, les dispositifs retenus devront avoir été approuvés pour les livraisons effectuées.

Une procédure écrite et approuvée décrit les conditions de préparation, de conservation et d'utilisation d'accumulateurs de froid :

- nature et qualité des accumulateurs de froid
- temps de congélation
- température de congélation
- conditions de mise en œuvre (température et délai avant mise en œuvre)

Les colis préparés comportent au minimum l'information de l'heure limite de validité du dispositif, par un moyen approprié, visible et directement exploitable, ainsi que les instructions en cas de dépassement de la durée validée.

4-4 Dispensation

Les recommandations de ce paragraphe s'adressent aux établissements assurant la dispensation au détail des produits, et en particulier aux Pharmacies à Usage Intérieur des établissements de santé (décrites à l'article L5126-1), ainsi qu'aux officines (décrites à l'article L5125-1).

Les livraisons interservices au sein des établissements de santé doivent se faire en emballages isothermes avec des accumulateurs de froid ; les dispositifs devront avoir été approuvés par le pharmacien responsable de la PUI pour les livraisons effectuées.

Pour la dispensation au public à l'officine ou dans le cadre de la rétrocession hospitalière, les produits seront délivrés dans un emballage individualisé portant une signalétique spécifique « produits froids », ainsi que la date et l'heure de remise. Cette dispensation sera assortie de conseils circonstanciés, et éventuellement de la mise à disposition de moyens, pour minimiser l'exposition des produits à des températures inadaptées.

4-5 Expédition

Le moyen et les conditions de transport choisis doivent permettre d'assurer la conservation des conditions de température requises, jusqu'à la livraison au lieu de réception.

Deux types de transport sont utilisés :

- Transport à température dirigée et contrôlée
- Transport à température non maîtrisée, nécessitant l'emploi de dispositifs isothermes validés

Dans tous les cas, un cahier des charges doit être établi avec les transporteurs retenus. Une attention particulière sera portée aux plans de transports, aux éventuelles ruptures de charge, ainsi qu'à la sous-traitance et aux autres produits transportés.

a) Dans le cadre du transport à température dirigée, les véhicules devront être équipés de dispositifs d'enregistrement des températures en fonction du temps, dont une copie pourra être remise à réception. Si tel n'est pas le cas, des dispositifs d'enregistrement indépendants devront accompagner les produits et les données acquises devront être vérifiées par la personne en charge de la réception. Dans l'état actuel de la technologie et dans l'attente d'avancées, ces dispositifs d'enregistrement sont à préférer aux indicateurs qui n'indiquent une excursion qu'au-delà d'une des limites sans apporter d'information sur la durée d'excursion.

Les chauffeurs des entreprises de transport devront avoir reçu une formation spécifique à l'utilisation du système de régulation des températures de leur véhicule et à l'impact des conditions d'utilisation sur le maintien des conditions requises de température (arrêt du groupe froid, ouverture des portes, conditions climatiques extérieures ...).

Les changements de véhicule et les passages à quai devront être évités, et en tout état de cause, documentés, ces documents devant faire partie du dossier constitué à la réception.

Le personnel en charge des opérations d'expédition sera formé spécifiquement à ces activités. Une attention particulière sera portée à la gestion des temps et aux conditions de transfert entre les chambres froides et les véhicules de transport.

b) Dans le cadre de transport à température non maîtrisée, des garanties devront être prises pour s'assurer que les conditions de transport restent dans la fourchette de températures ayant permis la validation des dispositifs isothermes.

5-Références

Code de la Santé Publique
Bonnes Pratiques de Fabrication
Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments à usage humain et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du Code de la Santé Publique
Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments vétérinaires
Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

6- Glossaire

Accumulateur de froid :

L'accumulateur de froid restitue un froid constant par chaleur latente de fusion de la solution ou du gel eutectique. Placé dans le dispositif isotherme, il restitue les frigories qu'il a préalablement accumulées lors de sa préparation.

Action corrective

Action entreprise pour éliminer les causes des non-conformités, d'un défaut ou de tout autre dysfonctionnement indésirable existant, pour empêcher son renouvellement.

Action préventive

Action entreprise pour éliminer ou prévenir les causes d'une non-conformité, d'un défaut et de tout autre dysfonctionnement pour empêcher qu'ils se produisent.

Assurance de la qualité

Partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites.

Bonnes pratiques

Les bonnes pratiques font partie du système d'assurance de la qualité. Elles décrivent les principes concernant le personnel, les locaux, le matériel, les procédés, la documentation. Elles s'appliquent et garantissent les activités de préparation, transformation, conservation, importation, transport ou distribution des produits.

Dispositif isotherme

Ensemble constitué des éléments d'emballage et des eutectiques (accumulateurs de frigories) permettant la conservation de la température dans des limites déterminées pendant une durée précisée.

Enceinte climatique

Tout système ou équipement générant dans un volume défini une température maîtrisée.

Excursion de température

Tout dépassement des limites basse ou haute de température.

Maîtrise de la qualité

Ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour qu'un produit ou un service satisfasse aux exigences de qualité.

Procédure

Document décrivant selon un plan logique, de façon cohérente et détaillée, les opérations à effectuer, les mesures à prendre, les moyens techniques et la documentation à utiliser afin d'assurer de manière reproductible une opération ou une série d'opérations relatives à la production, l'importation, le stockage, la conservation et la distribution.

Qualification

Opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement, utilisé pour la production ou le contrôle, donne les résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné.

Réactif et Dispositif médical pour diagnostic in vitro (DMDIV)

"Produits de santé et équipements, soumis au marquage CE et mis sur le marché pour être utilisés dans les laboratoires de biologie médicale par le biologiste pour aider à établir un diagnostic médical ou pour permettre le suivi des états pathologiques. Des réactifs peuvent être utilisés par les patients eux-mêmes afin d'adapter leur traitement. "

(Art. R 5221-4, 3° du CSP)

Rupture de charge (transport)

Passage d'une marchandise d'un mode de transport à un autre, ou d'un véhicule à un autre.

Validation

Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel, matière première ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.

BULLETIN OFFICIEL

SOLIDARITE - SANTE

Bonnes pratiques
de distribution en gros
des médicaments à usage
humain et des produits mentionnés
à l'article L. 5136-1 du code
de la santé publique

N° 2000/9 bis

**Bonnes pratiques
de distribution en gros
des médicaments à usage humain
et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1
du code de la santé publique**

SOMMAIRE

	Pages
ARRETE DU 30 JUIN 2000	1
INTRODUCTION	3
GLOSSAIRE	5
CHAPITRE Ier. - GESTION DE LA QUALITÉ	9
Assurance de la qualité de la distribution en gros	9
Bonnes pratiques de distribution en gros	10
CHAPITRE II. - PERSONNEL	11
Généralités	11
Champ d'action des pharmaciens	12
Formation	12
Hygiène du personnel	13
CHAPITRE III. - LOCAUX ET MATÉRIEL	15
Principe	15
Locaux	15
Stockage	16
Equipements et matériel	17
Systèmes informatisés	18
CHAPITRE IV. - APPROVISIONNEMENT, RECEPTION ET OPERATIONS DE STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS	19
Approvisionnement	19
<i>Grossistes-répartiteurs</i>	19
<i>Fabricants, importateurs, exploitants, dépositaires, Grossistes- répartiteurs, autres distributeurs en gros</i>	20
Réception, stockage et manutention des produits	20
CHAPITRE V. - PREPARATION ET LIVRAISON DES COMMANDES	21
Principe	21
Prise de commande	21
Préparation des commandes et emballages	21
Livraison	22
CHAPITRE VI. - RETOURS DE PRODUITS NON DÉFECTUEUX, RÉCLAMATIONS, RAPPELS OU RETRAITS, PRODUITS CONTREFAITS, DESTRUCTION	25
Retours de produits non défectueux	25
Réclamations sur la qualité des produits	26
Rappels ou retraits	26
Produits contrefaits	27
Destruction	27
CHAPITRE VII. - DOCUMENTATION	29
Documents rendus obligatoires par la réglementation pharmaceutique	29
Documents liés au fonctionnement interne de l'établissement	29
Nature des documents	29
Rédaction, approbation/diffusion et gestion	30
Archivage	30
CHAPITRE VIII. – AUTO-INSPECTION	31
Principe	31
Modalités	31
Enregistrement	31
Suivi	31

ARRETE DU 30 JUIN 2000
relatif aux bonnes pratiques de distribution en gros des
médicaments à usage humain et des produits mentionnés à
l'article L. 5136-1 du code de la santé publique
NOR : MESPO022172A
(*Journal officiel* du 19 juillet 2000)

La secrétaire d'Etat à la santé et aux handicapés,
Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 5121-5, L. 5136-3 et R. 5115-2,

Arrête :

Article 1^{er}

Les bonnes pratiques de distribution en gros mentionnées aux articles L. 5121-5, L. 5136-3 et R. 5115-2 du code de la santé publique, auxquelles doivent se soumettre les établissements pharmaceutiques mentionnés aux articles L. 5124-2, L. 5124-7 et L. 5124-8, sont décrites en annexe au présent arrêté.

Article 2

Les dispositions du présent arrêté sont applicables six mois après la publication du présent arrêté au *Journal officiel* de la République française.

Article 3

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.
Fait à Paris, le 30 juin 2000.

*La secrétaire d'Etat à la santé
et aux handicapés,*
DOMINIQUE GILLOT

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique se situe à un niveau élevé d'assurance de la qualité. Elle atteint ses objectifs en appliquant les bonnes pratiques de fabrication pour fabriquer des produits pharmaceutiques dont les essais ou expérimentations sont réalisés sous certaines conditions et dont la commercialisation est subordonnée à autorisation. Cette politique garantit que les produits pharmaceutiques mis sur le marché possèdent la qualité requise.

La directive du Conseil des Communautés européennes n° 95/25/CEE du 31 mars 1992 prévoit dans son article 10 que la Commission publie des lignes directrices concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments.

Ces lignes directrices ont été préparées après consultation d'experts du domaine pharmaceutique des différents Etats-membres. Elles ont été publiées au *Journal officiel* des Communautés européennes le 1^{er} mars 1994.

Les articles L. 5121-5 et L. 5136-3 qui ont transposé notamment l'article 10 de la directive précitée prévoient que la distribution en gros des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

C'est en application de ces articles L. 5121-5 et L. 5136-3 que le présent guide, qui a été rédigé en adaptant aux spécificités françaises les dispositions des lignes directrices européennes, fixe les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain y compris ceux destinés à être expérimentés sur l'homme et des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique.

Bien que ces derniers produits ne constituent pas des médicaments au sens de l'article L. 5111-1 du code de la santé publique, leur distribution en gros est soumise aux dispositions du présent guide. Ils ne peuvent en effet être mis sur le marché qu'après autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)

DANS LA SUITE DU PRÉSENT GUIDE, LES TERMES « PRODUITS PHARMACEUTIQUES » SERONT UTILISÉS POUR DÉSIGNER À LA FOIS LES MÉDICAMENTS ET LES PRODUITS MENTIONNÉS A L'ARTICLE L. 936-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE.

Ce guide ne s'applique pas aux médicaments à usage vétérinaire.

Le présent guide est applicable aux établissements pharmaceutiques de distribution en gros de produits pharmaceutiques, aux exploitants chargés des opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, ainsi qu'aux fabricants et importateurs qui réalisent l'opération de distribution pour le compte des exploitants.

Le guide de bonnes pratiques de distribution en gros doit se lire en liaison étroite avec les dispositions du code de la santé publique et en particulier les articles R. 5105 à R. 5115-18. Ces dispositions ne sont rappelées dans le présent guide que lorsque cela apparaît indispensable pour la bonne compréhension du texte.

L'objectif du présent guide est de permettre de garantir la qualité des produits pharmaceutiques jusqu'à leur livraison au destinataire final. Il complète ainsi les dispositions des bonnes pratiques auxquelles sont soumis les établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation et constitue un des éléments de l'assurance de la qualité.

Ce guide rappelle les principes fondamentaux essentiels qui doivent être respectés en matière de distribution en gros des produits pharmaceutiques. Il définit un cadre d'organisation générale de toutes les opérations réalisées par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros.; il fixe également les dispositions relatives à la disponibilité des produits pharmaceutiques, à la sécurité d'approvisionnement à la rapidité des livraisons et aux procédures de rappel.

Aux questions d'ordre général concernant les bonnes pratiques de distribution en gros abordées dans les huit chapitres de ce guide seront ajoutées des lignes directrices particulières apportant des éléments complémentaires dans certains domaines d'activité plus spécifiques tel que par exemple la distribution en gros des gaz à usage médical.

Ces principes ne concernent ni les relations commerciales entre les différents acteurs de la distribution des médicaments ni les aspects concernant la sécurité des travailleurs.

*

* *

GLOSSAIRE

Au sens du présent guide et afin d'en faciliter la lecture, les définitions des différentes catégories de distributeurs en gros figurant à l'article R. 5106 du code de la santé publique ont été reprises dans ce glossaire.

Assurance de la qualité de la distribution en gros

Concept qui recouvre l'ensemble des mesures mises en oeuvre pour s'assurer que les produits pharmaceutiques sont distribués selon les normes permettant de respecter la qualité des produits.

Bonnes pratiques de fabrication

Principes définis par arrêté du ministre chargé de la santé et auxquels doivent se soumettre les établissements de fabrication et d'importation de produits pharmaceutiques. Ils garantissent que ces produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Ces principes sont également applicables aux établissements pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme. Ils garantissent que ces médicaments sont fabriqués et contrôlés selon les exigences prévues dans le dossier de spécification du médicament.

Contrefaçon

Produit copié de façon frauduleuse.

Dépositaire (*)

A la qualité de dépositaire toute entreprise se livrant d'ordre, et pour le compte d'un ou de plusieurs exploitants de produits pharmaceutiques, au stockage de ces produits dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur en gros à l'exportation

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits pharmaceutiques autres que les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme en vue de leur exportation en l'état.

Distributeur en gros à vocation humanitaire

Tout organisme à but non lucratif mentionné à l'article L. 5124-7 du code de la santé publique se livrant à l'acquisition à titre gratuit ou onéreux et au stockage des médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros ou de leur exportation dans les conditions prévues à cet article.

Distributeur en gros de gaz à usage médical (*)

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de gaz à usage médical, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme

Toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs, au stockage de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme dont elle n'est pas propriétaire, fabriqués ou importés par des établissements de fabrication ou d'importation en vue de leur distribution en l'état.

Distributeur en gros de médicaments dérivés du sang

Tout établissement de transfusion sanguine autorisé se livrant à l'achat et au stockage des médicaments dérivés du sang autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Distributeur en gros du service de santé des armées

Tout établissement de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées se, livrant, dans le cadre des attributions du service de santé des armées à la distribution en gros et en l'état des produits pharmaceutiques.

Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments (*)

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage en vue de la vente en gros et en l'état des produits mentionnés à l'article L. 5136-1 du code de la santé publique.

Exploitant

Toute entreprise ou tout organisme se livrant à l'exploitation des produits pharmaceutiques autres que les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme.

Exploitation

Opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant opérations de stockage correspondantes.

Pour les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, les opérations de suivi des dits médicaments et, s'il y a lieu de leur retrait sont effectuées par le fabricant ou l'importateur sous la responsabilité du promoteur.

Fabricant (*)

Toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication des produits pharmaceutiques.

Fabrication

Toutes les opérations concernant l'achat des matières premières, des articles de conditionnement la production, le contrôle de la qualité, la libération des lots, le stockage, des produits pharmaceutiques ainsi que les contrôles correspondants.

Grossiste-répartiteur (*)

Toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage des médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Importateur (*)

Toute entreprise ou tout organisme se livrant en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de produits pharmaceutiques en provenance d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ou d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les produits pharmaceutiques ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975

Investigateur

Personne physique qui dirige et surveille la réalisation d'une recherche biomédicale sur l'être humain.

Libération des lots

Décision par laquelle le fabricant ou l'importateur certifie que le produit pharmaceutique répond aux exigences du dossier de l'autorisation de mise sur le marché ou, pour le médicament destiné à être expérimenté sur l'homme, du dossier de spécification, et que le produit peut donc être distribué.

Lot

Quantité définie d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (art. L. 5111-1 du code de la santé publique).

Plan d'urgence

Procédure qui décrit la mise en oeuvre de tout rappel ou retrait de lot de produits pharmaceutiques.

Procédure

Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à réaliser dans un domaine, en rapport avec la distribution des produits.

Promoteur

Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain.

Produits pharmaceutiques

AU SENS DU PRÉSENT GUIDE, ON ENTEND PAR PRODUITS PHARMACEUTIQUES LES MÉDICAMENTS AINSI QUE LES PRODUITS MENTIONNÉS À L'ARTICLE L. 5136-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE.

Quarantaine

Situation des produits pharmaceutiques isolés physiquement ou informatiquement, dans l'attente d'une décision du fabricant ou de l'importateur, sur leur libération.

Rappel ou retrait

Décision pour retirer du marché un ou plusieurs lots de produits pharmaceutiques et procédure mise en oeuvre pour appliquer cette décision.

Retour

Renvoi d'un produit au fabricant ou le cas échéant à l'exploitant ou au distributeur.

Suivi du produit

Accomplissement d'un ensemble de formalités permettant de retrouver tout produit.

(*) Ces établissements peuvent en outre exporter en dehors du territoire national les produits pharmaceutiques qu'ils vendent, cèdent à titre gratuit, ou distribuent

CHAPITRE Ier

GESTION DE LA QUALITÉ

ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA DISTRIBUTION EN GROS

1.1. En appliquant les bonnes pratiques de distribution en gros, les distributeurs doivent de leur côté préserver la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués, qui doit être maintenue tout au long de la chaîne pharmaceutique.

1.2. Pour atteindre cet objectif, un système d'assurance de la qualité approprié à la distribution en gros des produits pharmaceutiques doit garantir que :

- a) Les responsabilités de la direction de l'entreprise sont définies sans équivoque ;
- b) Les produits distribués sont selon le cas expérimentés ou autorisés conformément à la réglementation en vigueur ;
- c) Les produits distribués possèdent une durée de validité suffisante pour être utilisables selon le cas sur les personnes qui participent aux expérimentations ou par les patients ;
- d) La gestion des stocks est effectuée par l'application de la règle : « premier entré, premier sorti », en tenant compte de la date de péremption. La rotation des stocks doit être assurée et fréquemment contrôlée ; e) Le stockage, la manutention et l'expédition des produits sont réalisés de telle sorte que leur qualité soit préservée pendant la période de validité et que toute contamination ou altération soit évitée ;
- f) Les lieux de stockage sont sûrs et protégés ;
- g) Les conditions de conservation sont respectées à tout moment, y compris au cours du transport ;
- h) Les produits sont délivrés au destinataire dans les délais prévus ;
- i) Toutes ces opérations sont clairement décrites dans des procédures internes connues, respectées et actualisées ;
- j) Un système de suivi permet de retrouver tout produit ;
- k) Une procédure de rappel ou de retrait efficace est établie dans le cadre du plan d'urgence ;
- l) Des auto-inspections sont effectuées afin de contrôler la mise en oeuvre et le respect des bonnes pratiques de distribution en gros.

BONNES PRATIQUES DE DISTRIBUTION EN GROS

1.3. Les bonnes pratiques de distribution en gros des produits pharmaceutiques font partie intégrante de l'assurance de la qualité.

1.4. Leurs principales exigences sont les suivantes :

- a) Disposer des moyens adéquats en personnel, locaux, matériel, équipement et de moyens de transport appropriés ;
- b) Disposer de procédures et instructions claires et sans ambiguïté ;
- c) Dispenser au personnel une formation adaptée ;
- d) Disposer d'un système de documentation facilement accessible, permettant notamment le suivi de la distribution ;
- e) Disposer d'un plan d'urgence pour assurer le rappel ou le retrait des lots ;
- f) Enregistrer et traiter les retours de produits et les réclamations portant sur leur qualité.

CHAPITRE II

PERSONNEL

GENERALITES

- 2.1. La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant reposent sur l'ensemble du personnel.
- 2.2. L'organigramme de l'entreprise et de ses établissements doit être établi. Il doit permettre d'identifier clairement les responsabilités pharmaceutiques.
- 2.3. Les postes clés comprennent notamment les postes de pharmacien responsable et de pharmacien délégué. Il est recommandé que ces postes soient occupés par du personnel travaillant à plein temps.
- 2.4. Les tâches spécifiques des membres du personnel qui occupent des postes à responsabilités doivent être détaillées dans des fiches de fonction écrites.
- 2.5. Les personnes qui occupent des postes à responsabilités doivent être investies de l'autorité nécessaire pour exercer leurs fonctions.
- 2.6. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés qui possèdent des qualifications adéquates.
- 2.7. Il ne doit y avoir ni lacune ni double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de distribution en gros.
- 2.8. Chaque établissement doit disposer d'un personnel qualifié en nombre suffisant pour mener à bien les tâches qui lui incombent.
- 2.9. Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation initiale et continue adaptée aux activités qui leur sont confiées.
- 2.10. Le personnel doit, pour ce qui le concerne, connaître et appliquer les bonnes pratiques de distribution en gros

CHAMP D'ACTION DES PHARMACIENS

- 2.11. Indépendamment des missions du pharmacien responsable définies dans le code de la santé publique, l'activité des pharmaciens, dans le cadre des bonnes pratiques de distribution en gros, peut s'exercer notamment dans les domaines suivants :
- a) L'information et la formation du personnel ;
 - b) La connaissance et la mise en application des bonnes pratiques de distribution en gros ;
 - c) Le respect des règles d'hygiène et de sécurité ;
 - d) Les conditions d'approvisionnement et de stockage des produits ;
 - e) Les modalités de préparation des commandes et d'expédition ;
 - f) La tenue et l'archivage de la documentation ;
 - g) La mise en oeuvre des auto-inspections ;
 - h) Le suivi des produits pharmaceutiques depuis leur approvisionnement jusqu'à leur livraison ;
 - i) La surveillance des ventes de certains médicaments paraissant anormales ;
 - j) La gestion et le suivi de certains médicaments soumis à des réglementations particulières comme les stupéfiants et les médicaments dérivés du sang ;
 - k) La surveillance de la remise en circulation de produits non défectueux ayant fait l'objet de retour.

FORMATION

- 2.12. L'objectif de la formation est d'assurer la qualification du personnel pour les tâches qui lui sont attribuées. Cette formation doit prendre en compte les aspects théoriques et la mise en oeuvre des bonnes pratiques de distribution en gros.
- 2.13. La formation s'applique à toutes les catégories de personnel.
- 2.14. Une attention particulière doit être portée à la formation initiale du personnel nouvellement recruté ou affecté à de nouvelles activités.
- 2.15. La formation doit être assurée de manière continue et son efficacité doit être périodiquement évaluée.
- 2.16. Tous les programmes de formation susceptibles d'influer sur la qualité de la distribution pharmaceutique doivent être approuvés par le pharmacien responsable.

2.17. Le personnel d'encadrement chargé de l'application des bonnes pratiques de distribution en gros s'assure de la formation de ses collaborateurs.

2.18. La participation du personnel aux séances de formation doit être enregistrée.

HYGIENE DU PERSONNEL

2.19. Des programmes détaillés concernant l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé et à l'hygiène du personnel.

2.20. L'interdiction de manger, boire ou fumer dans les zones affectées au stockage ou à la distribution doit être affichée et contrôlée.

CHAPITRE III

LOCAUX ET MATÉRIEL

PRINCIPE

- 3.1. Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à en assurer la sécurité et à convenir au mieux aux opérations à effectuer.
- 3.2. Leur conception, leur plan, leur agencement et leur utilisation doivent tendre à éliminer les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien garantissant la bonne conservation des produits pharmaceutiques.

LOCAUX

3.3. Les locaux de distribution doivent être conçus et agencés pour assurer la sécurité des produits pharmaceutiques entreposés et permettre un entretien garantissant leur bonne conservation.

3.4. Les établissements doivent disposer d'un volume global de locaux affectés au stockage et aux zones de préparation des commandes suffisant pour répondre aux exigences de leur activité.

3.5. Les locaux doivent être équipés pour assurer une protection des produits contre les risques de vols.

3.6. Des mesures doivent être prises pour empêcher l'entrée de personnes non autorisées.

3.7. L'éclairage, la température, le taux d'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter les produits pharmaceutiques entreposés.

3.8. Les locaux doivent être conçus, construits et entretenus soigneusement en vue d'éviter le dépôt de poussières ou de saletés et la présence de parasites et d'animaux nuisibles.

3.9. Les locaux doivent être nettoyés selon des procédures écrites et détaillées.

3.10. Les travaux d'entretien et de réparation ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits.

3.11. Les zones de repos et de restauration, les vestiaires et sanitaires doivent être séparés des zones affectées à la réception, au stockage et à l'expédition. Il en est de même pour les locaux d'entretien.

STOCKAGE

3.12. Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage ordonné des différentes catégories de produits pharmaceutiques : médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, produits disponibles pour la commercialisation, retournés, rappelés, non libérés, à conserver suivant des conditions particulières (température, humidité, ...).

3.13. L'organisation du stockage des produits doit permettre une rotation fondée sur le principe « premier entré - premier sorti », en tenant compte de la date de péremption. Les produits doivent pouvoir être localisés selon une procédure déterminée.

3.14. Chez les dépositaires, les produits non encore libérés doivent être maintenus en quarantaine soit physiquement soit informatiquement jusqu'à leur distribution, après la mise en oeuvre de leur libération dans des conditions établies avec le fabricant ou l'importateur.

3.15. L'aménagement doit assurer une circulation logique et aisée afin d'éviter tout risque de confusion et permettre la rotation des stocks.

3.16. Le stockage à même le sol doit être évité.

3.17. Les produits pharmaceutiques doivent être stockés de telle manière que leur qualité ne puisse être altérée par les autres produits ou articles distribués.

3.18. Lorsque les produits stockés sont soumis à des conditions particulières de stockage, ces conditions doivent être respectées afin d'éviter tout risque de détérioration par la lumière, l'humidité et la température.

3.19. La température doit être contrôlée et enregistrée périodiquement. Les enregistrements de température doivent être régulièrement examinés.

3.20. Quand des conditions de température spécifiques sont exigées, les zones de stockage doivent être équipées d'enregistreurs de température et/ou d'autres dispositifs indiquant le moment où les limites de température requise n'ont pas été respectées ainsi que la durée pendant laquelle ces limites n'ont pas été respectées.

3.21. La régulation de la température doit permettre de maintenir toutes les parties de la zone de stockage dans les limites de température requise.

3.22. Les enregistrements de température doivent être conservés, de préférence, pendant une durée au moins égale à trois ans et en tout état de cause cohérente avec la durée de vie des produits.

3.23. Les chambres froides qui sont destinées au stockage des produits pharmaceutiques doivent être réservées à cet effet; elles ne doivent contenir ni boisson ni nourriture.

3.24. Les zones de réception, de stockage et d'expédition doivent permettre la protection des produits contre les intempéries.

3.25. Les zones de réception et d'expédition doivent être distinctes de la zone de stockage.

3.26. Les médicaments classés comme stupéfiants ou, s'il y a lieu, les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants doivent être conservés et stockés dans des locaux séparés et protégés contre toute intrusion. Ces locaux doivent disposer d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée.

3.27. Les locaux destinés à stocker les médicaments classés comme stupéfiants ou, s'il y a lieu, les médicaments soumis à la réglementation des stupéfiants ne peuvent contenir d'autres produits ou objets à l'exception des documents réglementaires prévus pour leur distribution.

3.28. Dans le cas où il est procédé au stockage ou au tri des produits pharmaceutiques non utilisés et collectés auprès du public, une zone distincte doit être réservée à cet effet.

3.29. Les produits pharmaceutiques impropres à la vente (retournés, rappelés en raison de leur non conformité ou détériorés ...) doivent être isolés dans une zone identifiée afin de garantir, qu'ils ne puissent pas être confondus avec les produits commercialisables et qu'ils ne soient ni vendus ni distribués.

3.30. Les produits dont la date de péremption est dépassée ou trop proche doivent être retirés du stock et isolés; ils ne doivent être ni vendus ni livrés.

EQUIPEMENTS ET MATERIEL

3.31. Le matériel et les équipements de stockage, de manutention, d'emballage et de livraison doivent être conçus, installés et entretenus de manière à présenter toute sécurité pour les personnes et les produits.

3.32. L'entretien des équipements doit faire l'objet de procédures écrites et détaillées.

3.33. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de détérioration ou de contamination pour les produits.

3.34. Les appareils de mesure et les dispositifs de contrôle doivent être étalonnés et vérifiés à intervalles définis, par des méthodes appropriées.

3.35. Les contrôles de ces appareils et dispositifs doivent être enregistrés et les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés de préférence pendant une durée au moins égale à trois ans.

SYSTEMES INFORMATISES

3.36. Tout système informatisé doit être validé et doit intégrer les principes figurant dans ce guide.

3.37. Une description écrite et détaillée du système doit être établie et mise à jour (principes, objectifs, mesures de sécurité, portée ...).

3.38. Les données ne doivent être introduites ou modifiées que par des personnes autorisées.

3.39. Une procédure écrite doit déterminer les conditions d'autorisations d'accès aux systèmes informatisés.

3.40. Toute modification d'un système ou programme informatisé doit être validée et enregistrée.

3.41. Les données stockées doivent être protégées contre toute perte ou altération par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système.

3.42. Les données sauvegardées doivent être stockées dans des emplacements séparés et sûrs.

3.43. Des mesures de remplacement adéquates à mettre en oeuvre en cas de défaillance ou d'arrêt doivent être prévues.

CHAPITRE IV

APPROVISIONNEMENT, RÉCEPTION ET OPÉRATIONS DE STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS

APPROVISIONNEMENT

4.1. Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués s'assurent que les produits qu'ils distribuent satisfont à la réglementation en vigueur, et notamment qu'ils ont obtenu les autorisations ou enregistrements nécessaires.

4.2. De même, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques ne peuvent réceptionner, stocker et distribuer que des produits qui ont été libérés c'est-à-dire des produits pour lesquels le fabricant a certifié qu'ils répondent aux exigences de l'Autorisation de Mise sur le Marché ou du dossier de spécification du médicament destiné à être expérimenté sur l'homme.

4.3. Cependant les dépositaires peuvent stocker des produits pharmaceutiques non libérés sous réserve que la distribution soit effectuée après que le fabricant ou l'importateur ait procédé à leur libération.

4.4. Une procédure écrite doit être établie pour mettre en oeuvre la libération de ces produits chez le dépositaire, approuvée notamment par le pharmacien responsable du fabricant ou de l'importateur et par le pharmacien responsable de l'exploitant.

4.5. Cette procédure doit prévoir un enregistrement des opérations effectuées.

4.6. Tout système permettant de s'assurer de la mise en oeuvre de la libération des lots et de leur distribution doit être validé.

4.7. Le pharmacien responsable doit s'assurer que les fournisseurs situés en France ou sur le territoire d'un Etat membre de la Communauté européenne ou d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen bénéficient de l'autorisation délivrée par l'autorité administrative compétente.

Grossistes-répartiteurs

4.8. Les grossistes-répartiteurs doivent se doter des moyens nécessaires pour remplir les obligations de service public définies à l'article R. 5115-13 du code de la santé publique.

Fabricants, importateurs,, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs, autres distributeurs en gros

4.9. Les stocks doivent être gérés rigoureusement de manière à permettre d'assurer un approvisionnement normal et régulier de l'ensemble des destinataires.

RECEPTION, STOCKAGE ET MANUTENTION DES PRODUITS

4.10. Les opérations pharmaceutiques de réception, de stockage et de manutention doivent suivre des instructions et des procédures écrites.

4.11. Ces opérations ont notamment pour objet de vérifier : a)

La conformité à la commande des produits réceptionnés ; b)

Les dates de péremption ;

c) L'absence de détérioration apparente.

4.12. Les produits soumis à des conditions particulières de stockage doivent être immédiatement identifiés et stockés conformément à des instructions écrites et aux dispositions techniques réglementaires qui leur sont applicables.

4.13. Les informations enregistrées relatives aux transactions d'entrée mentionnées à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, doivent être claires et facilement accessibles.

4.14. Dans le cas de transactions entre fabricants, importateurs et distributeurs en gros, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit permettre de retrouver l'origine des produits pharmaceutiques, par exemple en relevant les numéros de lot.

4.15. En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions d'entrée doit comporter outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, la référence de l'essai, la référence permettant de connaître la formule intégrale et le numéro de lot de fabrication, et toute information nécessaire au suivi de ces médicaments dans le cadre de l'essai.

4.16. Pour les médicaments dérivés du sang, cet enregistrement doit comporter, outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, le numéro du lot et le nombre d'unités.

4.17. Les produits dont la fermeture ou l'emballage a été endommagé ou encore ceux qui peuvent avoir été détériorés doivent être isolés des stocks de produits en circulation et, s'ils ne sont pas détruits immédiatement, doivent être stockés en un endroit clairement identifié, de façon à ce qu'ils ne puissent pas être distribués par erreur ou affecter la qualité d'autres produits.

4.18. Dans tous les cas, les défauts constatés doivent faire l'objet d'un relevé précis et être signalés aux fournisseurs dans les délais leur permettant une action rapide conforme aux nécessités de qualité.

CHAPITRE V

PREPARATION ET LIVRAISON DES COMMANDES

PRINCIPE

5.1. Hormis le cas où les produits pharmaceutiques sont destinés à être exportés en dehors du territoire communautaire, les entreprises possédant des établissements pharmaceutiques ne peuvent distribuer les produits pharmaceutiques qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à pratiquer la distribution en gros, aux personnes habilitées à dispenser ces produits au public, aux praticiens habilités à les utiliser ou aux investigateurs habilités à expérimenter sur l'homme.

5.2. Il est rappelé que la réglementation prévoit des dispositions spécifiques pour les stupéfiants, les médicaments destinés à des essais cliniques et les médicaments dérivés du sang et concernant en particulier la prise de commande, la préparation des quantités demandées, leur livraison et la conservation des informations.

5.3. Les opérations de préparation de commande, d'emballage et de livraison doivent suivre des procédures et des instructions écrites.

PRISE DE COMMANDE

5.4. Des protocoles validés et des moyens techniques adaptés doivent permettre d'identifier le client et de s'assurer que la commande est reçue et enregistrée dans son intégralité.

5.5. Une procédure doit garantir que le destinataire est régulièrement autorisé à être livré en produits pharmaceutiques.

PREPARATION DES COMMANDES ET EMBALLAGE

5.6. Les commandes doivent être préparées et emballées de manière à garantir la qualité des produits. Il conviendra en particulier de veiller à :

- a) Vérifier et maintenir l'intégrité du conditionnement ;
- b) Surveiller les dates de péremption ;
- c) Prévenir toute détérioration et tout détournement ;
- d) Éliminer les effets néfastes de la chaleur, du froid, de la lumière, de l'humidité et tout facteur d'environnement susceptible de nuire à la qualité des produits ;
- e) Protéger les produits soumis à des conditions particulières de conservation par des emballages appropriés et les identifier ;
- f) Respecter les règles particulières spécifiques à certains produits.

LIVRAISON

5.7. Les informations enregistrées relatives aux transactions de sortie mentionnées à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique doivent être claires et facilement accessibles.

5.8. Dans le cas de transactions entre fabricants, importateurs et distributeurs en gros, l'enregistrement relatif aux transactions de sortie doit permettre de retrouver le destinataire, par exemple en relevant les numéros de lots.

5.9. En ce qui concerne les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, l'enregistrement relatif aux transactions de sortie doit comporter, outre les indications figurant à l'article R. 5115-12 du code de la santé publique, la référence de l'essai, la référence permettant de connaître la formule intégrale et le numéro de lot de fabrication, et toute information nécessaire au suivi de ces médicaments dans le cadre de l'essai.

5.10. Pour les médicaments dérivés du sang, les mentions figurant à l'article R. 5144-27 du code de la santé publique doivent être enregistrées, en particulier le numéro de lot et le nombre d'unités.

5.11. Sur leur territoire de répartition, les grossistes-répartiteurs sont tenus à des obligations de service public conformément aux dispositions du code de la santé publique.

5.12. En cas d'urgence, et sans préjudice des dispositions spécifiques applicables aux grossistes-répartiteurs, tout établissement pharmaceutique effectuant la distribution en gros doit pouvoir livrer dans les délais les plus rapides les produits dont il assure régulièrement la fourniture.

5.13. Les produits pharmaceutiques doivent être transportés dans des conditions assurant le maintien de la qualité de telle manière que :

- a) L'identification de l'expéditeur et du destinataire soit conservée ;
- b) L'intégrité du conditionnement des produits soit préservée ;

c) Des précautions adéquates soient prises notamment contre les écoulements, la casse ou le vol (par exemple par le cerclage des caisses) ;

d) Des mesures de protection soient mises en oeuvre contre les conditions excessives de chaleur, de froid, de lumière, d'humidité, etc., et contre les micro-organismes et autres parasites ou animaux nuisibles ;

e) Les délais de livraison prévus par la réglementation soient respectés, notamment en cas d'urgence.

5.14. Des équipements spéciaux appropriés doivent être utilisés pour le transport des produits pharmaceutiques dont le stockage exige des conditions particulières de conservation.

5.15. La livraison des produits pharmaceutiques ne peut avoir lieu que dans les locaux d'établissements ou d'organismes autorisés à recevoir ces produits et placés sous la responsabilité du destinataire.

5.16. Lorsque le transport est effectué par un organisme ou une entreprise autre que le distributeur en gros, le contrat établi doit comporter les obligations mentionnées ci-dessus, relatives au transport et à la livraison.

CHAPITRE VI

RETOURS DE PRODUITS NON DÉFECTUEUX, RÉCLAMATIONS, RAPPELS OU RETRAITS, PRODUITS CONTREFAITS, DESTRUCTION

RETOURS DE PRODUITS NON DEFECTUEUX

- 6.1. Les produits non défectueux qui ont été retournés par le destinataire au distributeur ne doivent pas être redistribués avant qu'une décision de remise en circulation n'ait été prise.
- 6.2. Ces produits ne peuvent être remis en circulation qu'après avoir été examinés par, une personne habilitée qui vérifie notamment que :
- a) Leur emballage d'origine est en bon état et intact ;
 - b) Les conditions dans lesquelles ils ont été stockés et manipulés étaient appropriées (les produits soumis à des conditions particulières de conservation ne peuvent être remis en stock, notamment les produits thermolabiles) ;
 - c) Le délai de péremption est encore suffisant.
- 6.3. Le cas échéant il importe de recueillir l'avis du pharmacien responsable de l'exploitant ou du fabricant ou de l'importateur.
- 6.4. Des procédures écrites doivent être établies pour effectuer le traitement des retours.
- 6.5. Les produits retournés doivent être enregistrés ainsi que les décisions prises sur leur devenir.
- 6.6. Les produits destinés à être expérimentés sur l'homme et retournés alors qu'ils ne sont pas défectueux, soit pour cause de non utilisation soit en cas d'arrêt d'un essai, sont enregistrés et stockés dans une zone réservée à cet effet.
- 6.7. L'expédition pour des destruction des produits destinés à être expérimentés sur l'homme ne peut intervenir sans autorisation du promoteur.

RECLAMATION SUR LA QUALITE DES PRODUITS

- 6.8. En cas de réclamation portant sur la qualité d'un produit pharmaceutique, celle-ci doit être enregistrée et transmise à l'exploitant ou au promoteur de l'essai, si l'objet de la réclamation relève de la responsabilité de l'exploitant ou du promoteur de l'essai.
- 6.9. Un responsable doit être désigné pour traiter toutes ces réclamations et décider des mesures à prendre. Il doit pouvoir disposer des moyens appropriés.
- 6.10. Des procédures écrites décrivant les conditions d'enregistrement de transmission des informations et les actions à prendre pour y remédier doivent être établies.
- 6.11. Toutes les décisions et mesures prises à la suite d'une réclamation doivent être enregistrées et soumises au pharmacien responsable ou délégué.

RAPPELS OU RETRAITS

- 6.12. Le système de rappel des produits pharmaceutiques organisé et placé sous la responsabilité de l'exploitant, doit permettre de retirer rapidement et efficacement du marché tout produit défectueux ou suspecté de l'être.
- 6.13. Les distributeurs en gros en France ou à l'exportation doivent contribuer au bon déroulement des opérations, tant pour l'information des clients que pour le retour des produits.
- 6.14. Pour assurer l'efficacité des rappels, le système d'enregistrement des livraisons doit permettre de rechercher et de contacter immédiatement tous les destinataires potentiels d'un produit. Dans tous les cas, les distributeurs doivent informer tous leurs clients, en France et à l'étranger.
- 6.15. Une personne responsable doit être désignée par le pharmacien responsable ou délégué pour la coordination des rappels.
- 6.16. Toute décision de rappel doit pouvoir être exécutée rapidement et à tout moment.
- 6.17. Des procédures doivent être établies pour effectuer un rappel.
- 6.18. Toute opération de rappel doit être enregistrée au moment de son exécution.
- 6.19. Les produits, qui font l'objet d'un rappel, doivent être retirés immédiatement des stocks des produits pharmaceutiques destinés à être livrés.
- 6.20. Les produits retournés par les clients, lors d'un rappel, en raison d'une non conformité doivent être stockés séparément dans une zone sûre et identifiée, jusqu'à ce qu'une décision soit prise et appliquée en ce qui concerne leur devenir.

PRODUITS CONTREFAITS

6.21. Les produits contrefaits repérés dans les réseaux de distribution doivent être conservés séparément des autres produits pharmaceutiques pour éviter toute confusion.

6.22. Toute réception de produits contrefaits repérés doit être enregistrée au moment de son exécution.

6.23. Ces produits doivent être identifiés par une mention indiquant clairement qu'ils ne doivent pas être vendus.

6.24. Les autorités compétentes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché relative au produit original ou l'exploitant doivent être informés sans délai.

DESTRUCTION

6.25. Les produits inutilisables doivent être détruits dans le respect de la réglementation pharmaceutique et de celle relative à la protection de l'environnement.

6.26. La désignation des produits détruits ainsi que les opérations de destruction doivent faire l'objet d'un enregistrement.

CHAPITRE VII

DOCUMENTATION

DOCUMENTS RENDUS OBLIGATOIRES PAR LA REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE

7.1. Il s'agit notamment des documents suivants :

- registres et documents obligatoires liés à la surveillance des produits soumis à une réglementation particulière;
- déclarations annuelles aux administrations compétentes (déclaration du personnel pharmaceutique, état récapitulatif des médicaments psychotropes, état des mouvements des médicaments stupéfiants) ;
- états annuels des établissements;
- bons d'achat et de cession des stupéfiants (carnets à souches) ;
- enregistrements des opérations relatives aux transactions.

7.2. Ils doivent être validés, selon le cas, par le pharmacien responsable de l'entreprise ou par le pharmacien délégué de l'établissement.

7.3. Ces documents doivent pouvoir être mis à la disposition des autorités compétentes pendant toute leur durée légale de détention.

DOCUMENTS LIES AU FONCTIONNEMENT INTERNE DE L'ETABLISSEMENT

7.4. Toute documentation doit être présentée sur demande aux autorités compétentes.

Nature des documents

7.5. Il s'agit des procédures, instructions écrites, enregistrements... qui concernent toutes les opérations réalisées dans l'établissement susceptibles d'avoir un effet sur la qualité des produits ou les activités de distribution.

7.6. Ces documents font partie intégrante du système d'assurance de la qualité. Ils permettent de supprimer tout risque d'oubli, de confusion ou d'erreur lié à la communication orale.

7.7. Des procédures écrites doivent être établies notamment pour :

- a) La gestion du personnel, y compris la formation ;
- b) Les délégations de responsabilité pharmaceutique ;
- c) L'accès aux locaux et leur protection ;
- d) L'entretien et le nettoyage des locaux et du matériel ;
- e) L'étalonnage des appareils ;
- f) L'approvisionnement et la réception des produits ;
- g) Les opérations de stockage et la sécurité des produits ;
- h) La mise en oeuvre de la libération des produits placés en quarantaine ;
- i) La préparation des commandes et emballages ainsi que la livraison ;
- j) Le suivi des produits soumis à une réglementation particulière ;
- k) Le traitement des retours, des réclamations et des rappels ou retraits de produits pharmaceutiques ;
- l) La réalisation des auto-inspections ;
- m) Les validations.

Rédaction, approbation/diffusion et gestion

7.8. Le titre, la nature et l'objet des documents doivent être clairement indiqués afin qu'ils soient aisément lisibles et compréhensibles.

7.9. Les documents doivent être :

- a) Soigneusement conçus, préparés, revus, diffusés et tenus à jour ;
- b) Approuvés, signés et datés par la personne autorisée ;
- c) Créés, modifiés, annulés, diffusés, classés et archivés selon une procédure appropriée ;
- d) Référencés selon une procédure de gestion qui garantit en outre que seuls les documents en vigueur sont utilisés et que les documents périmés sont retirés du circuit ;
- e) Présentés et paginés de manière à permettre de distinguer les originaux de leurs copies ;
- f) Aisément accessibles aux personnes concernées.

7.10. Tout système informatisé utilisé pour gérer ces documents doit se conformer aux prescriptions du chapitre III de ce guide.

Archivage

7.11. A l'exception des documents rendus obligatoires par la réglementation pharmaceutique, les documents liés au fonctionnement interne de l'établissement (procédures, instructions écrites, enregistrements autres que ceux des opérations relatives aux transactions) doivent être conservés de préférence pendant trois ans.

CHAPITRE VIII

AUTO-INSPECTION

PRINCIPE

8.1. L'auto-inspection a pour but de déterminer la conformité ou la non-conformité aux présentes bonnes pratiques et de proposer éventuellement les mesures correctives nécessaires.

MODALITES

8.2. Le champ de l'auto-inspection doit s'étendre à l'ensemble du système qualité mis en place par l'entreprise, pour satisfaire aux bonnes pratiques de distribution en gros.

8.3. Les auto-inspections doivent être effectuées à intervalles réguliers, selon un programme préétabli et éventuellement à la demande.

8.4. Elles doivent être conduites selon des procédures écrites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes désignées à cet effet.

ENREGISTREMENT

8.5. Chaque auto-inspection doit faire l'objet d'un compte rendu, reprenant les observations effectuées et proposant, s'il y a lieu, des mesures correctives.

8.6. Ce compte rendu doit être adressé au pharmacien responsable de l'entreprise et au pharmacien délégué de l'établissement en vue de l'information du personnel concerné.

8.7. Les mesures correctives doivent être mises en oeuvre par le pharmacien responsable et par le pharmacien délégué de l'établissement.

SUIVI

8.8. Il convient de vérifier que les mesures correctives mises en oeuvre sont bien appliquées et de s'assurer de leur efficacité.

Bibliographie

Bibliographie

- 1 - BRUNET T. Conséquences pratiques et économiques de la sortie de certains médicaments de la réserve hospitalière pour la pharmacie d'officine. Thèse d'exercice en Pharmacie. Tours : Université Rabelais soutenue, 2004, p.84-85
- 2 - Législation Professionnelle, Pharmacien Hospitalier. Circulaire n° 625/77 de la CNAMTS du 2 février 1977 relative au remboursement des médicaments agréés à l'usage des collectivités prescrits à des malades non hospitalisés, 1997, p. 639
- 3 - Cour des Comptes. La Sécurité Sociale, synthèse du rapport. Rapport sur la Sécurité Sociale 2002, p.15-16
- 4 - GUILLARD C. La sortie de la réserve hospitalière vue par ses acteurs. Impact Pharmacien, février 2005, n°133, p. 24
- 5 - Le Moniteur des Pharmacies. Réserve hospitalière : Les laboratoires offrent des outils pour dispenser l'EPO, juin 2005, n° 2585, p. 14
- 6 - Alliance Santé. Les médicaments sortis de la réserve hospitalière. Alliance Formation, 2006, p. 5
- 7 – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur, avril 2004, 2 p.
- 8 – Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques. La distribution des médicaments en chaîne du froid. Rapport d'une commission SFSTP, 1997, 18 p.
- 9 – Ordre National des Pharmaciens. Recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2 et 8°C, mai 2006, p. 1-7

- 10 – GUIGNOT C. Pas de faux frais pour la qualité. Le Moniteur des Pharmacies, 2006, n° 2643, p. 18
- 11 – ALLAIRE A. Médicaments thermosensibles : faites le bon froid. Le Moniteur des Pharmacies, 2005, n° 2598, p. 30
- 12 – BOUDY V. Comment bien choisir son matériel. Le Moniteur des Pharmacies, 2006, n°2643, p. 24
- 13 – NOEL A. Le froid en amont de l'officine. Profession Pharmacien, 2007, n° 27, p.14-19
- 14 – Alliance Santé. La chaîne du froid : un enjeu pour les médicaments de demain. Alliance contact, 2006, n° 136, p. 6-8
- 15 – Alliance Santé. La qualité dans nos établissements. Brochure d'information d'Alliance Santé, 2006, 24 p.
- 16 – Alliance Healthcare. Base de données produits. In : Alliance Healthcare. Espace pro. Site internet d'Alliance Healthcare. [en ligne]. Disponible sur : https://www.alliancehealthcare.fr/portal/dhtml/ricc/professional/info_pharmaceutique/index.html. (Page consultée le 11 février 2007)
- 17 – Alliance Santé. Le respect de la chaîne du froid, un enjeu majeur pour les produits sortis de la réserve hospitalière. Communiqué de presse, juin 2005, 1 p.
- 18 – Ordre National des Pharmaciens. Médicaments vétérinaires : leur traçabilité au lot devient une réalité. Les Nouvelles Pharmaceutiques, mars 2006, n° 314, 2 p.
- 19 – Ordre National des Pharmaciens. La traçabilité sur les rails. Les Nouvelles pharmaceutiques, avril 2007, n° 337, 1 p.

20 – CHASLE R. La chaîne du froid : des innovations. Transports et technologies, juillet - août 2004, n° 50, 2 p.

21 – NGUYEN V, SERRE N. Emballage intelligent : traçabilité et état d'un produit alimentaire. In : Site du centre de ressources dans le secteur de l'imprimerie et de la transformation. [en ligne]. Disponible sur <http://ceriq.efpg.inpg.fr/memoire/2005/emballage-intelligent.htm>. (Page consultée le 4 janvier 2007)

Le Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 370

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

De nombreux médicaments de haute technicité, très coûteux, ont une forte sensibilité aux variations de températures et nécessitent une conservation entre +2°C et +8°C. Ces produits, de plus en plus nombreux dans le circuit de distribution pharmaceutique depuis la sortie de la réserve hospitalière, représentent des enjeux considérables sur le plan économique mais surtout sur la santé humaine. C'est pourquoi l'ensemble des acteurs de la filière se dotent de nouveaux matériels, contrôlent de manière rigoureuse les températures de transport et de conservation. Les grossistes répartiteurs se sont depuis longtemps penchés sur le sujet et ont mis en adéquation leur logistique avec ces exigences. Un système de traçabilité des médicaments, couplé à une technologie permettant de garantir que la chaîne du froid n'a subie aucune rupture, semble être le plus sûr moyen d'avoir une sécurité sanitaire parfaite.

MOTS-CLES :

Chaîne du froid – Distribution pharmaceutique – Températures – Contrôles – Eutectiques – Consommables – Traçabilité
