**Q**

**UALIFICATION des ENCEINTES THERMIQUES.**

**(Dans les dépôts de produits sanguins)**

Dr Delphine GORODETZKY

Dr Pierre FRESSY

Dr Olivier LEMAIRE

Coordonnateurs hémovigilance et sécurité transfusionnelle région ARA.



6°CC

4°CC

2°CC

8°CC

5°C

2°CC

*Qualification: fait de satisfaire à un ensemble de conditions pour pouvoir utiliser un local, un équipement ou un logiciel.*

**Sommaire :**

**Sommaire :**

**Glossaire :**

1. **Définition des divers types de qualification :**
2. **Les variations thermiques à l’intérieur de l’enceinte :**
	1. Variation de la température en un point donnée : Régulation de l’enceinte
	2. Variation de la température en fonction de la position du capteur dans l’enceinte
	3. L’enceinte parfaite
	4. Obsolescence de l’enceinte
	5. Back up
	6. Les qualifications opérationnelles et qualification de performance
3. **Les enregistrements continus de la température :**
	1. Méthode
		1. Disque d’enregistrement
		2. Enregistrement informatique du capteur interne à l’enceinte
		3. Enregistrement par un capteur extérieur à l’enceinte
	2. Remarques
4. **Les Alarmes :**
	1. Paramétrage des alarmes
	2. Tests des alarmes
		1. Alarmes hautes
		2. Alarmes basses
		3. Le test des alarmes déportées
		4. Le test des alarmes dans le cadre des opérations de maintenance
5. **Caractérisation de l’enceinte**:
	1. La caractérisation des enceintes: En pratique : la norme NF 15-140
		1. Mesure de la Température de l’air dans l’enceinte :
		2. Spécifications : consigne et EMT
		3. Le nombre de capteurs :
		4. Les conditions environnementales :
		5. Les conditions de remplissage :
		6. La durée des mesures:
		7. Caractérisation de l’enceinte en état stable
		8. Le renouvellement des caractérisations au cours de la vie de l’enceinte:
	2. La Lecture d’un rapport de caractérisation :
		1. Vérifications initiales :
		2. Les données de mesures brutes :
		3. Les données de mesures calculées:
			1. Ecart de consigne :
			2. Stabilité maximale
			3. Erreur d’indicateur
			4. Les incertitudes de mesures:
			5. Homogénéité de l’environnement
			6. Conformité
	3. Les programmes spéciaux :
	4. Optimisation des qualifications de performance

**Bibliographie :**

**Glossaire :**

***Caractérisation (cartographie) et vérification d’une enceinte climatique :*** consiste à la caractériser par l’étude de la répartition et de la fluctuation des températures internes et par conséquent de déterminer sa conformité par rapport aux spécifications du constructeur ou aux exigences définies par le laboratoire.

***Charge d’une enceinte:*** ensemble de produits destinés à être incubés ou conservés simultanément dans une enceinte.

***Conformité*:** conclusion dans le sens de la satisfaction des exigences spécifiées : caractéristiques réglementaires et/ou spécifications internes et externes.

***Ecart de consigne*** : différence entre la valeur de consigne et la valeur moyenne de chaque paramètre mesuré dans l’espace de travail.

***Enceinte thermostatée:*** espace clos où la température, est régulée de manière à la maintenir proche d’une valeur cible. Ces enceintes peuvent servir à la conservation d’échantillons, de réactifs (réfrigérateurs et congélateurs), de produits sanguins ou à la réalisation d’examen de biologie (étuve).

***Espace de travail:*** partie du volume intérieur de l’enceinte dans laquelle les conditions d’environnement spécifiées sont maintenues dans les erreurs maximales tolérées.

***Erreurs maximales tolérées (EMT):*** valeur extrême de l’erreur de mesure, par rapport à une valeur de référence connue, qui est tolérée par les spécifications ou règlements pour un mesurage, un instrument de mesure ou un système de mesure donné.

***Homogénéité*:** traduit l’uniformité des températures dans l’espace de travail. C’est la différence maximale entre les moyennes des mesures d’un capteur augmentées de l’incertitude élargie associée : H = (Xmj + Umj)max – (Xmj – Umj)min.

***Qualification:*** fait de satisfaire à un ensemble de conditions pour pouvoir utiliser un local, un équipement ou un logiciel**.**

***Qualification de conception (QC):*** la qualification de conception a pour but de vérifier la conformité qualitative et quantitative des spécifications documentées depuis l’expression des besoins jusqu’aux ordres de mise en œuvre, incluant les données d’entrée, revue de conception, cahier des charges.

***Qualification d’installation (QI):*** la qualification d’installation a pour objet de :

- vérifier que le système est correctement installé. Elle est réalisée selon un protocole qui décrit les responsabilités, les objectifs, les critères d’acceptation liés à la phase de QI. Les documents sont les scripts d’installation, le rapport de QI, les fiches d’incident ;

- vérifier par la documentation qu’un matériel, local ou système a été construit, assemblé, mis en place et raccordé conformément aux spécifications réglementaires et à celles du cahier des charges et que les recommandations du fournisseur ont été prises en compte.

***Qualification opérationnelle (QO)*** : la qualification opérationnelle a pour objet de :

- vérifier l’adéquation entre la réponse du prestataire et les fonctionnalités du système. Elle est réalisée selon un protocole qui décrit les responsabilités, les objectifs, les critères d’acceptation liés à la phase de QO ;

- fournir la démonstration, étayée par les documents précédemment définis lors de la qualification d’installation, que les composants du système ou du matériel à tester ou à mesurer (les automatismes, les systèmes d’acquisition de données, d’enregistrement, de régulation, les alarmes et les sécurités) fonctionnent de façon reproductible dans les plages de performance prévues par l’utilisateur dans le cahier des charges, à la documentation du fournisseur et aux limites établies par les spécifications.

Cette qualification doit succéder à la qualification d’installation.

***Qualification de performance (QP)*** : la qualification de performance a pour objet de:

- vérifier et prouver que le matériel ou le système dans son ensemble et dans des conditions réelles d’utilisation fonctionne correctement et de façon reproductible et répond aux besoins exprimés dans le cahier des charges de l’utilisateur ;

- vérifier et prouver à l’aide des tests appropriés que le système dans son ensemble et dans des conditions réelles d’utilisation fonctionne correctement et de façon reproductible et que le produit obtenu est conforme. La qualification de performance suit la qualification opérationnelle.

***Homogénéité (NF X15-140) :*** différence maximale, obtenue en régime établi, entre les moyennes des mesures, augmentées de leur incertitude élargie, dans l’espace de travail pendant la durée des mesures. Elle est exprimée dans la même unité que le paramètre considéré.

***Régime établi (NF X15-140) :*** état atteint par l’environnement quand les écarts, entre les valeurs en chaque point de l’espace de travail et la valeur de consigne, sont stabilisés pour chacun des paramètres d’environnement.

***Spécimen :*** produit destiné à être essayé conformément aux méthodes de la norme NF EN 60068-1. Note :un spécimen est dit «dissipant » lorsqu’il dégage de la chaleur. Un spécimen est dit « absorbant» lorsqu’il absorbe de la chaleur.

***Spécifications*** : document formulant des exigences. Elles incluent pour les PSL leurs caractéristiques et celles propres aux procédés utilisés. Il est souhaitable que les exigences soient exprimées numériquement, avec leurs unités convenables et en précisant les limites

***Stabilité***: est définie par la variation maximale de la température en un point de mesure de l’espace de travail.

***Indicateur d’environnement*** : correspond au capteur positionnée dans l’enceinte pour enregistrer la température en continue au jour le jour.

***Température de l'air Xair:***Moyenne arithmétique des mesurages de la température de l'air dans l'enceinte.

***Température conventionnelle***. En un point donné de la caractérisation, la température conventionnelle est la température moyenne sur la durée de la caractérisation, augmentée ou diminuée de son incertitude de mesure.

***Temps de récupération de la température*** : temps nécessaire pour que l’enceinte retrouve un régime établi (dans les EMT) après une action volontaire telle que ouverture de porte, chargement/déchargement. Le temps d’ouverture de porte doit être d’une minute avec une ouverture totale. Le temps de récupération peut être déterminé graphiquement.

***Valeur de consigne*** : valeur entrée sur le régulateur de l’enceinte pour obtenir la condition désirée.

***Valeur conventionnelle maximum (Xmj + Umj)***: valeur moyenne des mesures de température au niveau du capteur J augmentée de l’incertitude élargie.

***Valeur conventionnelle minimum (Xmj – Umj)*** : valeur moyenne des mesures de température au niveau du capteur J diminuée de l’incertitude élargie.

***Valeur minimale calculée*** : plus petite des valeurs conventionnelle maximum sur l’enceinte.

***Valeur maximale calculée*** : plus grande des valeurs conventionnelle maximum sur l’enceinte.

1. **DEFINITIONS des DiVERS TYPES de qalifications**

Décision du 10 Juillet 2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L 1222-12 du code de la santé publique (1).

Cahier des charges : document structurant la vie de l’appareil

**Qualification de conception (QC)**:

Regroupe tout ce qui est fait et vérifié avant la commande

* Expression et validation d’un besoin.
* Rédaction d’un cahier des charges +++.
* Mise en concurrence de divers fournisseurs
* Choix
* Commande

L’attestation de bon fonctionnement du fabricant ne suffit pas. Il faut prouver le bon fonctionnement sur le terrain.

**Qualification d’installation (QI)**:

Regroupe tout ce qui est fait et vérifié, de l’achat à la mise en route de l’appareil

* Contrôle à réception, qualité du transport
* Vérification des conditions d’installation (poids, éclairage, humidité T° du local, alimentation électrique …)
* Présence de documents techniques « fabricant »
* Spécifications réglementaires éventuelles
* Mise en route, on appuie sur le bouton ON et ça marche …

Dans les documents réglementaires concernant les dépôts, il n’existe pas de description précise des modalités de réalisation des QO et QP.

**Qualification opérationnelle (QO)**:

Vérification des items du cahier des charges concernant la ou les fonctions de l’appareil (conservation, décongélation, …). Elle finalise les qualifications initiales

et elle permet la mise en service « en routine » de l’appareil.

* Vérification du bon fonctionnement des alarmes
* Mise en route de l’enregistrement continu des températures
* Réalisation d’une caractérisation initiale des enceintes.

**Qualification de performance (QP)**:

Vérifie que l’appareil continue à bien fonctionner dans les conditions réelles d’utilisation au cours du temps

* Suivi de l’enregistrement continu de la température
* Vérification régulière du bon fonctionnement des alarmes
* Renouvellement des caractérisations de l’enceinte

**Dans les documents réglementaires concernant les dépôts, il n’existe pas de description précise des modalités de réalisation des QO et QP.**

LA QP ne se limite pas à un renouvellement de la caractérisation de l’enceinte

1. **LES VARIATIONS THERMIQUES a l’interieur de l’enceinte**

La température n’est pas strictement identique dans toute l’enceinte. Elle varie dans l’espace et dans le temps. L’espace de stockage ou espace de travail n’est pas homogène sur le plan des mesures thermiques (2).

* 1. **Variation de la température en un point donné : régulation de l’enceinte**

°C

 Régulation (environ 20 minutes)

Enregistrement continue de la température en un point de l’enceinte.

Lorsque le compresseur ne fonctionne pas, la température de l’air augmente progressivement (en bleu) dans l’enceinte jusqu'au niveau de la consigne paramétrée. Le compresseur génère alors du froid qui fait diminuer la température de l’air dans l’enceinte (en rouge). On constate donc toujours des oscillations autour de la valeur de consigne.



Graphique des données brutes (rapport de caractérisation des enceintes)

* 1. **Variation de la température en fonction de la position du capteur dans l’enceinte**

Dans une enceinte fermée l’air froid, plus lourd que l’air chaud, descend.

10°C



Les anciens réfrigérateurs non ventilés et sans freezer sont plus froid en bas qu’en haut.

2°C

* 1. **L’enceinte parfaite (12)**
* devrait permettre des cycles de régulation fréquents de manière à ce que les oscillations soient les plus faibles possibles,
* doit être ventilée de manière à permettre une répartition de l’air réfrigéré la plus homogène possible,
* doit laisser l’air circuler librement entre les parois et les produits (min. 25 mm), et entre les produits. L’enceinte doit être équipée de clayettes très ajourées,
* doit disposer d’un volume utile de rangement en adéquation avec les volumes stockés,
* doit être correctement éclairée,
* doit être conçue avec des matériaux résistants aux produits d’entretien et d’asepsie et permettant un nettoyage aisé et efficace,
* doit garantir un dégivrage automatique avec maintien de la température entre +2°C et +8°C,
* doit être équipée d’un système autonome et indépendant d’alarme
* Les alarmes doivent avoir une alimentation en électricité spécifique de celle de l’enceinte.
	1. **Obsolescence de l’enceinte : DeriVE**

Au fil du temps, l’enceinte va vieillir et les variabilités de température vont devenir de plus en plus importantes.

**Evolution rapide** : porte mal fermée, porte ouverte trop souvent ou trop longtemps, panne d’alimentation électrique, panne de la régulation, etc.

**Evolution lente :** perte de fluide frigo, usure compresseur, évolution de l’environnement, etc.



* 1. **BACK UP**

Le dépôt doit avoir à sa disposition une deuxième enceinte qui devra être qualifiée de la même manière que l’enceinte de base. Elle pourra être utile en cas de :

* Panne,
* Nettoyage,
* Stockage de masse.
	1. **Les qualifications opérationNelles et qualification de performance**

**QP**

**QO**

**QI**

**QC**

Pour assurer le bon fonctionnement de l’enceinte et être certain qu’elle est adaptée à son contenu, il faut prendre en compte, en début de vie de l’enceinte puis régulièrement, les variations de température en vérifiant (2, 3, 4, 5, 13):

* les enregistrements continus de la température (indicateur d’environnement),
* le paramétrage des alarmes, leur bon déclanchement adapté au contenu de l’enceinte,
* la caractérisation (ou cartographie) de l’enceinte,

Les qualifications opérationnelles et de performance ne se limitent pas à la réalisation de la caractérisation  qui est réalisée assez rarement alors que l’enregistrement de la température en continue, en un seul point, vise à être l’indicateur au jour le jour de la maîtrise de la température sur toute la zone de stockage.

Les qualifications QO &QP associent l’indicateur d’environnement des alarmes de fonctionnement et une caractérisation de l’enceinte







1. **Les enregistrements continus de la température :**

L’enregistrement en continue de la température de l’air dans l’enceinte est indispensable. Il existe plusieurs types de capteurs mais qui ont en commun le fait de constituer un suivi sur un point de la température de l’espace de travail. On parle d’indicateur d’environnement (2, 3, 4, 5, 13).

* 1. **Méthodes :**
		1. **Les disques d’enregistrement :**

Beaucoup d’inconvénients :

* Les disques « papier » ne permettent pas de faire une lecture « précise » de la température.
* Ils imposent un changement régulier du disque au risque que les tracés se superposent.
* Il n’est pas possible de maîtriser le positionnement du capteur dans l’enceinte.



Les disques papiers ne devraient être utilisés qu’en solution de backup, en cas de panne des autres méthodes d’enregistrement.

* + 1. **Enregistrement informatique du capteur interne à l’enceinte :**

Les enregistrements à partir du « capteur interne » de l’enceinte sont de plus en plus proposés par les fabricants d’enceintes.

* Les mesures ont la précision de la qualité du capteur qui n’est pas « contrôlée » au cours du temps. Absence de réétalonnage du capteur.
* On ne maîtrise pas toujours le positionnement de cette dernière dans l’enceinte.
	+ 1. **Enregistrement par un capteur extérieur à l’enceinte**
* L’acquisition et l’exploitation informatique des données est facile,
* Le capteur est indépendant de l’enceinte, indépendant du système de régulation de l’enceinte,
* Cela apporte une alarme supplémentaire à l’enceinte,
* la mesure du capteur est précise et régulièrement contrôlée (raccordement COFRAC annuel).
	1. **REMARQUE :**

Quel que soit le système d’enregistrement utilisé, les mesures doivent être analysées systématiquement et régulièrement, dans le cadre de la qualification de performance, par le personnel du dépôt pour s’assurer de la qualité de la température enregistrée et surtout pour visualiser le plus vite possible et avant mise en route des alarmes, une dérive de l’enceinte.

Les modalités du contrôle des températures par enregistrement en continue sont expliquées dans un document qualité du dépôt et sont formalisées par la signature ou le visa d’une personne habilitée pour la gestion du dépôt.

Il existe une conduite à tenir en cas d’enregistrement anormal. Le dépôt prévoit une solution dégradée en cas de panne du système d’enregistrement des températures

**6°C**

Risque de dérive à surveiller lorsque les mesures vont dans le même sens

**4°C**

Détection d’une dérive des températures dans le cadre d’une enceinte de conservation de CG

Le capteur ou indicateur d’environnement doit être étalonné pour déterminer son erreur de justesse et vérifier la cohérence des résultats par rapport à d’autres thermomètres. Il est étalonné une fois par le fabricant lorsque l’indicateur est intégré dans l’enceinte. Il peut être régulièrement étalonné s’il est indépendant de l’enceinte.

La détermination de l’incertitude de l’indicateur de suivi peut être prise en compte pour la détermination des seuils de déclenchement des alarmes qui lui sont associées. Pour une incertitude est de 0,2°C (incertitude souvent retrouvée) on devrait régler les alarmes d’une enceinte de conservation des concentrés globulaires à partir de 5,8°C pour les températures hautes et 2,2°C pour l’alarme basse.

Quelle incertitude pour le capteur ?

En pratique, on recommande que l’incertitude du capteur de contrôle soit inférieure au quart de l'EMT (voir plus loin). Pour le dépôt et une enceinte de conservation de concentrés globulaires : 2/4 = 0,50 °C.

Une fois définie, la position de l’indicateur d’environnement ne doit plus être modifiée. Le capteur doit être protégé de tout risque de déplacement au chargement ou déchargement de l’enceinte. Le capteur est solidaire de l’enceinte est ne peut être utilisé pour un autre espace de stockage

Il est parfois recommandé d’utiliser plusieurs indicateurs d’environnement en fonction des points froids et des points chauds (12)



1. **Les ALARMES :**
	1. **PARAMETRAGE DES ALARMES :**

Pour paramétrer les alarmes on peut procéder de diverses manières :

* Définition des alarmes aux valeurs de spécification de l’enceinte. Ce qui pour le dépôt correspond aux caractéristiques de stockage des produits sanguins (6).
* Définition des alarmes avec une « garde » arbitraire.
* Définition des alarmes avec prise en compte de l’incertitude du thermomètre de contrôle.
* On peut définir les alarmes en prenant en compte l’incertitude du capteur et les résultats de la caractérisation (voir optimisation des qualifications)
* On peut aussi ne pas vouloir que l’alarme ne se déclenche à chaque ouverture de porte. On prévoit dans ce but une temporisation de l’alarme ou en amortissant le capteur par immersion dans un liquide

Une temporisation correspond au paramétrage d’un déclanchement de l’alarme lorsque la mesure de la température est deux fois « non conforme » pour deux mesures qui se suivent (entre 5 et 15mn en général).



**4.2. tests dES alarmeS**

**4.2.1. Les alarmes hautes :**

Pas de gros problème pour les alarmes hautes qui peuvent être testées lors des opérations de nettoyage et de dégivrage. Bien penser à enregistrer la mise en route des alarmes et noter la température de déclanchement de l’alarme haute.

**4.2.2. Les alarmes basses**

Le niveau bas pour un congélateur est sans intérêt.

Au niveau des enceintes de conservation des CG, il faut pouvoir accéder au capteur pour la mettre en situation de température sous 2°C. (Voir le service technique de l’établissement).

**Si le capteur est accessible :**

Après avis du service technique,

Préparer un gros tube rempli de sérum physiologique à une température proche de la congélation,

Y plonger le capteur,

Relever la T° indiquée et vérifier si l’alarme se déclenche.

Quel que soit le type d’alarmes utilisé, ces dernières doivent être régulièrement testées pour en assurer un bon fonctionnement dans le cadre de la qualification opérationnelle (QO) puis lors des qualifications de performances (QP). Les données de paramétrage des alarmes (définition des niveaux, délai de déclanchement…) prennent en compte les caractéristiques des produits sanguins labiles (6).

Ces tests sont décrits dans un document du dépôt et sont enregistrés. Le visa ou la signature d’une personne habilitée à la gestion du dépôt prouve l’analyse et la validation de ces tests. Il est nécessaire d’enregistrer le déclanchement de l’alarme et la température de déclanchement.

Le dépôt a mis en place une conduite à tenir en cas de test anormal. Le dépôt prévoit une solution dégradée en cas de panne du système d’alarme.

**4.2.3. Le test des alarmes déportées**

Il est nécessaire d’inclure dans la qualification opérationnelle et de performance des alarmes un test concernant les alarmes déportées, et de l’enregistrer.

**4.2.4. Le test des alarmes dans le cadre des opérations de maintenance**

Dans le cadre de la maintenance des appareils, déléguée au service médicotechnique de l’établissement ou à un prestataire, il est demandé de prévoir un test des alarmes. Il est souvent difficile de savoir avec précision ce qui est réalisé. Penser à préciser les choses lors de l’élaboration de la convention avec le prestataire ou le service médicotechnique de l’établissement.

* Alarmes hautes et basses ?
* Modalités de déclanchement ?
1. **La CAractérisation de l’enceinte.**

On distingue généralement les enceintes thermostatiques (régulation de la température avec ou non surveillance de l’humidité relative) et des enceintes climatiques (régulation de la température et régulation de l’humidité relative).

Nous ne sommes concernés que par le suivi métrologique des enceintes thermostatiques

Le dépôt sous traite la réalisation des caractérisations (cartographies) à un prestataire.

**Choisir le prestataire** :

* Demander que la caractérisation soit faite selon NF X 15-140 ou CEI 60068-3-11
* Demander un certificat d’étalonnage de son système d’acquisition des données.
* Préférer un prestataire accrédité pour son activité par le COFRAC.
	1. **La caractérisations des enceintes, la norme NF 15-140 (2013).**

Les enceintes thermostatiques ou climatiques sont de plus en plus surveillées, caractérisées, vérifiées…En France, les caractérisations des enceintes thermiques se font, jusqu’à présent selon une norme française la NF X 15-140 (2013) même si il existe une norme internationale CEI 60068-3-11. (7,8, 9,10).



Le programme de caractérisation est réalisé sur une enceinte en fonctionnement, stabilisée et prévoit divers recueils et analyses des données mesurées.

* + 1. **Mesures de la Température de l’air dans l’enceinte :**

La température de l’air est mesurée dans l’enceinte à partir de 9 ou 15 capteurs répartis pour couvrir tout l’espace de travail, tout l’espace de stockage.



Répartition des neuf points de mesure dans une enceinte

* + 1. **SPECIFICATIONS : Consigne et EMT**

Pour pouvoir interpréter une caractérisation, il faut donner à l’opérateur la valeur de consigne (Xco) et l’EMT (erreur maximale tolérée).

Pour l’activité, dépôt de produits sanguins, ces données sont directement issues des caractéristiques de stockage des produits sanguins (6).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| PRODUIT | CONSIGNE (Xco) | EMT |  |
| Concentrés Globulaires | 4°C | -2°C | +2°C | La T° de l’enceinte doit se située à 4° avec une tolérance de 2°C à 6°C |
| Plasmas Frais Congelés | -35°C ou -30°C | -5°C | +5°C | La T° de l’enceinte doit se situer sous -25°C |
| T° de décongélation PFC | 37°C | -2°C | +2°C | La T° du décongélateur doit donc se situer entre 35°C et 39°C |

Consignes et EMT pour les enceintes d’un dépôt de produits sanguins

La commande d’une caractérisation pour une enceinte thermique à un prestataire doit être accompagnée des spécifications pour chaque enceinte.

**Attention :** Dans les laboratoires ou les pharmacies, les enceintes sont caractérisées avec 5°C (consigne) +/3°C (EMT). Ces spécifications ne conviennent pas pour les PSL., puisque des points à 7,5°C, par exemple, sont conformes pour la conservation des réactifs mais pas pour les produits sanguins.

Il faut remarquer que la conformité concerne la température dans l’enceinte et non pas la température au sein du produit. Dans l’activité conservation des produits sanguins, La conformité « *produit* » s’exprime par une conformité « *équipement* ».

* + 1. **Le nombre de capteurs :**
* Lorsque le volume intérieur est ≤ 2 m3, on utilise neuf capteurs (9 points).

On dispose un capteur à chaque angle et un au milieu de l’espace de travail. C’est la situation la plus fréquemment rencontrée dans les dépôts.

* Lorsque le volume est compris entre 2 m3 et 20 m3, on utilise quinze capteurs.

C’est le cas des dépôts qui utilisent des chambres froides en enceinte de dépannage par exemple.

Le rapport de caractérisation précise l’emplacement des capteurs utilisés.

* + 1. **Les conditions environnementales :**

Les conditions d’environnement doivent correspondre à celles préconisées par le constructeur de l’enceinte (13).

Ces conditions sont vérifiées et sont reprises dans le rapport de caractérisation.

D’une façon générale la norme NF EN 60068-1 recommande les conditions suivantes :

- température comprise entre  +15 °C et +35 °C,

- humidité relative comprise entre 25 % HR et 75 % HR,

- pression atmosphérique comprise entre 860 hPa et 1060 hPa.

- Tension électrique comprise entre 207 V et 1060V

* + 1. **Les conditions de remplissage :**

Il est préférable de réaliser les mesures sur une enceinte à un niveau de remplissage correspondant à son utilisation en routine.

Le rapport de caractérisation précise le niveau de charge et si la disposition du contenu est homogène.

On peut définir la notion de remplissage de l’enceinte suivant cet exemple :

- vide : charge : ≤ 10 % de la surface des plateaux,

- pleine : charge : > 75 % de la surface des plateaux,

- mi- charge : > 10 % et ≤ 75 % de la surface des plateaux.

**Important :** respecter les taux de remplissage définis par le constructeur et sensibiliser l’utilisateur à la circulation de l’air permettant de conserver les échantillons à la température souhaitée. Pour le bon fonctionnement de l’enceinte, l’air circule librement entre les parois et les produits et entre les produits. Les clayettes sont ajourées.

* + 1. **La durée des mesures:**

La durée d’acquisition des mesures est de 30 min minimum avec au moins deux cycles de régulation (norme NFX 15-140). En pratique, le temps de régulation est souvent de 20 mn. Il est donc préférable de réaliser la caractérisation sur une heure pour avoir deux cycles de régulation. Ceci peut se vérifier sur le graphique représentant la répartition des données brutes.

Des temps de mesure sont parfois beaucoup plus longs et en particulier pour les enceintes de type congélateur (cycles de dégivrage) ou si les enceintes sont situées dans un local non climatisé.

Dans tous les cas, il faut obtenir pour chaque capteur plus de 30 relevés de température pour que les données sur cet échantillon soient représentatives et pour diminuer l’incertitude des mesures. Le nombre de mesures par capteur est précisé dans le rapport. Le rapport de qualification précise l’intervalle de prise des mesures (ex: 1 mn).

* + 1. **Caractérisation de l’enceinte en état stable :**

Lorsque l’opérateur installe les capteurs dans l’enceinte, il provoque une modification de la température de l’espace de travail du fait de l’ouverture des portes. L’enceinte va avoir besoin d’un certain temps pour retrouver son mode de fonctionnement qu’on espère au niveau de la consigne. Les mesures de caractérisation ne peuvent être intéressantes que lorsque l’équilibre est revenu ; lorsque les mesures de températures sont stables.

Pour vérifier que le régime de fonctionnement est bien stabilisé lors de la prise des mesures, on peut observer la courbe de répartition de l’ensemble des mesures.

En pratique, il peut être intéressant de connaitre le temps de stabilisation d’une enceinte après ouverture. Cette analyse peut être faite lors d’une caractérisation.

Non Stable

Stable

Stabilité des températures

* + 1. **Le renouvellement des caractérisations au cours de la vie de l’enceinte:**

La périodicité de la caractérisation n’est pas réglementairement fixée. Elle est fonction de la fréquence et des conditions d’utilisation, des éventuelles dérives dans le temps, de l’usure…

La périodicité initiale peut être modifiée en fonction de la variation des résultats obtenus entre deux vérifications successives.

Dans des conditions « normales » de fonctionnement et en absence d’exigence réglementaire particulière, l’établissement français du sang et les coordonnateurs d’hémovigilance recommandent une caractérisation tous les deux à trois ans.

La périodicité recommandée pour la conservation des médicaments est d’une année (12)

**!**

* 1. **La Lecture d’un rapport de caractérisation :**

Dans le cadre de l’activité d’un dépôt de produits sanguins, toutes les données d’un rapport de caractérisation ne sont pas utiles, mais la prise en compte de certaines est indispensable. Savoir lire un rapport de caractérisation est indispensable puisque c’est le dépôt qui, en dernier lieu, est responsable de ce qui sera fait de ce rapport au sein du dépôt.

On voit, de temps en temps, des rapports non conformes (et pourtant bien identifiés « non conformes ») proposés dans les dossiers d’autorisation de dépôts. Le personnel du dépôt doit prendre connaissance du dossier, le comprendre, attester de tout cela en le signant et l’intégrer dans une attestation globale de qualification opérationnelle puis de performance.

Le personnel du dépôt doit signer les rapports de caractérisation des enceintes pour prouver la lecture et la prise en compte des données.

Le



* + 1. **Vérifications initiales :**

Check liste, à voir, avant même de se lancer dans une validation du rapport

|  |  |
| --- | --- |
| A vérifier : | **Vérification** |
| Le prestataire utilise la norme NFX 15-140 : | **OK** |
| Les spécifications (consigne et EMT) pour l’enceinte sont précisées et sont compatibles avec la nature du contenant : | **OK** |
| Incertitude de chaque capteur inférieure à 0,5°C (Ucj) : | **OK** |
| Le prestataire est accrédité par le COFFRAC (recommandé) : | **OK** |
| Identification précise du rapport de caractérisation : | **OK** |
| Identification précise de l’enceinte : | **OK** |
| Description de la charge et de la répartition du contenu : | **OK** |
| La durée des mesures dépasse 30 mn (plutôt même 60 mn) : | **OK** |
| Le test comporte plus de 30 mesures: | **OK** |
| Fréquence maximum des mesures 60 secondes : | **OK** |
| Mesures prises en compte enregistrées en état de fonctionnement stable de l’enceinte : | **OK** |
| Les conditions environnementales sont prises en compte : | **OK** |
| Identification de l’opérateur : | **OK** |
| Date de réalisation de la caractérisation : | **OK** |

Vérification du rapport

L’erreur la plus courante est l’utilisation des spécifications pour le laboratoire 5°C +-3 au lieu de 4°C +-2.

* + 1. **Les données de mesures brutes :**

Les mesures de la température pour chaque capteur sont jointes au rapport. Elles peuvent servir en cas de besoin mais de manière générale, elles ne sont pas consultées par les personnels des dépôts.

Ces données brutes sont représentées sous forme d’un graphique regroupant chaque mesure de chaque capteur pendant le temps de la caractérisation. Ce type de représentation permet :

* l’identification de valeurs non conformes,
* la vérification que l’enceinte est bien en fonctionnement établi et stable.
* La vérification, en fonction de l’aspect des ondulations des courbes, de la qualité de la régulation de l’enceinte.



Graphiques des données brutes (rapport de caractérisation)

* + 1. **Les données de mesures calculées:**

Pour chaque capteur, les mesures sont l’objet de divers calculs :

* Xmj = valeur moyenne des températures relevées par le capteur j
* Sj : écart type des mesures de température pour le capteur j
* valeur maximale de la série de mesure pour le capteur j
* valeur minimale de la série de mesures pour le capteur j

Pour l’ensemble de l’enceinte :

* Xair : moyenne des valeurs moyenne de chaque capteur
* Xin : température moyenne affichée relevée régulièrement dans le temps de caractérisation (°C).



* + - 1. **Ecart de consigne :**

L’Ecart de consigne est représenté par la différence entre la valeur de

consigne et la température moyenne de l’air dans l’enceinte (moyenne des valeurs de tous les capteurs) : X co – X air.

* + - 1. **Stabilité maximale :**

La stabilité est définie par la variation maximale de la température en un point de mesure de l’espace de travail. Correspond au plus grand écart type obtenu par calcul sur les mesures de chaque point de la caractérisation (Sj max). Elle est exprimée dans la même unité que le paramètre considéré (°C). Cela permet d’apprécier la qualité du processus de régulation de l’enceinte.

* + - 1. **Erreur d’indicateur :**

C’est l’écart entre la température moyenne de l’enceinte et la température affichée par l’enceinte (indicateur d’environnement). Cette erreur d’indication permet de vérifier l’exactitude de l’afficheur de température. Pour obtenir cette donnée, il faudra que la température indiquée par l’enceinte soit relevée régulièrement en cours de caractérisation : X in – X air.

* + - 1. **Les incertitudes de mesures:**

Sans rentrer dans les détails, chaque valeur mesurée n’est pas à considérer comme une valeur fixe et certaine mais un intervalle prenant compte de l’incertitude de tout ce qui permet de faire la mesure.

Le rapport de caractérisation indique l’incertitude élargie pour chaque mesure réalisée avec chaque capteur. Cette incertitude prend en compte l’incertitude propre de chaque capteur U cj

Umj : incertitude élargie pour le capteur j du système de mesure.

U  incertitude élargie pour l’enceinte.

Quelle incertitude propre pour le capteur  (Ucj)?

En pratique, on recommande que l’incertitude du capteur de contrôle soit inférieure au quart de l'EMT Pour le dépôt et une enceinte de conservation de concentrés globulaires : 2/4 = 0,50 °C.

* + - 1. **Homogénéité de l’environnement:**

L’homogénéité traduit l’uniformité des températures dans l’espace de travail. C’est la différence entre les moyennes du capteur le plus élevé augmenté de l’incertitude élargie et le capteur le plus faible diminué de l’incertitude élargie : Hj = (Xmj + Umj) max – (Xmj – Umj) min

* + - 1. **Conformité :**

Pour qu’une enceinte soit déclarée conforme, il faut que la moyenne des mesures de température de chaque point et son incertitude associée appartiennent à l’intervalle consigne +/- EMT.

En pratique, pour vérifier la conformité de l’enceinte, capteur par capteur, on va comparer :

Xmj +/- Umj (températures conventionnelles minimum et maximum pour le capteur j) et Xco +/- EMT.



XCO + EMT

Xmj + Umj

XCO

Xmj

Xmj

XCO - EMT

Xmj - Umj

Conformité

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Capteur** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** |
| **Nombre de mesures** | 1612 | 1612 | 1612 | 1612 | 1612 | 1612 | 1612 | 1612 | 1612 |
| **Moyenne (°C) (Xmj)** | 4,97 | 6,05 | 5,85 | 5,94 | 6,10 | 4,96 | 5,04 | 5,63 | 5,43 |
| **Ecart type (°C) (Sj)** | 1,02 | 0,63 | 0,55 | 0,63 | 0,61 | 1,01 | 1,00 | 0,70 | 0,91 |
| **Température maximale mesurée de la série (°C)** | 7,03 | 7,25 | 6,96 | 7,22 | 7,24 | 7,02 | 7,04 | 7;05 | 7,67 |
| **Température Minimale mesurée de la série (°C)** | 2,71 | 4,71 | 4,74 | 4,65 | 4,76 | 2,95 | 3;03 | 4,22 | 3,59 |
| **Température de consigne (°C) (Xco)** | 5 – écart de consigne = 0,41 |
| **Température moyenne globale (°C) (Xair)** | 5,41 |
| **Température moyenne affichée relevée régulièrement dans le temps de caractérisation (°C)** | 5,10 |
| **Umj** | 2,06 | 1,27 | 1,11 | 1,29 | 1,24 | 2,06 | 2,01 | 1,41 | 1,84 |
| **Valeur conventionnelle maximum (Xmj + Umj)** | 7,03 | 7,25 | 6,96 | 7,22 | 7,24 | 7,02 | 7,05 | 7,05 | 7,27 |
| **Valeur conventionnelle minimum (Xmj – Umj)** | 2,91 | 4,71 | 4,74 | 4,65 | 4,76 | 2,91 | 3,03 | 4,22 | 3,59 |
| **Conformité****(2°C – 8°C)** | **OK** | **OK** | **OK** | **OK** | **OK** | **OK** | **OK** | **OK** | **OK** |

Exemple pour une enceinte avec spécification 5°C +/- 3°C

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Capteur** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** |
| **Moyenne (°C) (Xmj)** | 4,97 | 6,05 | 5,85 | 5,94 | 6,10 | 4,96 | 5,04 | 5,63 | 5,43 |
| **Umj** | 2,06 | 1,27 | 1,11 | 1,29 | 1,24 | 2,06 | 2,01 | 1,41 | 1,84 |
| **Valeur conventionnelle maximum (Xmj + Umj)** | 7,03 | 7,25 | 6,96 | 7,22 | 7,24 | 7,02 | 7,05 | 7,05 | 7,27 |
| **Valeur conventionnelle minimum (Xmj – Umj)** | 2,91 | 4,71 | 4,74 | 4,65 | 4,76 | 2,91 | 3,03 | 4,22 | 3,59 |
| **Conformité****(2°C – 6°C)** | **NC** | **NC** | **NC** | **NC** | **NC** | **NC** | **NC** | **NC** | **NC** |

Exemple pour une enceinte avec spécification 4°C +/- 2°C

Dans cet exemple, l’homogénéité est égale à 7,25°C-2,91°C = 4,34°C

Cette enceinte présente une homogénéité assez mauvaise comme ce qu’il est possible de voir sur les enceintes non ventilées. On peut encore rencontrer dans les dépôts ce type d’enceinte, en appareil de dépannage.

Ne pas utiliser des enceintes non ventilées dans les dépôts de produits sanguins.

Utiliser des étagères ajourées et éviter de mettre les produits dans des bacs fermés.

Cet exemple, montre que pour les spécifications (5°C =/- 3°C), cette enceinte ne présente pas de valeurs au-delà de la consigne (Xco) +/- EMT et serait conforme. Mais ce n’est plus le cas si on devait y entreposer des concentrés globulaires puisque dans ce cas les spécifications seraient 4°C +/-2°C.

* 1. **LES PROGRAMMES SPECIAUX :**

Il est possible d’ajouter, à la caractérisation, de base des tests supplémentaires :

* intégration d’un cycle de dégivrage,
* demande d’exploiter les valeurs du capteur de surveillance observées pendant la caractérisation,
* retour au niveau de fonctionnement stable après coupure de courant,
* intégration de la détermination du temps de récupération (ouverture de porte …).

Le temps de récupération de la température est le temps nécessaire pour que l’enceinte retrouve un régime établi (dans les EMT) après une action volontaire telle que ouverture de porte, chargement/déchargement. Le temps d’ouverture de porte doit être d’une minute avec une ouverture totale. Le temps de récupération peut être déterminé graphiquement.

* 1. **Optimisation des QUALIFICATIONS DE PERFORMANCE.**

La qualification d’une enceinte repose sur le trépied :

* enregistrement continue de la température,
* alarmes,
* caractérisation de l’enceinte.

Les caractérisations sont des opérations complexes et coûteuses qui ne peuvent pas être demandées très souvent. L’élément de base pour la qualification, au jour le jour, est l’enregistreur en continue de la température encore appelé « indicateur d’environnement ». Cependant les informations de ces divers tests doivent se rapprocher et se mutualiser pour obtenir une conservation la plus adaptée possible aux produits sanguins.

* + 1. **Qualification métrologique sans prendre en compte conjointement les données de l’indicateur d’environnement et les données de la caractérisation:**

C’est la situation la plus souvent rencontrée dans les dépôts de produits sanguins :

* il existe un capteur pour la mesure des températures en continue,
* mais sa position dans l’enceinte n’est pas définie,
* les alarmes sont paramétrées pour se déclencher sous 2°C et au-dessus de 6°C pour une enceinte de conservation des concentrés globulaires,
* on réalise régulièrement une caractérisation de l’enceinte, uniquement pour avoir la conformité de l’enceinte (au sens du référentiel NF X 15-140).

Supposons que le capteur de l’indicateur d’enregistrement soit situé dans un endroit de l’enceinte (point A) ou la température varie très peu avec une valeur moyenne de 4°C et toutes les mesures du capteur indicateur d’environnement sont situées entre 3°C et 5°C. Supposons qu’il existe, dans cette même enceinte, une autre zone de température (point B) plus élevée et plus instable (4,5°C +/- 1,5°C).

Si l’enceinte dérive, la température au point B peut dépasser 6°C; mais l’alarme ne se déclenchera pas puisque elle est liée à un capteur au point A, zone plus froide et plus stable.

Il faudra parfois beaucoup de temps pour que la dérive soit suffisamment importante pour qu’elle impacte le point A et l’alarme. Pendant tout ce temps, les produits au point B ne sont pas conservés de manière conforme aux spécifications.

La méthode qui est utilisée dans beaucoup de dépôt ne permet pas de prendre en compte l’hétérogénéité des températures dans l’espace de travail et ne permet donc pas de maîtriser la conservation des produits sanguins.

**!**



6°C

6,5°C

**B**

5°C

4,5°C

3°C

4,5°C

Dérive 0,5°C

Conforme

5°C

5,5°C

**A**

4,5°C

4°C

3,5°C

3°C

Dérive

* + 1. **Qualifications en analysant l’indicateur d’environnement et les données de la caractérisation.**

Il est important de prendre en compte les données de l’indicateur d’environnement en association avec les données de la caractérisation de manière à considérer dans son suivi les caractéristiques d’homogénéité de l’enceinte.

Le fascicule de documentation FDV 08-601, permet de suivre simultanément les deux paramètres (11). Il est appliqué par l’Etablissement Français du Sang (4)

Lors des caractérisations, les mesures de l’indicateur d’environnement doivent être collectées dans le même temps que les mesures de la zone de travail. Elles doivent être analysées pour définir l’erreur d’indicateur (Xair – Xin). Cette erreur d’indication pourra être prise en compte dans la définition des alarmes de l’enceinte.

L’indicateur d’environnement doit avoir une position définie dans l’enceinte, indépendante du chargement de l’enceinte et protégée des opérateurs lors des opérations de chargements et déchargements de l’enceinte. Le capteur est solidaire de l’enceinte est ne peut être utilisé pour un autre espace de stockage.

Le document FDV 08-601 définit des dérives maximales pour l’enceinte et de ces données propose des limites pouvant être prises comme les niveaux d’alarme à paramétrer.

Calcul des dérives maximales :

D inf  = (Xco + EMT inf) – Température conventionnelle minimum (des 9 capteurs)

D sup  = (Xco + EMT sup) – Température conventionnelle maximale (des 9 capteurs)

Avec Xco valeur de consigne

Pour exemple (tableau N°3) D inf = - 0,90 D sup = 0,73 Enceinte pharmaceutique 5°C =/-3°C

Calcul des limites, définition des alarmes :

L inf = X in + D inf

L sup = X in + D sup

Avec X in moyenne des mesures de la température au niveau indicateur d’environnement pendant la caractérisation.

Pour exemple (tableau N°3) L inf = 4,51 L sup = 6,14 Enceinte pharmaceutique 5°C =/-3°C

Sur un plan métrologique, les alarmes ne sont pas forcément à régler aux niveaux des caractéristiques des produits sanguins. Il est même possible de les régler au-delà des spécifications pour pouvoir prendre en compte l’homogénéité des températures au sein de l’espace de travail.

1. **En RESUME.**
* La qualification des enceintes de conservation au dépôt de produits sanguins comporte trois volets non dissociables:
	+ - l’indicateur d’environnement,
		- le paramétrage et le suivi des alarmes,
		- la caractérisation.
* Les spécifications pour la conservation des concentrés globulaires est de 4°C +/- 2°C et pas 5°C +/-3°C. Ces spécifications sont celles correspondant à la conservation des réactifs et médicaments.
* Il est préférable de mettre en place une sonde indépendante de l’enceinte pour constituer l’indicateur d’environnement.
* L’indicateur d’environnement est testé pendant la caractérisation de l’enceinte
* La fréquence des caractérisations n’est pas réglementée mais les recommandations sont plutôt sur une fréquence maximale de 12 à 24 mois.
* Les alarmes définies au niveau des consignes supérieures et inférieures ne permettent pas de bien maîtriser l’enceinte.

**bibliographie:**

1. Décision du 10 Juillet 2018 définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L 1222-12 du code de la santé publique
2. Blanquart. B, Cretinon B, Maîtrise des enceintes thermostatiques dans les laboratoires : le début des difficultés ? 16th International Congress of Metrology, (2013)
3. Blanquart. B, Cretinon B, Borel R, Surveillance de la température dans les enceintes thermostatiques : utilisation(s) du témoin d’environnement, 17th International Congress of Metrology, (2015)
4. Reifenberg J.M., Riout E., Leroy A., Métrologie dans un laboratoire de biologie médicale: enjeux et difficultés, Revue Francophone des Laboratoires, N°**461**, pp. 69- 76 (2014)
5. Reifenberg J.M., Qualification et suivi des enceintes thermostatiques a l’Etablissement français du sang, Journées techniques du Collège français de métrologie « Vérification et performances des enceintes climatiques et thermostatiques » (2010).
6. Décision du 1er avril 2019 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles
7. FD X 15-140, Mesure de l’humidité de l’air -Enceintes climatiques et thermostatiques : caractérisation et vérification, AFNOR (2013)
8. FD V 08-601, Enceintes thermostatiques -Caractérisation, vérification et suivi quotidien, AFNOR (2005)
9. Vivarat-Perrin, MP Nouvelle norme pour la validation des enceintes, MESURES 806 - JUIN 2008
10. COFRAC, Guide technique d’accréditation et de vérification des enceintes thermostatiques et climatiques, LAB GTA 24 Révision 03
11. Fascicule de documentation FDV 08-601: Enceintes thermostatiques : Caractérisation, vérification et suivi quotidien (2005).
12. Recommandations de gestion des produits de sante soumis à la chaine du froid, Ordre des pharmaciens, 18 pages, (2009)
13. Commission SFSTP, D. Louvel C. Barbier, B. Baute, M.-D. Blanchin, M.-C. Bonenfant, D. Durand, X. Dua, R. Dybiak,C. Imbernon, C. Lebranchu, J.-J. Poulain, M. Vandenhende, Confirmation métrologique d’enceintes climatiques et thermostatiques, STP PHARMA PRATIQUES - volume 21 - N° 3 - mai-juin 2011