

Recommandations :

Le respect de la chaîne du froid à l'officine

Création le 11 Juillet 2016 par Amélie THOMASSIN (interne en pharmacie), Loïc PHILIPPE, Philippe MORIN (pharmaciens inspecteurs).

Le pharmacien doit veiller à conserver dans les conditions imposées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) les produits de santé thermosensibles (PST), depuis leur réception et jusqu'à leur délivrance au patient.

Le pharmacien titulaire de la pharmacie doit désigner une personne (et son remplaçant) référente de la gestion de la chaîne du froid, afin qu'elle s'assure de la bonne application par tout le personnel des points suivants.

○ 1. Réception des livraisons

Ecrire une procédure concernant la réception des PST, prenant en compte les points suivants :

Former les personnes affectées aux tâches de réception et de rangement de ces médicaments.

S'assurer que l'ensemble du personnel connaît les exigences liées aux PST : notamment afficher la liste des PST à proximité de l'enceinte thermostatique et du lieu de déballage des commandes. La mettre régulièrement à jour.

Vérifier que les heures de livraison des PST à l'officine par les différents fournisseurs (grossistes, fabricants) sont compatibles avec le respect des conditions de conservation requises pour ces produits : prendre en compte la température extérieure, la température du sas, les délais avant rangement en enceinte thermostatique à l'officine...

A chaque réception, ouvrir les caisses sans délai pour vérifier la présence de médicaments thermosensibles : les produits sous emballages isothermes doivent être traités de façon prioritaire.

Vérifier en particulier les données fournies relatives aux conditions de température lors du transport si un système d'enregistrement est fourni (à minima vérifier que la plaque eutectique est toujours froide). En cas de doute, informer le pharmacien qui décidera de refuser ou d'accepter les médicaments thermosensibles.

En cas de retour de PST suite à la commande (erreur, date de péremption courte, ...), veiller au respect de la chaîne du froid (en traçant notamment les températures dans les conditionnements utilisés pour la reprise).

○ 2. L'enceinte thermostatique

Caractéristiques de l'enceinte :

Privilégier une enceinte ventilée conçue pour la conservation des médicaments thermosensibles. Eviter les réfrigérateurs à usage domestique car la température y est rarement uniforme (sauf si qualification satisfaisante). D'une manière générale, l'enceinte devrait :

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

Stockage des PST :

- ne pas surcharger l'enceinte (maximum 2/3 de sa capacité)
- s'assurer que l'enceinte thermostatique ne contient rien d'autre que des produits pharmaceutiques
- ne pas mettre les PST au contact des parois pour éviter le risque de congélation
- répartir de façon homogène les boîtes pour permettre une libre circulation de l'air (écart suffisant entre les empilements de boîtes et entre les boîtes)
- ne pas mettre de carton ou autre matériau sur les clayettes de rangement pour ne pas entraver la circulation de l'air
- retirer les emballages tertiaires (cartons, films plastiques) empêchant la bonne diffusion du froid dans l'enceinte
- ouvrir la porte de l'enceinte le moins souvent et le moins longtemps possible
- veiller à ce que la porte du réfrigérateur soit bien refermée après ouverture
- vérifier régulièrement la date de péremption des produits conservés au réfrigérateur et procéder à leur retrait quand celle-ci est dépassée. Les produits périmés doivent, dans l'attente de leur renvoi et destruction, être conservés dans un endroit réservé exclusivement à cet effet (hors du réfrigérateur). Cette place doit être clairement identifiée par la mention « A NE PAS DELIVRER ».

Localisation et entretien :

- ne pas installer l'enceinte à proximité d'une source de chaleur, ni l'exposer aux rayons directs du soleil (surtout pour les enceintes à parois vitrées)
- écarter l'enceinte du mur (environ 10 cm) pour assurer une bonne circulation de l'air à l'arrière
- nettoyer régulièrement le condenseur (grille arrière) (dépoussiérage)
- identifier la prise de courant de l'enceinte et porter la mention « ne pas débrancher »
- signaler et protéger le disjoncteur correspondant
- le joint de l'enceinte ne doit pas être décollé, ni déchiré, ni usé (sinon le changer)
- nettoyer et dégivrer l'enceinte régulièrement (plusieurs fois par an) et enregistrer cet entretien (Annexe 1)

Exemple de procédure :

La propreté du réfrigérateur est vérifiée, en routine (fréquence) par.....

Si nécessaire (souillures, givre > 1 cm), la personne responsable de l'entretien du réfrigérateur est avertie. Un entretien plus poussé du réfrigérateur est réalisé : (au min. 1 fois par an) ou si cela s'avère nécessaire. Il consiste en un dégivrage et / ou un nettoyage des différents compartiments du réfrigérateur. L'aspect du joint et son adhérence, la bonne fermeture de la porte et le bon fonctionnement du thermomètre sont également vérifiés. La distance du réfrigérateur par rapport au mur (> 10 cm) est vérifiée et la grille arrière dépoussiérée. En cas de dégivrage manuel, les précautions nécessaires au respect de la chaîne du froid sont prises : (transfert dans un autre frigo, conservation dans un conditionnement isotherme...).

L'entretien du réfrigérateur est enregistré sur le document Annexe 1.

Suivi des températures :

Régler les alarmes haute et basse de façon adéquate et les tester régulièrement.

Relever et enregistrer les températures au minimum chaque jour (par un système informatisé automatique ou à défaut, manuellement), voir Annexe 2.

Rédiger une procédure afin de préciser la fréquence (par exemple chaque semaine) du relevé informatique des températures et de leur analyse par la personne responsable, l'analyse devant être signée et archivée.

En cas d'anomalies constatées, informer le pharmacien sans délai, afin qu'il décide de la conduite à tenir. Dans l'attente, mettre les produits en quarantaine (toujours en condition réfrigérée au cas où la remise en stock soit possible). L'anomalie constatée et les mesures prises seront indiquées sur la fiche « Anomalies et mesures correctives » (Annexe 3).

En cas de panne ou de coupure de courant, laisser la porte du réfrigérateur fermée et vérifier la température du réfrigérateur lorsqu'il se remet en fonctionnement. En cas de panne, le pharmacien doit vérifier pour chaque médicament si la rupture de la chaîne du froid met en péril la qualité du produit (à vérifier auprès de chaque fabricant).

Qualification :

Les PST doivent être stockés dans une enceinte thermostatique régulièrement qualifiée afin de garantir que la température dans l'enceinte soit bien comprise entre +2°C et +8°C à tout moment et en tout point du volume utile.

L'objectif est de déterminer le point chaud et le point froid de l'enceinte thermostatique pour pouvoir ensuite disposer les sondes de façon judicieuse. Pour cela, mesurer en différents points du volume utile la température avec un système d'enregistrements étalonné (en général 9 pour des enceintes inférieures à 2m³, 15 pour une enceinte comprise entre 2 et 20m³, répartis à chacun des angles de l'espace de travail et au centre du volume ainsi délimité) durant 24 heures, ou éventuellement à l'aide d'une centrale d'acquisition et de traitement des données reliée à un logiciel informatique. Les capteurs doivent être positionnés à une distance des parois égale au dixième de chacune des dimensions du volume intérieur, et la position de chacun doit être identifiée. Lorsque la cartographie est réalisée en charge, les capteurs doivent être éloignés des produits d'au moins 50 mm.

L'introduction du capteur-enregistreur dans l'enceinte engendre des perturbations ambiantes. Il est nécessaire d'attendre après fermeture de l'enceinte que la température soit stabilisée avant de procéder à l'acquisition des données. Dans la pratique, un temps de stabilisation de deux heures est choisi. Une fois le régime établi atteint, l'acquisition des données se fait sur une durée de 30 minutes minimum, avec une fréquence minimum d'une mesure toutes les minutes mais en pratique, une durée d'acquisition d'une heure et une fréquence d'un relevé toutes les deux minutes sont conseillées.

Il est également recommandé de réaliser des essais de porte ouverte et des essais de simulation de panne de courant. L'essai de porte ouverte consiste à ouvrir la porte, puis à observer la ré-augmentation de température. La durée de l'ouverture de porte doit être comparable à celle régulièrement pratiquée en activité. L'essai de coupure de courant consiste à débrancher l'enceinte pendant deux heures et à observer la montée en température.

Réaliser cette cartographie de l'enceinte sur un matériel neuf et la renouveler au minimum tous les ans et après chaque intervention faisant suite à un événement pouvant avoir un impact sur les performances de l'enceinte (dégivrage, débranchement). Les pharmaciens peuvent le faire sur leur matériel en cours également. Archiver les documents relatifs à ces qualifications.

Remarque : L'intervalle entre deux requalifications des enceintes est déterminé en fonction de la notion de risque et des conséquences potentielles liées à la déclaration d'une non-conformité sur une chaîne de mesure mais aussi en fonction de l'âge de l'équipement et des résultats des étalonnages antérieurs. Pour un équipement neuf, la qualification de l'enceinte se fait tout d'abord à vide (qualification opérationnelle de l'enceinte), puis en charge (qualification de performance de

l'enceinte), puis si les résultats des étalonnages sont bons (aucun ajustage nécessaire, aucune dérive majeure), la périodicité d'un an peut être allongée. Si les résultats mettent en évidence une dérive, cette périodicité doit être raccourcie. La surveillance de l'équipement doit également être plus fréquente pour les équipements anciens.

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

Les thermomètres ou systèmes de mesure utilisés pour afficher la température doivent aussi faire l'objet d'un étalonnage régulier. Le certificat d'étalonnage obtenu doit indiquer que la marge d'erreur de la chaîne est bien inférieure à +/- 1°C. Ce document doit être validé par le pharmacien. Le thermomètre doit être placé au centre de l'enceinte, pour une mesure moyenne entre l'endroit le plus chaud et celui le plus froid. Cependant, aucune enceinte n'est parfaitement homogène. La pertinence de la localisation du capteur de température étant fixée par le constructeur de l'enceinte, cette information est à recueillir auprès de celui-ci. En cas de charge inhabituelle dans le réfrigérateur, ou d'ouverture plus fréquente de la porte, régler de nouveau le thermostat si besoin (lorsque le réglage est manuel).

NB : Choix du système d'enregistrements et son emplacement

Certains réfrigérateurs sont dotés d'un système d'enregistrement automatique de la température permettant de générer des courbes de température couplé à un système d'alarme.

La possibilité de lire la température par un affichage visible de l'extérieur est à préférer car cela évite d'ouvrir la porte du réfrigérateur.

En l'absence d'un tel dispositif, il est recommandé d'utiliser un thermomètre ou un système d'enregistrements présentant les caractéristiques suivantes :

- Thermomètre à affichage des températures minimum et maximum (électronique ou non) à vérifier à chaque ouverture de l'officine et réinitialiser la sonde mini-maxi à chaque fermeture
- Etendue de mesure comprise environ entre -2°C à +15°C, avec alarmes basse et haute réglées respectivement à +2°C/+8°C
- Graduation comprise entre 0,5 et 1°C pour permettre une lecture précise
- Inertie de mesure réduite (quelques minutes) pour correspondre à la température réelle de conservation du médicament

○ **3. Dispensation**

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

Pour toute délivrance d'un PST, le personnel doit expliquer au patient les modalités de conservation de ces médicaments (que la pochette isotherme ne permet pas une protection longue et qu'ils doivent par conséquent rentrer chez eux au plus vite, qu'il est nécessaire de retirer le produit de la pochette pour le mettre au réfrigérateur...). Si ce PST peut se conserver à température ambiante pendant quelque temps, il est précisément dit aux patients quelle est la durée limite.

Pour expliquer les choses clairement, l'idéal est de remettre une note explicative aux patients et de délivrer le médicament dans un emballage isotherme contenant une plaque eutectique : l'accumulateur de froid ne doit en aucun cas être en contact avec le produit à l'intérieur de la pochette au risque de le congeler. La qualification du système « emballage + plaque » peut être réalisée en mesurant la température dans l'emballage, selon différentes conditions extérieures (canicule par exemple) et ainsi la durée limite de conservation du médicament par ce système.

Exemple de fiche à remettre au patient :

Pharmacie : _____

RESPECT DE LA CHAINE DU FROID

Votre pharmacien vient de vous délivrer un médicament à conserver au froid.

Pendant son transport, ne pas l'exposer au soleil ou à la chaleur.

Il est impératif de remettre votre médicament **le plus rapidement possible dans un réfrigérateur.**

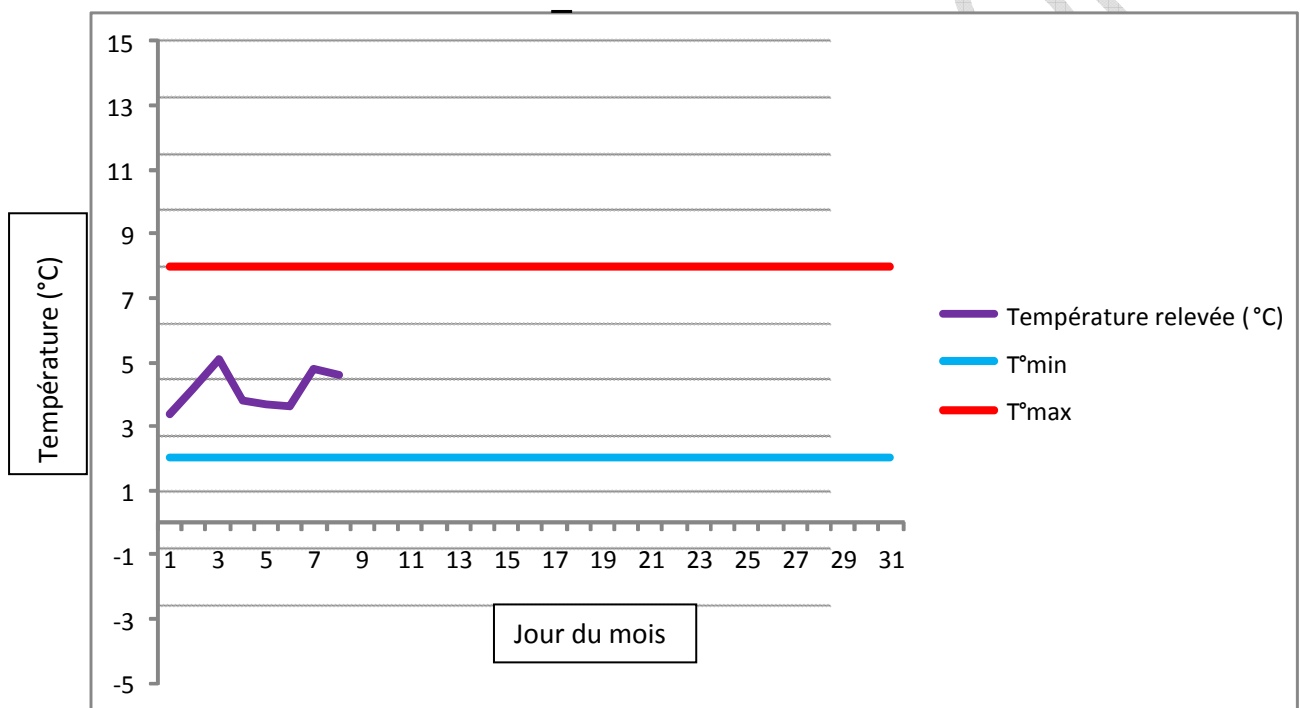
1. Stockez-le au milieu du réfrigérateur : jamais dans le bac à légumes ni dans la porte
2. Ne le mettez pas dans le compartiment à glace ni au congélateur
3. Evitez qu'il soit en contact avec les parois du réfrigérateur et les aliments présents
4. Assurez-vous que la température de votre réfrigérateur à cet endroit est comprise en +2°C et +8°C

Ce médicament thermosensible, comme tout médicament, ne pourra en aucun cas être repris par votre pharmacien.

Annexe 1 : Entretien de l'enceinte

Date	Entretien - Remarques	Signature

Annexe 2 : Contrôle de la température : Température relevée chaque jour



Annexe 3 : Anomalies et mesures correctives

Date	Anomalies constatées	Mesures correctives	Signature	Validation pharmaceutique

EMARGEMENTS DES UTILISATEURS

<u>NOM</u>	<u>SIGNATURE</u>	<u>DATE</u>

RECOMMANDATIONS