

La chaîne du froid dans le domaine du médicament

L'évolution des technologies dans l'industrie pharmaceutique a eu pour conséquence la mise au point et la commercialisation de nouveaux médicaments qu'il est nécessaire de conserver et de distribuer à des températures ne dépassant pas une valeur donnée ou comprises entre des intervalles précis. Il en est ainsi pour les vaccins, les dérivés du sang, certains médicaments anticancéreux et produits de biotechnologie. Pour tous ces médicaments, des précautions particulières doivent donc être prises pour leur conservation et leur distribution jusqu'à leur dispensation aux malades. Pour ce faire, la chaîne du froid est une succession ininterrompue d'opérations diverses qui s'effectuent en tenant compte des températures souhaitées au moyen d'équipements variés et qui se déroulent depuis la fabrication du produit jusqu'à sa mise à la disposition du malade.

Si la glace a été pendant des siècles l'unique source de froid, elle a progressivement cédé sa place, depuis la fin du 19^{ème} siècle, à des systèmes de production de froid artificiel. Ceux-ci sont principalement les accumulateurs de froid, les produits cryogéniques et les groupes frigorifiques. Sont également concernés par les problèmes du froid, d'une part, les emballages qui doivent protéger contre le réchauffement mais aussi contre un refroidissement trop important et d'autre part, les équipements qui permettent le transit de la plupart des produits.

L'un des effets néfastes de la température est lié à la croissance des bactéries pathogènes ; ce risque est plus faible que dans l'agroalimentaire, mais il faut toutefois avoir à l'esprit que certaines bactéries peuvent proliférer à des températures voisines de 0°C.

Le refroidissement peut provoquer des changements d'état : cristallisation, rupture de phase, destruction d'emballages du fait de la congélation et phénomènes de condensation.

Pour certains médicaments, il peut se produire des réactions chimiques conduisant à une dégradation du principe actif ou de sa forme pharmaceutique.

L'utilisation du froid, lorsqu'il est indispensable, entraîne des contraintes de coût et de gestion.

Les outils de mesure disponibles imposent des exigences. Toute mesure, dont celle des températures, est entachée d'une erreur. Pour estimer et maîtriser l'erreur de mesure, il faut mettre en œuvre une démarche adaptée

et pondérée en fonction des risques encourus : c'est la gestion du risque. Il est nécessaire de déterminer l'erreur de mesure pour évaluer au mieux le risque. C'est pourquoi, il faut étalonner l'instrument de mesure et connaître, pour des conditions données, l'écart entre l'étalon et la valeur fournie par le dispositif de mesure utilisé. Le certificat d'étalonnage n'est cependant pas une fin en soi : on doit le valider et l'exploiter, spécialement pour le réglage des seuils d'alarme. Il faut, en particulier, tenir compte du nombre et de l'emplacement des capteurs de température avec, comme devise : le bon capteur au bon endroit, à l'endroit le plus chaud et à celui le plus froid.

Une Commission mixte SFSTP /AFF a édité un guide pratique sur la chaîne du froid pour les médicaments.

Un groupe mixte des Sections B et C de l'Ordre des Pharmaciens a présenté des recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C, de la fabrication au lieu de dispensation au malade. Son objectif était la suppression des risques en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Ces recommandations portent, en particulier sur la formation du personnel, les conditions de stockage, la préparation de la commande avec l'étiquetage adéquat et la gestion des emballages isothermes, enfin le choix du mode de transport et de la remise au destinataire.

Notre collègue Jean-Paul Martin a présenté les indicateurs temps/température (ITT), dans le domaine des vaccins. L'ITT intègre la quantité de chaleur reçue au cours du temps, en signalant, de façon visible, si le vaccin a subi des conditions susceptibles de le rendre inactif. L'ITT est cumulatif, irréversible, miniaturisé, fiable et conforme aux GMP. L'ITT comporte une pastille imprégnée d'un composé monomère incolore qui noircit lors de sa polymérisation, en fonction de la température et du temps. Les ITT sont utilisés pour les vaccins depuis 1996. La pastille est intégrée à l'étiquette ou fixée sur la cape des flacons.

L'OMS et l'UNICEF imposent aux fabricants de vaccins poliomyélitiques oraux un ITT sur chacun des flacons, d'abord pour les vaccins poliomyélitiques oraux puis désormais pour tous les vaccins pour lesquels trois nouveaux types de VVM ont été mis au point. L'OMS a publié les spécifications de cet ITT et lui a donné le sigle VVM (Vaccine Vial Monitor).

Les avantages sont nombreux :

-Au moment de l'utilisation, l'ITT permet de savoir si le vaccin est encore conforme aux spécifications ;

-L'ITT favorise une meilleure gestion des stocks, par exemple dans le cas où des catastrophes naturelles ont provoqué des ruptures de la chaîne du froid ;

-L'ITT permet de s'assurer de l'efficacité des campagnes de vaccination dans les régions où les vaccins auraient pu être soumis à des températures ambiantes trop élevées.

De nombreux nouveaux types de VVM ont été mis au point pour d'autres types de vaccins.

En dehors des vaccins, l'ITT est intéressant pour des produits issus de la biotechnologie ; il sera utilisé en particulier pour un antigène monoclonal.