

Guide

« Chaîne du froid des anticancéreux »

Ce document a été validé en décembre 2015 par le Comité Stratégique de l'OMÉDIT Centre Val de Loire

Préambule

Certains produits de santé doivent être conservés à 5°C +/- 3°C, au titre de leur Autorisation de Mise sur le Marché. Cette obligation s'impose depuis la fabrication du produit jusqu'à sa dispensation au patient, ce qui couvre donc le transport et définit la chaîne du froid.

Lorsqu'un produit pharmaceutique est sensible à certaines températures, il convient de le conserver et de le transporter de manière adéquate afin de garantir son efficacité et son innocuité pour le patient.

Pour cela, un certain nombre de pré-requis sont nécessaires, en particulier la qualification de tous les éléments de la chaîne logistique.

Cette démarche doit dans tous les cas, intégrer des approches de type analyse de risques et suivi qualité. Elles concourent à une amélioration continue de la qualité de la prestation de transport des produits de santé thermosensibles et ont pour but de limiter le risque patient et le risque économique.

L'objectif de ces recommandations est de contribuer à la maîtrise de la chaîne de dispensation des produits de santé thermosensibles en définissant des exigences minimales permettant de sécuriser leur transport. La décision d'utiliser ces produits, après prise en compte des données fournies par les enregistrements de températures, reste sous la responsabilité du pharmacien qui est le seul en mesure d'évaluer les risques liés aux éventuels écarts constatés (profondeur temporisation de l'écart).

Actuellement, trois solutions de transport pour les médicaments thermosensibles sont disponibles :

- Première solution : sous température dirigée avec système de production de froid actif (camions, containers, ...).
- Deuxième solution : transport avec des emballages isothermes avec ou sans système de production de froid passif (+/- accumulateurs).
- Troisième solution : association des deux premières solutions.

Ce document a été élaboré par la commission « Anticancéreux »

SOMMAIRE

- 1- Pré-requis : qualification et essais
 - a- Qualification
 - b- Essais
 - c- Organismes impliqués
- 2- Définitions du processus :
 - a- Précautions à prendre
 - b- Quels sont les médicaments concernés ?
 - c- Quel est le personnel concerné ?
 - d- Où se fait le transport ?
 - e- Quand réaliser le transport ?
- 3- Moyens de transport :
 - a- Dispositifs d'apport ou de production de froid
 - b- Matériels de transport
- 4- Sécurisation du transport
- 5- Démarche assurance-qualité
- 6- Traçabilité des températures
 - a- Moyens de mesure et traçabilité
 - b- Dispositifs de mesure et/ou d'enregistrement des températures
 - c- Erreur de mesure, étalonnage et vérification
- 7- Maintenance des moyens matériels
- 8- Hygiène du transport
- 9- Gestion des incidents et des non conformités
- 10- Contrôles
- 11- Glossaire
- 12- Références

1- Pré-requis : qualification et essais :

Comme l'exigent les bonnes pratiques, un certain nombre de pré-requis sont nécessaires à une bonne gestion des transports (à température dirigée ou non maîtrisée) des produits pharmaceutiques.

a- Qualification :

Il s'agit notamment de la **qualification** de tous les éléments concourant à la bonne maîtrise des conditions de transport et de la prestation de transport proprement dite.

Cela passe par la qualification:

- Des **équipes opérationnelles** qui doivent être formées à la gestion des produits thermosensibles (avant le départ, au cours du transport et à l'arrivée des produits).
- Des **matériels utilisés** (avant le départ, au cours du transport et à l'arrivée des produits) qui doivent être adaptés et spécialement conçus pour le maintien des conditions de température voulues.

La qualification a deux objectifs :

- Garantir que les matériels utilisés sont conformes **aux caractéristiques attendues**.
- S'assurer que les données issues des systèmes de mesure de la température sont **fiables** et **représentatives** de la température réellement supportée par les produits.

Pour atteindre ces objectifs, doivent être effectués :

- **une qualification initiale**, permettant de juger des performances initiales et non du maintien de celles-ci
- **un entretien maintenance** : la plupart des équipements de la chaîne du froid vieillissent et leurs performances évoluent dans le temps (dégradation de l'isolation, diminution de la puissance de production de froid diminue). Pour conserver leurs performances, tous les équipements doivent être entretenus. La maintenance est fondamentale autant pour les équipements mobiles que fixes.

Un **contrat d'entretien maintenance**, adapté aux équipements concernés et **accompagné de procédures claires** est nécessaire.

- **une vérification des performances** : réalisation d'essais ou de tests adaptés.

La qualification des engins de **transport à température dirigée** repose sur plusieurs points :

- **Isothermie de l'engin réfrigéré et efficacité du dispositif thermique** : ces deux points doivent être certifiés conformément à la **réglementation ATP** (Accord pour le Transport de Denrées Périssables). Le contrôle de ces deux critères sera réalisé sur engin neuf puis après 3 ans, 6 ans, 9 ans et 12 ans d'utilisation.
- **Cartographie des températures** : elle sera réalisée, sur un nombre d'engins significatif, en plaçant des capteurs de température, dont le nombre et l'emplacement seront déterminés conformément aux conditions décrites dans la norme NF X 15-40.
Cette cartographie permet de mettre en évidence les **écarts de température** ainsi que d'éventuels **points critiques** (point le plus chaud et point le plus froid) pouvant apparaître lors de la mise en conditions réelles d'utilisation. Le contrôle de la cartographie sera réalisé sur un engin neuf et renouvelé tous les 3 ans et après chaque intervention faisant suite à un événement pouvant avoir un impact sur les performances de l'enceinte.

En l'absence d'une norme de qualification des accumulateurs de froid, le fabricant doit fournir les **spécificités techniques**, les **fiches de données de sécurité** ainsi que le **mode** et la **plage d'utilisation** de l'accumulateur.

La qualité de l'isolation des parois, le choix des accumulateurs ainsi que leur bonne utilisation seront déterminants dans l'efficacité de la configuration.

La **notice du fabricant** est primordiale. Les performances sont indiquées pour un taux de congélation minimal de 90%. Le système de congélation doit disposer d'une capacité suffisante (puissance frigorifique), pour congeler la quantité d'accumulateurs de froid souhaitée, dans le temps souhaité et à la température requise. Il convient de vérifier régulièrement cette capacité.

b- Essais :

Ils permettent de mesurer les performances d'un matériel de transport et d'emballage par rapport à un référentiel donné. Les essais peuvent être réalisés sur des prototypes, des matériels neufs de série ou encore des matériels en service pour en mesurer leurs performances. Les vérifications permettent de valider le respect par un appareil de mesure des caractéristiques demandées.

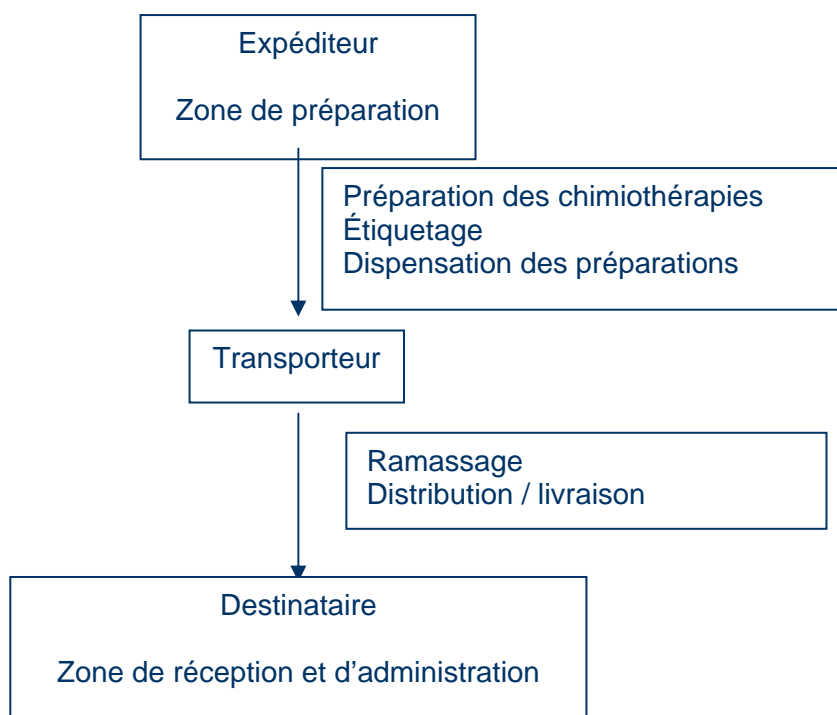
c- Organismes impliqués :

La qualification en température implique des **laboratoires d'étalonnage** (pour les instruments de mesure) et des **laboratoires d'essai** (pour les mesures de performance).

Dans les deux cas, ces opérations peuvent être menées par :

- les laboratoires de fabricants de matériels ou de leurs distributeurs,
- les laboratoires d'utilisateurs,
- les laboratoires indépendants.

2- Définition du processus :



a- Précautions à prendre :

Concernant la préparation :

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

Avant d'autoriser le départ des colis, il devra être vérifié que les conteneurs sont bien scellés et que les dispositifs de mesure ou d'indication de température sont fonctionnels.

Recommandations

1) Les colis préparés porteront de manière visible et directement exploitable :

- Une étiquette avec :
 1. une signalétique spécifique des produits froids,
 2. la date et l'heure de l'expédition,
 3. l'heure limite de validité du dispositif.
- Les instructions en cas de dépassement de la durée de validité.

2) La température devra être visible grâce à un affichage à l'extérieur sans qu'il soit nécessaire d'ouvrir le colis.

3) La création d'une notice de chargement permettra de préciser :

- le volume maximum de remplissage,
- le type et la quantité d'accumulateurs de froid,
- la durée de conservation maximale dans les bonnes conditions de chargement,
- la disposition de l'accumulateur de froid,
- la conservation de l'accumulateur de froid avant leur chargement,
- le type et la disposition des systèmes d'enregistrement ou indicateurs de température.

NB : Dans le cas où la préparation de commande se fera dans des emballages isothermes avec des accumulateurs de froid, ces dispositifs auront fait l'objet d'études de validation.

Concernant le matériel :

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 et température de congélation,
- conditions de mise en œuvre (température et délai avant mise en œuvre)

Ces différentes opérations devront être tracées.

Concernant l'expédition :

Les moyens 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 peuvent être 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 qui 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 températures requises (arrêt du groupe froid, ouverture des portes, ...).

Le personnel en charge des opérations d'expédition sera formé spécifiquement à ces activités.

Recommandations

1) 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 ce 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.

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

NB : Les dispositifs d'enregistrement des températures sont préférables aux indicateurs.

b- Quels sont les médicaments concernés ?

Les anticancéreux injectables thermosensibles sont les seuls médicaments concernés par ces recommandations.

Sources d'informations disponibles :

☞ laboratoires des médicaments et site internet Stabilis (www.stabilis.org).

c- Quel est le personnel concerné ?

Pharmaciens, préparateurs en pharmacie, IDE, aides-soignantes et les transporteurs sont concernés par ces recommandations.

Les personnes impliquées dans la manipulation et le transport des cytotoxiques doivent être informées sur la conduite à tenir en cas de bris de flacons ou d'ampoules, projections cutanées et/ou oculaires et/ou vestimentaires, de piqûre accidentelle ou fuite d'une préparation contenant des cytotoxiques.

Ces agents ont reçu une formation initiale et continue sur les cytotoxiques adaptée à leur tâche.

d- Où se fait le transport ?

Le transport peut se faire via un camion avec ou sans température dirigée et contrôlée. Dans le cas où la température n'est pas maîtrisée, les médicaments doivent être transportés dans des caisses, conteneurs ou pochettes n'ayant aucune incidence négative sur la qualité des médicaments et offrant une protection adéquate contre toute influence extérieure, y compris la contamination.

Des étiquettes doivent être apposées sur les dispositifs de transport et doivent porter des informations suffisantes concernant les précautions à prendre afin de garantir que les médicaments soient manipulés correctement et en toute sécurité. Les mentions figurant sur les conteneurs doivent permettre l'identification du contenu et sa provenance.

Recommandations

La sélection du conteneur et la méthode d'emballage doivent être réalisées en fonction :

- des exigences de stockage et de transport des médicaments,
- de l'espace requis pour la quantité de médicaments,
- des pics anticipés de température extérieure,
- de la durée maximale de transport,
- de l'état de qualification du conditionnement et de validation des conditions d'expédition.

e- Quand réaliser le transport ?

Le respect de la contrainte horaire est primordial dans la qualité de prestation logistique afin d'assurer une prise en charge optimale du patient. Les dates d'enlèvement ainsi que le délai prévisionnel de livraison doivent être définis. Un planning prévisionnel pourra être faxé au transporteur.

3. Moyens de transport :

a- Dispositifs d'apport ou de production de froid :

Il existe différents dispositifs d'apport de froid :

- **Accumulateurs de froid ou stabilisateurs thermiques** : composés d'un gel eutectique, ou d'eau, ou d'eau associée à des colorants,... (Tableau 1 ci-dessous)

On distingue des accumulateurs de froid rigides (briquettes) et souples (pochettes).

Les accumulateurs rigides sont plus adaptés, ils présentent de nombreux **avantages** :

- forme parallélépipédique qu'ils conservent lors de la congélation,
- étanchéité et résistance aux chocs,
- durée de vie plus longue.

Contrairement aux accumulateurs rigides, les souples présentent les **inconvénients** suivants :

- non conservation de leur forme lors de la congélation,
- forme dépendante des conditions de stockage et de leur position dans le congélateur,
- fragilité et faible résistance aux chocs,
- durée de vie limitée à cause de leur rupture.



Tableau 1 : Types d'accumulateurs de froid disponibles

	Point eutectique	Plage d'emploi	Avantages	Inconvénients
Eau brute ou eau + colorant	0 °C	0 °C à +20 °C	*Chaleur latente importante (celle de l'eau) *Coût	*Restitution hétérogène et moins longue *Nécessite un équipement de mise en température
Gel Eutectique : eau + additifs viscosant + colorant	0 °C	0 °C à +20 °C	*Chaleur latente importante et durée de restitution supérieure à celle de l'eau *Restitution contrôlée et longue, en relation avec la viscosité *Reproductibilité des performances *Solution adaptée aux besoins	*Coût *Nécessite un équipement de mise en température
Eau + sels ou eau+sels+colorant	0 °C	-20 °C à 0 °C	*Chaleur latente de la solution eau + sels *Coût	*Restitution hétérogène et moins longue
Gel Eutectique : eau + additif viscosant + colorant	0 °C	-20 °C à 0 °C	*Durée de restitution supérieure à celle de la solution eau + sels *Restitution contrôlée et longue, en relation avec la viscosité *Reproductibilité des performances *Solution adaptée aux besoins	*Coût *Nécessite un équipement de mise en température
Autres matériaux à changement de phase (MCP)	+2 °C à +10 °C	+2 °C à +20 °C	*Température de fusion positive : *Pas de risque de choc froid	*Restitution courte et hétérogène *Inflammables et/ou toxiques *Enveloppe spécifique : fuites *Coût *Nécessitent un équipement spécifique de mise en température

Un **eutectique** est un mélange de deux substances dont le point de fusion est caractéristique du mélange et inférieur ou égal aux points de fusion de chacun des constituants ; le choix de l'eutectique est fonction de la température que l'on veut maintenir. Le point de fusion ou de congélation est appelé point d'eutexie. Les eutectiques doivent être congelés à une température inférieure à son point d'eutexie (au moins 5°C) pendant une durée définie par le fabricant.

Dimensionnement :

La quantité des accumulateurs «quantité de froid» à mettre en œuvre est à calculer en fonction des besoins et de la solution retenue. Elle dépendra notamment :

- de la qualité du matériau à changement de phase utilisé,
- du coefficient global de transfert thermique K de l'emballage,
- de la plage de température des produits,
- de la durée du circuit logistique,
- des variations de températures pendant le circuit logistique.

Préparation des accumulateurs de froid :

Avant d'être introduits dans l'emballage, les accumulateurs de froid sont préparés (stabilisés) dans un congélateur ou un réfrigérateur à une température prédéfinie pour chaque application. Le temps nécessaire de stabilisation dépend des performances du congélateur (ou réfrigérateur) utilisé. La capacité de congélation (ou de refroidissement) de ce dernier doit être vérifiée.

Recommandations

- 1) Quelle que soit la qualité de l'isolation des parois, le choix des accumulateurs ainsi que leur bonne utilisation seront déterminants dans l'efficacité de la configuration.
- 2) La notice du fabricant est primordiale. Les performances sont indiquées pour un taux de congélation minimal de 90%. Le système de congélation doit disposer d'une capacité suffisante (puissance frigorifique), pour congeler la quantité d'accumulateurs de froids souhaitée, dans le temps souhaité et à la température requise.
- 3) Il convient de vérifier régulièrement cette capacité de congélation.
- 4) Il ne faut pas récupérer les accumulateurs de froid, des retours clients par exemple, pour les réutiliser sans précaution.

Exemple : Pour une conservation entre +2/+8 °C, il est conseillé d'utiliser des accumulateurs à changement de phase à 0°C : un gel eutectique, l'eau ou une autre base aqueuse, ou encore un groupe frigorifique réglé à une température de soufflage permettant d'assurer la plage de température requise en tout point de l'enceinte.

- **Groupes frigorifiques :** constituant un moyen mécanique de production de froid, nécessitant une source d'énergie extérieure. Les groupes frigorifiques sont utilisés pour maintenir la température dans les chambres froides, les réfrigérateurs, les congélateurs, ... Le groupe frigorifique est dimensionné en fonction de la température désirée, des conditions extérieures et de la qualité de l'isolation de l'enceinte. Il doit être utilisé dans la plage de température définie dans ces spécifications pour garantir les performances. Suivant sa conception, le groupe peut refroidir ou réchauffer l'enceinte, en fonction des conditions climatiques extérieures et la température désirée. L'homogénéité de la température dans l'enceinte dépend du mode de soufflage (distribution de l'air dans l'enceinte).

- **Dispositifs cryogéniques**

Recommandations

Utiliser une source de froid produisant du froid à une température la plus proche possible de la plage d'utilisation :

- température de changement de phase pour les accumulateurs,
- température de soufflage pour les groupes frigorifiques,
- température de sublimation pour les groupes cryogéniques.

Tableau 2 : Typologies des dispositifs d'apport de froid :

		Matériel logistique	T°C de production de froid	plage d'emploi	capacité énergétique	Avantages	Inconvénients
Accumulateurs de froid	Eau ou eau + colorant	Emballages	0 °C	0 °C à +20 °C	bonne	Restitution moyenne, simplicité et souplesse	Nécessite un équipement de mise en température
	liquide eutectique: eau + additifs + agents viscosants	Emballages	0 °C	0 °C à +20 °C	bonne	Restitution longue, simplicité et souplesse	Nécessite un équipement de mise en température
	Eau + sels ou Eau + sels + colorant	Emballages	-20 °C à 0 °C	-20 °C à 0 °C	bonne	Restitution moyenne, simplicité et souplesse	Nécessite un équipement de mise en température
	Gel eutectique + sels : eau + sels + additifs viscosants	Emballages	-20 °C à 0 °C	-20 °C à 0 °C	bonne	Restitution longue, simplicité et souplesse	Nécessite un équipement de mise en température
	Autres MCP	Emballages Camions (rares)	+2 °C à +10 °C	+2 °C à +20 °C	moyenne	Domaines d'application spécifiques	Restitution courte, Nécessite un équipement de mise en température
Groupes frigorifiques		Véhicules conteneurs Entrepôts, chambres froides, meubles réfrigérateur, congélateur	-30 °C à +25 °C	-30 °C à +15 °C	adaptée	Plage d'utilisation plus souple pas de limite de durée	monomodal Risque de rupture de la chaîne de froid lors de transfert et de chargement des produits.
Cryogénique	Gaz	Emballages Camions ou conteneurs (rares)	-196 °C	-180 °C à -20 °C	Forte	Domaines d'application spécifiques	Coût énergétique Risque de choc froid
	Glace carbonique	Emballages Conteneurs	-79.8 °C	-70 °C à +10 °C	Forte	Domaines d'application spécifiques	Coût énergétique Risque de choc froid

b- Matériels de transport :

Il existe différents matériels de transport :

- **Emballages isothermes :** *Les emballages isothermes sont des caisses constituées de parois isolantes (PU, PSE, PE,...) et d'un suremballage (carton, plastique rigide ou souple,...).*

Les emballages isothermes permettent de réduire les échanges de chaleur avec l'extérieur et de protéger les produits des chocs grâce à leur résistance mécanique. Un emballage isotherme doit être également étanche pour éviter ou réduire les infiltrations d'air.

L'épaisseur des parois dépend de la qualité de l'isolant, de la durée du circuit logistique, de la température ambiante et de la température intérieure à maintenir.

Les volumes intérieurs des emballages isothermes varient, selon le besoin et la technique de fabrication. L'emballage isotherme est souvent associé à des accumulateurs de froid pour maintenir la température mais il peut être utilisé seul.

En cas d'utilisation de **blocs réfrigérants dans des caisses isothermes**, ceux-ci doivent être placés de telle manière que le médicament n'entre pas en contact direct avec eux. Le personnel doit être formé aux procédures d'assemblage des caisses isothermes (configurations saisonnières) et à la réutilisation d'accumulateurs thermiques.

Un système doit être mis en place pour contrôler la **réutilisation** des accumulateurs de température de manière à ce que des blocs partiellement congelés ne soient pas utilisés par erreur.

Recommandations

Pour avoir un meilleur compromis volume/efficacité, l'épaisseur de l'isolant doit être comprise, selon la durée de conservation, entre 20 et 80 mm.

Exemple 1 : Pour les produits à conserver entre +15°C à +25°C pour des températures extérieures modérées, dans ce cas l'emballage doit être refroidi au départ à la température du produit.

Exemple 2 : Pour les produits à conserver entre +2°C et +8°C, pendant de très courtes durées (< 2h) et pour des températures extérieures modérées, dans ce cas l'emballage doit être refroidi au départ à la température du produit.



- **Emballages réfrigérants :** *Les emballages réfrigérants sont des emballages isothermes associés à une source de froid (accumulateurs de froid ou neige carbonique). Ils ont les avantages des caisses isothermes et permettent de garantir le maintien en température grâce à la restitution du froid par les accumulateurs durant le circuit logistique.*

L'emballage réfrigérant est conçu comme une chambre froide. L'épaisseur de l'isolant et l'apport de froid sont déterminés en établissant un bilan thermique dont les principaux paramètres déterminants sont les suivants :

- la qualité de l'isolant et de la source du froid,
- la plage de température des produits,
- la ou les durée(s) du circuit,
- les températures.

Le choix des accumulateurs de froid dépend principalement de la plage de température des produits à conserver.

Le type et la quantité des accumulateurs ainsi que leur disposition ont un rôle déterminant dans les performances et l'homogénéité de l'emballage réfrigérant.

Recommandations :

La température de fusion (changement de phase solide/liquide) doit être la plus proche de la température des produits.

Des séparations et/ou des intercalaires peuvent être prévus entre les produits et la source du froid, pour éviter le choc froid.

Exemple 1 : Les caisses isothermes associées à des accumulateurs de froid 0°C permettent de conserver les produits entre +2 et +8°C, pour des durées des températures extérieures prédéfinies.

Exemple 2 : Les caisses isothermes associées à des accumulateurs de froid -20°C permettent de conserver les produits à une température inférieure à -18°C, pour des durées des températures extérieures prédéfinies.



- **Conteneurs :**

Il s'agit de « colis froid » réutilisables construits de façon robuste pour plusieurs années d'utilisation.

Ils font l'objet d'une procédure d'agrément dans le cadre de l'ATP avec obligation de renouvellements périodiques.

Ils ne disposent pas de système de réchauffage, ni de système de modulation de la température.



- **Camion frigorifique** (engin de transport sous température dirigée) :

Il existe trois catégories : engin isotherme, engin réfrigérant et engin frigorifique.

Recommandations

La conformité à la réglementation ATP garantit donc qu'un engin est ou reste apte à conserver son chargement dans les limites de température de sa classe.

Ce sont ensuite les règles de bonne utilisation, les procédures de travail des transporteurs et la définition des exigences dans le cahier des charges de sous-traitance du transport qui permettront de garantir que l'engin est approprié pour conserver les produits qu'il transporte et que la preuve peut en être apportée.

En cas d'utilisation de véhicule à **température dirigée**, les équipements de surveillance de la température utilisés pendant le transport doivent être entretenus et étalonnés à intervalles réguliers. Une cartographie des températures dans des conditions représentatives doit être réalisée en tenant compte des variations saisonnières.

Les processus de livraison et de contrôle des températures doivent être détaillés dans une procédure écrite.

4- Sécurisation du transport :

Les préparations sont délivrées dans des conteneurs fermés et/ou des boîtes isothermes identifiées. Ces préparations doivent être transmises dans les meilleurs délais.

Le nom de la personne transportant les préparations et l'heure de départ de l'unité de reconstitution sont enregistrés.

La personne réceptionnant le colis doit vérifier :

- l'intégrité de ce colis,
- la correspondance entre les poches reçues et les prescriptions devant être appliquées (identité patient, nom de la molécule, la dose, soluté, date et l'heure de péremption).

Elle note ensuite sur le document de transport son nom et l'heure de réception de ces préparations (ces enregistrements peuvent aussi être enregistrés par lecture d'un code à barre). La personne qui achemine les préparations doit être informée sur les modalités de transmission des préparations à l'IDE (ports de gants, ...) et sur la conduite à tenir en cas de rupture de poches ou de bris de flacons contenant des cytotoxiques (un kit contenant le matériel nécessaire est mis à sa disposition).

5- Démarche assurance-qualité :

Le transporteur s'engage à :

- positionner les colis dans le véhicule de sorte que tout risque de basculement ou de choc soit évité,
- assurer le maintien de l'intégrité du colis et de ses performances en terme isothermie aussi bien en période estivale qu'hivernale.

Un kit de décontamination accompagné d'une instruction de nettoyage doit être disponible dans le véhicule.

Toute rupture d'intégrité du colis ou d'altération de la préparation doit être signalée sans délai au pharmacien.

Les responsabilités des pharmaciens du centre référent et du centre associé doivent être définies et doivent faire l'objet d'une procédure validée.

6- Traçabilité des températures :

Le transporteur doit assurer la traçabilité de la température tout au long des périodes de prise en charge des produits de santé.

La traçabilité des données doit reposer sur une mesure pertinente.

a- Moyens de mesure et traçabilité :

La qualité de la mesure de la température est dans tous les cas liée à l'adéquation entre les caractéristiques du capteur et son utilisation pratique.

Technologie des capteurs ou du système de transmission :

Il faut signaler que les deux principes de mesure couramment utilisés sont la thermométrie par sondes à résistance et par thermocouples.

Type de thermométrie	Critères de choix
Thermométrie par sonde à résistances	<ul style="list-style-type: none">- fiabilité lors du raccordement à distance avec élimination des erreurs liées à la longueur des câbles en fonction du type de montage choisi,- stabilité de l'exactitude,- interchangeabilité : remplacement d'un capteur par un autre avec maintien dans sa catégorie d'exactitude,- équipement généralement considéré plus fragile.
Thermométrie par sonde à thermistances	<ul style="list-style-type: none">- généralement plus sensibles que les sondes à résistances métalliques- réponse non linéaire compensée pour chaque type de capteur par un modèle mathématique, mais engendrant une exactitude différente à évaluer dans son domaine d'utilisation- plages d'utilisation plus réduites (-30°C, +70°C) en raison de l'absence de linéarité en dehors de cette plage- sondes très largement répandues pour l'utilisation grand public.
Thermométrie par thermocouples	<ul style="list-style-type: none">- large gamme de températures,- prix nettement inférieur aux sondes à résistances,- possibilité de diamètres de sondes et de câbles inférieurs à ceux des sondes à résistances,- dérive de son exactitude dans le temps,- robustesse mécanique de l'équipement.

Recommandations

Il est important, pour le choix du capteur de prendre en compte:

- les éléments techniques du capteur : plage de température, exactitude et incertitude, temps de réponse, durée de vie, maintenance,
- le conditionnement des capteurs (gaine, connections, ...) influençant directement les performances intrinsèques du capteur,
- la dimension du capteur afin ne pas perturber le milieu,
- son potentiel de contamination,
- le type de raccordement et de la distance de la liaison,
- les températures extrêmes du milieu ainsi que leur vitesse de variation,
- la nature du milieu et les risques quant à l'agression possible du capteur.

b- Dispositifs de mesure et/ou d'enregistrement des températures :

• Indicateurs et intégrateurs de température :

Un indicateur de température proprement dit (on/off) signale un franchissement de seuil d'une température prédéterminée; c'est une indication irréversible.

Un intégrateur renseigne sur les variations de température de l'air environnant du produit sans afficher la température ni la durée de cet incident.

Ces dispositifs sont simples d'utilisation et de faible coût mais très imprécis. De ce fait, ils ne permettent pas de juger de non-conformités. Ils fournissent seulement une estimation d'un dépassement de température.

• Thermomètres indicateurs :

Il indique une température à l'instant t; c'est un relevé instantané. Un thermomètre mesure sa propre température (celle de son capteur). Cette température n'est celle du milieu ambiant que s'il y a équilibre thermique entre le thermomètre et le milieu ambiant.

Types de thermomètres	Éléments de choix
Thermomètre à alcool	Simple, économique et fragile Précis dans des plages de températures usuelles Calibration indispensable pour maîtriser l'exactitude Doit être immergé dans le milieu pour éviter des influences parasites
Thermomètre à gaz	Précision de 1% Repérage des très basses températures Grande dimension
Thermomètre bilame	Simple, économique et robuste Sensible à la surchauffe Précision moyenne
Thermomètre à indicateur numérique	Précision d'affichage Lecture facile

• Thermomètres enregistreurs :

Il s'agit d'un thermomètre avec acquisition et enregistrement de la température sur une période donnée. On connaît l'évolution de la température à chaque instant (fréquence d'enregistrement variable). L'enregistrement des mesures en assure une traçabilité mais permet aussi, dans certains cas, une anticipation.

Types d'enregistreurs	Avantages	Inconvénients
Enregistreurs mécaniques (affichage direct papier)		
à usage unique	*Simple d'utilisation *Usage unique *Coût	*Encombrement important, * Craignent les vibrations et les chocs *Inertie importante
Enregistreurs électroniques		
capteur interne	*Compacte *Facile d'installation	*Forte inertie *Difficile à étalonner *Temps de réponse supérieur aux modèles à sondes externes ou déportées.
capteur externe	*Informations inviolables, *Sauvegarde des informations sur ordinateur, *Quantité importante de données stockées, *Transmission possible de ces informations instantanément par courriel ou par radio, *Gestion centralisée possible d'un parc d'enregistreurs	*Obligation d'avoir un système de lecture des données sur chaque lieu d'exploitation. *Limitation de l'enregistrement dans le temps par la taille de la mémoire et la fréquence d'acquisition *Détérioration de la sonde qui n'est pas protégée physiquement par l'enregistreur.

Ce système peut être aveugle ou à lecture directe. Si le système est "aveugle", la confidentialité est garantie lors du trajet, mais on ne peut pas avoir d'informations intermédiaires avant le point d'arrivée. Au contraire, le système à lecture directe permet de pouvoir avoir les informations à tout moment, mais ces informations ne sont plus confidentielles.

- **Autres possibilités** : indicateur visuel de dépassement d'une température ou alarme .

c- Erreur de mesure, étalonnage et vérification :

Toute mesure quelle qu'elle soit, est entachée d'erreurs qui proviennent entre autres du dispositif de mesure, de la grandeur mesurée elle-même, de la méthode de mesure et des conditions dans lesquelles s'effectue la mesure (stabilité du milieu, homogénéité, conditions d'ambiance, opérateur,..).

Ainsi, la valeur vraie d'une température mesurée est inaccessible et tout résultat de mesure devra être accompagné d'une plage estimée appelée « incertitude ».

Les opérations d'étalonnage et de vérification, et éventuellement d'ajustement, doivent être effectuées de façon périodique afin de garantir en permanence l'exactitude des températures mesurées.

L'intervalle entre deux étalonnages doit être déterminé.

L'étalonnage est défini comme l'observation d'un écart, sans intervenir sur l'instrument.

La vérification est définie comme l'affirmation, suite à un étalonnage, que le moyen de mesure satisfait (ou non) aux prescriptions qui autorisent sa mise en service. La vérification introduit donc la notion de conformité de la chaîne de mesure, qui doit être validée en interne par une personne habilitée de son service.

7- Maintenances des moyens matériels :

Les moyens matériels correspondent ici aux moyens de transport, aux locaux de transit ainsi qu'aux dispositifs de mesure. La maintenance des moyens matériels est une obligation pour le transporteur et l'utilisateur, ainsi que la mise à disposition d'une information relative à celle-ci.

Un programme ou des contrats de maintenance des groupes frigorifiques des camions, conteneurs ou dispositifs de mesure doivent être établis. Le programme doit préciser la nature de l'intervention et la fréquence définie.

On distinguera la qualification métrologique et les qualifications physiques autres. Ces qualifications sont normalisées et le plus souvent réalisées par le fournisseur sur un échantillon du modèle.

En pratique, lors de l'acquisition d'un dispositif de mesure, l'utilisateur devra réaliser ou faire réaliser un étalonnage dans la plage d'utilisation.

Dès l'acquisition du dispositif de mesure, il faut l'identifier et créer une « fiche de vie » pour y enregistrer toutes les données, interventions, incidents ou accidents et réparations éventuelles ainsi que les conclusions des constats de vérifications. La période d'étalonnage et l'erreur maximale tolérée devront aussi apparaître sur cette fiche de vie.

Après une période d'utilisation, un étalonnage doit être réalisé pour valider les températures mesurées pendant cette période et ce, avant toute action de réglage et d'ajustage. Ceci doit permettre de valider toutes les mesures antérieures.

Par ailleurs, un étalonnage est bien entendu nécessaire après toute intervention, que ce soit un réglage, un ajustage ou un calibrage.

L'étalonnage peut être réalisé soit directement par l'utilisateur, soit par un prestataire. Il est recommandé que les opérations d'étalonnage soient réalisées dans un laboratoire accrédité par le Cofrac ou un organisme international équivalent répondant à la norme ISO/CEI 17025.

La présence du logo COFRAC ETALONNAGE et du numéro d'accréditation sur le certificat atteste de la compétence du laboratoire pour l'étalonnage réalisé.

8- Hygiène du transport

Dans le cadre du **transport à température dirigée**, les camions assurant le transport doivent être maintenus dans un état de propreté conforme aux recommandations établies pour le transport de denrées alimentaires (directive 93/43/CEE) et de produits de santé.

Le transporteur doit disposer de procédures pour le nettoyage du camion quelque soit le type de transport retenu.

Dans le cadre du **transport à température non maîtrisée**, une procédure de nettoyage concernant les conteneurs et les accumulateurs de froid devra être mise en place.

9- Gestion des incidents ou des non-conformités :

Un protocole doit être prévu et mis en place pour couvrir les incidents pendant le transport pouvant remettre en cause le maintien de la chaîne du froid.

En cas d'incident, ce protocole est mis en place tout en maintenant dans les mesures du possible le suivi de la température. Il doit prévoir les mesures à prendre pour limiter au minimum les expositions hors plage de température et pour garder une traçabilité des événements et des produits de santé.

Le transporteur doit informer le plus rapidement possible le pharmacien responsable et fournir la traçabilité complète des événements et des produits.

En cas de non-conformité, le retour du produit doit se faire en urgence. Une procédure écrite devra préciser les modalités de gestion des non-conformités.

Les non conformités constatées peuvent être nommées de différentes façons selon leur caractéristique :

- Une déviation : non respect involontaire d'un paramètre du processus de transport ou de contrôle.
- Un incident : évènement aléatoire non prévisible perturbant le processus de transport.
- Une anomalie : écart constaté par rapport à un processus ou un résultat.
- Une dérogation : non respect volontaire et autorisé (avant sa mise en œuvre) d'un paramètre du processus de transport ou de contrôle.

Recommandations :

Lorsqu'un écart est détecté, il est nécessaire et impératif de le formaliser, le traiter, l'enregistrer et le transmettre aux différents acteurs.

Il est important de veiller à la non-utilisation du produit concerné sans un avis pharmaceutique autorisant celle-ci. Le produit doit être mis « en quarantaine » en préservant la chaîne du froid.

10- Contrôles :

Les équipements utilisés pour surveiller la température dans les véhicules et/ou les conteneurs et/ou les emballages au cours du transport, doivent être entretenus et étalonnés à intervalles réguliers et au moins une fois par an, ou selon les préconisations identifiées du fournisseur. Le type et la périodicité des contrôles doivent être définis et décrits.

Une cartographie des températures dans des conditions représentatives doit être réalisée en tenant compte des variations saisonnières.

11- Glossaire :

Emballages isothermes : caisses constituées de parois isolantes et d'un suremballage (carton, plastique rigide ou souple,...)

Emballages réfrigérants : emballages isothermes associés à une source de froid (accumulateurs de froid ou neige carbonique)

Eutectique : mélange de deux substances dont le point de fusion est caractéristique du mélange et inférieur ou égal aux points de fusion de chacun des constituants ; le choix de l'eutectique est fonction de la température que l'on veut maintenir. Le point de fusion ou de congélation est appelé point d'eutexie. Les eutectiques doivent être congelés à une température inférieure à son point d'eutexie (au moins 5°C) pendant une durée définie par le fabricant.

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.

12- Références :

- Recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C) – Ordre National des pharmaciens – octobre 2012
- Recommandations de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C à l'officine – Décembre 2009
- Guide pratique : Chaîne du froid du médicament – Version 4 – Septembre 2007
- Recommandations relatives aux bonnes pratiques de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre 2 et 8°C - 2006
- Bonnes pratiques pharmacie hospitalière – Juin 2001

13- Check-list « Chaîne du froid » :

Le transport des anticancéreux thermosensibles doit faire l'objet d'une procédure définie et validée par les différents acteurs dans laquelle doit être mentionnée :

- Les responsabilités de chaque intervenant
- La nature et le type des dispositifs d'apport de froid retenus
- La nature et le type des matériels de transport retenus
- La nature et le type de dispositifs de mesure de température retenus
- La périodicité et la nature des qualifications et essais à réaliser sur les dispositifs choisis
- Les maintenances correctives et préventives à effectuer
- Les procédures annexes concernant le transport, la traçabilité, l'hygiène, les non-conformités, les contrôles