



HAL
open science

Nouvelles Bonnes Pratiques de Préparation : développement d'une grille d'audit et état des lieux dans deux Unités de Reconstitution des Anticancéreux

Thibault Catalot

► To cite this version:

Thibault Catalot. Nouvelles Bonnes Pratiques de Préparation : développement d'une grille d'audit et état des lieux dans deux Unités de Reconstitution des Anticancéreux. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02990668

HAL Id: dumas-02990668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990668v1>

Submitted on 5 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE

Option
PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE et RECHERCHE

Soutenu le jeudi 29 octobre 2020
À la Faculté de Pharmacie de Marseille

Par M. CATALOT Thibault
Né le 14 Mars 1991 à Besançon (25)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

***Nouvelles Bonnes Pratiques de Préparation :
développement d'une grille d'audit et état des lieux dans
deux Unités de Reconstitution des Anticancéreux***

----oOo----

JURY :

Président : Professeur VANELLE Patrice
Membres : Professeur NERICH Virginie
Docteur POURROY Bertrand
Docteur DELUCA Bénédicte
Docteur PELLEVOIZIN Claude
Docteur AZOUZA Wakil

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri Portugal, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Éric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET
BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE,
E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER- MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Édouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE,
BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Élise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Beatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE,
PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE
PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT
ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES
A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE
ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Bruno LACARELLE
Mme Frédérique GRIMALDI
M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL
M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-
SAMPOL

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Raphaëlle FANCIULLINO
Mme Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET
PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE
PHARMACIE CLINIQUE

Mme Anaïs MOYON
M. Florian CORREARD

ATER

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Patrice Vanelle, président du jury

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'apporter votre regard avisé et pertinent sur ce travail. Je vous prie de recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

À Madame le Professeur Virginie Nerich

Je vous remercie d'avoir accepté d'intégrer ce jury et d'apporter votre expertise sur ce travail. Merci de représenter ma faculté d'origine, la Faculté de Pharmacie de Besançon. Je vous exprime ici l'expression de mes sentiments respectueux et sincères.

À Madame le Docteur Bénédicte Deluca

Merci de me faire la joie d'être membre de ce jury. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que j'ai appris avec toi au cours de mon dernier semestre d'interne. Le stage aux essais cliniques restera inoubliable sur tous les aspects. Soit assurée de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Pellevoizin

Je vous remercie d'avoir accepté de rejoindre ce jury. Merci de m'avoir si bien accueilli dans votre service en tant qu'interne, en tant que faisant fonction d'interne et très bientôt en tant qu'assistant. Merci pour toute votre aide. Veuillez trouver ici ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Wakil Azouza

Merci de me faire le plaisir d'être membre de ce jury. Après m'avoir formé au laboratoire de pharmacocinétique lors de mon premier semestre d'interne, merci d'évaluer aujourd'hui ce travail. Soit assuré de mes remerciements les plus sincères.

À Monsieur le Docteur Bertrand Pourroy, directeur de thèse

Je vous remercie infiniment d'avoir dirigé ce travail de thèse, de m'avoir fait confiance et d'avoir toujours été présent. Mon stage à Oncopharma a été enrichissant, formateur et si plaisant. Pour votre savoir, votre expertise, votre aide, votre franchise, votre disponibilité, votre grande patience, votre bienveillance permanente et votre humour en toutes circonstances, merci du fond du cœur.

*L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs.*

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS	14
INTRODUCTION	16
LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ....	19
I Pharmacotechnie hospitalière.....	19
1) La pharmacotechnie	19
2) La pharmacie hospitalière et ses missions	20
3) Les différents types de préparations pharmaceutiques	21
II Unités de reconstitution des anticancéreux	22
1) Organisation des soins en cancérologie.....	22
2) Protection du personnel et de l'environnement	23
3) Qualité des préparations	23
4) Création des Unités de Reconstitution des Anticancéreux et objectifs	24
a. Création de locaux spécifiques	24
b. Objectifs principaux	25
III Assurance qualité	26
1) Qualité pharmaceutique	26
2) Généralités sur les audits.....	27
IV Référentiels de Bonnes Pratiques.....	29
1) Bonnes Pratiques de Fabrication.....	29
2) Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière	30
3) Les Bonnes Pratiques de Préparation	30
V Application des BPP aux URC : de la version de 2007 à celle de 2019	31
1) Généralités et organisation des deux guides	31
a. Les BPP de 2007	31
b. Les BPP de 2019	32
2) Management du Système Qualité Pharmaceutique.....	34
3) Personnel	38
4) Locaux et Matériels	40
5) Documentation.....	41
6) Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation.....	44
7) Contrôle de la qualité pharmaceutique	45
8) Activités externalisées : activités de sous-traitance	46
9) Réclamations et Rappels de préparations.....	48
10) Auto-inspection	48
11) Annexes.....	48
12) Ligne directrice 1 : préparation de médicaments stériles	49
13) Ligne directrice 2 : préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement.....	53
ÉLABORATION D'UNE GRILLE D'AUDIT	57
À PARTIR DES BPP 2019.....	57
I Matériel et méthode	57
II Grille d'audit.....	60
AUDIT DE DEUX CENTRES DE	61

RECONSTITUTION DES ANTICANCÉREUX	61
I Réalisation des audits.....	61
II Résultats.....	62
1) Résultats globaux	62
2) Partie Documentation.....	66
a. Procédures générales (dont l'analyse de risques).....	67
b. Dossier de préparation.....	68
c. Dossier de lot.....	68
d. Archivage.....	69
e. Synthèse, partie Documentation	69
3) Partie Personnel	69
a. Postes et Effectifs (dont la fiche de poste pharmacien)	70
b. Formation	71
c. Hygiène.....	71
d. Suivi et protection.....	72
e. Synthèse, partie Personnel.....	73
4) Partie Locaux et Équipements.....	73
a. Maîtrise des risques	74
b. Nombre et taille des pièces	75
c. La ZAC.....	75
d. Les équipements.....	76
e. Qualification	77
f. Nettoyage / Désinfection des locaux	77
g. Synthèse, partie Locaux et Équipements.....	78
5) Préparation	78
a. Maîtrise des risques	79
b. Réalisation de la préparation.....	80
c. Préparation aseptique.....	80
d. Réattribution des préparations terminées	80
e. Synthèse, Partie Préparation	81
6) Contrôles.....	81
a. Contrôle des produits à réception	83
b. Surveillance des contaminations	83
c. Surveillance fonctionnelle de la ZAC.....	84
d. Contrôles en cours de préparation	84
e. Libération pharmaceutique	84
f. Synthèse, Partie Contrôles	85
7) Sous-traitance, Réclamations et rappels, Auto-inspection	85
a. Sous-traitance.....	86
b. Réclamations et rappels	86
c. Auto-inspection	87
III Analyse des résultats et axes d'amélioration	87
1) Analyse globale.....	87
2) Analyse détaillée	89
a. Analyse des risques.....	89
b. Réattribution des préparations terminées.....	90
c. Suivi des contaminations chimiques et biologiques.....	91
d. Auto-inspection	91
e. Locaux et équipements adaptés à une URC	92
f. Qualifications et Maintenances	95
g. Formation du personnel.....	95
h. Documentation exhaustive et adaptée	96
DISCUSSION	99
CONCLUSION	104

BIBLIOGRAPHIE.....	105
ANNEXE 1	111
SERMENT DE GALIEN	131

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFNOR : Agence Française de Normalisation
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Agent CMR : Agent Cancérigène Mutagène Reprotoxique
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARS : Agence Régionale de Santé
AS : Aide-Soignant
ASH : Agent de Service Hospitalier
ASHQ : Agent de Service Hospitalier Qualifié
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins
CBU : Contrat de Bon Usage
CHI : Centre Hospitalier Intercommunal
CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
COVID-19 : COronaVirus Disease 2019
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CSP : Code de la Santé Publique
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CTA : Centrales de Traitement d'Air
DM : Dispositifs Médicaux
DUER : Document Unique d'Évaluation des Risques
EPC : Équipements de Protection Collective
EPI : Équipements de Protection Individuelle
ES : Établissement de Santé
ETP : Équivalent Temps Plein
HAS : Haute Autorité de Santé
HEPA : High-Efficiency Particulate Air

IDE : Infirmier Diplômé d'État
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INCA : Institut National du Cancer
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
ISO : International Organization for Standardization
IV : Intraveineuse
JO : Journal Officiel
MPUP : Matières Premières à Usage Pharmaceutique
MTI : Médicaments de Thérapie Innovante
MTI-PP : Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PSC : Poste de Sécurité Cytotoxique
PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SC : Sous-cutanée
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
UPA : Unité de Production des Anticancéreux
URC : Unité de Reconstitution des Cytotoxiques
URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Depuis le début du XXI^{ème} siècle, le domaine de la cancérologie est en pleine expansion. En effet, le cancer est la 2^{ème} cause de décès dans le monde en 2018(1). D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près d'un décès sur six est dû au cancer. Il a été responsable de 9,6 millions de morts en 2018(2). Au niveau mondial, les taux de mortalité standardisés sont de 123,8 pour 100 000 hommes et 72,2 pour 100 000 femmes, tandis que les taux d'incidence standardisés sont de 330,2 pour 100 000 hommes et 274 pour 100 000 femmes. A l'échelle de la planète, cela représente environ 15 millions de nouveaux cas par an. En France, l'Institut National du CAncer (INCA) recense 157 400 décès par cancer en 2018(3). Cette même année, le nombre estimé de nouveaux cas était de 382 000 en métropole (54 % d'hommes et 46% de femmes). D'après les dernières données (2018) du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), du fait notamment du vieillissement de la population, un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde vont développer un cancer au cours de leur vie. Un homme sur huit et une femme sur onze en meurent(4).

Dans le même temps, on a pu observer une intensification de la recherche. Face à l'augmentation du nombre de cancers, le panel thérapeutique s'est diversifié. Outre la chirurgie, la radiothérapie ou encore la chimiothérapie conventionnelle, de nouveaux traitements sont apparus, comme les anticorps monoclonaux, l'immunothérapie ou encore plus récemment les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) et les Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP). Ces traitements sont, dans la grande majorité des cas, dispensés et/ou administrés en milieu spécialisé, c'est-à-dire en établissement de santé public ou privé. Les raisons sont multiples. D'une part, ces traitements (souvent lourds et toxiques) nécessitent l'expertise de professionnels de santé spécialisés en oncologie (oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens, pharmaciens hospitaliers, etc...) exerçant la plupart du temps en établissements de santé. D'autre part, ces traitements nécessitent également des équipements adaptés soit pour la production, soit pour l'administration (la plupart du temps par voie injectable), soit pour l'acte de traitement en lui-même (bloc opératoire et matériel chirurgical en cas de chirurgie, appareils de radiothérapie, etc.).

Parallèlement à l'augmentation du nombre de cas de cancers, une augmentation corrélée du recours aux chimiothérapies a ainsi été observée. Or, les substances utilisées dans les protocoles

de chimiothérapies (cytotoxiques, anticorps monoclonaux, immunothérapies et depuis peu quelques MTI) sont sous la responsabilité pharmaceutique car ce sont des médicaments. D'après l'article R5126-9 du Code de la Santé Publique (CSP), ils sont fabriqués et/ou reconstitués, stockés, dispensés par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé(5). Bien qu'il existe des anticancéreux administrables par voie orale, les traitements sont très souvent administrés par voie injectable, après reconstitution, ce qui nécessite des précautions particulières. En effet, la manipulation de ces produits présente un risque à la fois pour les patients (risque infectieux et risque d'erreur de dose) et à la fois pour les professionnels de santé (préparateurs en pharmacie, agents de service hospitalier, infirmiers, etc.) en contact avec ces substances (risques locaux immédiats et carcinogène, mutagène et tératogène retardés)(6)(7)(8). C'est pourquoi leur manipulation est encadrée. Ces préparations sont donc gérées par les PUI, sous la responsabilité d'un pharmacien, dans des zones dédiées appelées Unité de Reconstitution des Cytotoxiques (URC) ou Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC), rendues obligatoires par le décret n°2005-1023 du 24 août 2005, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale(9). Ces URC ne reconstituent pas seulement des cytotoxiques mais aussi d'autres produits comme les anticorps monoclonaux (qui ne sont pas cytotoxiques). Bien que le terme soit resté, les URC produisent désormais les anticancéreux dans leur ensemble et on peut donc aussi les appeler des Unités de Production des Anticancéreux (UPA).

La préparation et la reconstitution de ces traitements est également encadrée par les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), rédigées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), devenue depuis l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), et rendues applicables par décision publiée au Journal Officiel (JO) du 21 Novembre 2007(10). Il s'agit d'un texte de référence opposable destiné à la fois aux pharmaciens officinaux et aux pharmaciens des établissements de santé, et permettant de garantir la qualité des préparations pharmaceutiques(11). Ces BPP régissent à la fois les préparations non stériles (destinées aux voies orales ou cutanées), les préparations radiopharmaceutiques et les préparations stériles (destinées aux voies injectables et ophtalmiques notamment). Comme précisé ci-dessus, les préparations d'anticancéreux (cytotoxiques ou non) sont essentiellement destinées à la voie injectable (intraveineuse IV, sous-cutanée SC, intravésicale, intra-thécale). Ces préparations se doivent donc d'être stériles et préparées en respectant les BPP.

Depuis 2007, ces BPP n'ont pas été mises à jour. Or, la production d'anticancéreux ne cesse d'augmenter, de nouveaux produits apparaissent (anticorps bispécifiques, MTI), de nouvelles méthodes de préparation ou de contrôle ont vu le jour, de nouveaux équipements sont disponibles. L'ANSM a entamé des travaux pour la rédaction de nouvelles BPP depuis avril 2016. Après avis d'un comité d'experts représentant les différents acteurs, une consultation publique a été lancée(12). Les pharmaciens et tous les professionnels concernés par ce domaine ont été invités à envoyer leurs commentaires sur le nouveau guide des BPP durant l'été 2019(13). Les résultats définitifs de cette consultation et la publication des nouvelles BPP sont attendus. Le nouveau guide devrait tout de même être très semblable à celui proposé avant la consultation publique. Le but de cette révision est de proposer un nouveau format mis à jour et plus lisible, en ajoutant la notion d'analyse de risques, en précisant les contrôles à effectuer et en définissant mieux les responsabilités de chaque acteur du circuit des préparations. Ces nouvelles BPP se rapprochent d'une check-list qui devrait permettre de faciliter la réalisation des audits et des inspections(12).

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer les pratiques de préparation de deux URC appartenant à des centres hospitaliers aux caractéristiques différentes (un centre hospitalier universitaire CHU et un centre hospitalier périphérique), grâce à une grille d'audit élaborée sur la base des nouvelles BPP. L'objectif secondaire est d'établir les bases de nouvelles procédures, dans le cadre de la construction potentielle de nouveaux locaux dans les deux centres.

Dans un premier temps, nous détaillerons la réglementation et les caractéristiques de la préparation des anticancéreux en établissements de santé, avec notamment une comparaison du contenu des anciennes et des nouvelles BPP, en insistant sur leur application aux URC. Puis nous présenterons une grille d'audit élaborée à partir des nouvelles BPP dans une deuxième partie. Enfin, les résultats des deux audits réalisés à l'aide de la grille conçue seront présentés. Ces résultats analysés permettront de proposer des axes d'amélioration le cas échéant.

LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

I Pharmacotechnie hospitalière

1) La pharmacotechnie

La pharmacotechnie est un domaine de la pharmacie « qui traite de l'extraction, de la synthèse et de la purification des médicaments » d'après le dictionnaire Larousse(14). Cette science des préparations pharmaceutiques est en fait apparue il y a très longtemps, dès l'utilisation de plantes médicinales (sous forme de décoction, de tisane, etc.). L'acte d'extraction de la substance active à partir d'une plante est un acte de pharmacotechnie.

Aujourd'hui, il s'agit plus largement d'une science pharmaceutique s'intéressant à la technique de fabrication des médicaments(15). Cette préparation peut être réalisée à grande échelle, c'est-à-dire industriellement. C'est le cas de toutes les spécialités pharmaceutiques commercialisées sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques. Mais cette préparation peut également être effectuée de manière plus confidentielle, en petits lots voire même en exemplaire unique destiné à un patient en particulier. Dans ce cas, elle est réalisée en officine ou à l'hôpital. Les préparations de médicaments sont sous la responsabilité pharmaceutique, en officine comme dans les PUI(16). Ces dernières ont pour mission « *d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments... et d'en assurer la qualité* ».

Les activités de pharmacotechnie ont considérablement évolué depuis le début du XXIème siècle. Limitées dans un premier temps à la préparation de médicaments non stériles (gélules, pommades, suppositoires, etc.), elles se sont progressivement diversifiées avec la préparation de médicaments stériles (collyres, cytotoxiques, anticorps, etc.). Cela est dû entre autre à l'augmentation des cancers et la nécessité de préparer les traitements anticancéreux. Ce domaine de la pharmacie va nécessairement continuer à se développer dans le futur, avec la préparation de produits de plus en plus standardisés dont la qualité sera encore renforcée, notamment dans le domaine des anticancéreux.

2) La pharmacie hospitalière et ses missions

La Pharmacie Hospitalière est apparue il y a un peu plus de cinq siècles, en 1495, date de l'ouverture de la première pharmacie hospitalière, ou plutôt « apothicairerie » hospitalière à l'Hôtel-Dieu à Paris(17). Jusque-là, les médicaments étaient gérés et dispensés par des religieuses dans les Établissements de Santé (ES). Au fil des années, le nombre de pharmacies dans les hôpitaux a augmenté. Au départ réservées aux grands hôpitaux, elles apparaissent au fur et à mesure dans des ES plus petits. Avec la multiplication de ces pharmacies, la nécessité de regroupement apparaît. En 1795, l'apothicairerie générale des Hôpitaux de Paris est créée(18). Elle est chargée de fournir les médicaments à la vingtaine d'ES de la capitale. Petit à petit, la filière hospitalière s'organise. La loi du 21 germinal de l'an XI (loi de 1803) encadre l'enseignement et les études, et régleme la profession (aussi bien en officine qu'à l'hôpital)(19). Une filière « internat », à l'instar de ce qui est fait en médecine, voit le jour en 1814 dans les études de pharmacie(18). Au fil du temps et à travers des lois, le statut des pharmacies des hôpitaux s'est précisé et consolidé. Il apparaît notamment dans le CSP (article R5126-23) sous le nom de PUI(20). Quant aux missions, elles aussi se sont étoffées avec le temps. D'abord gestionnaire des médicaments, les pharmaciens hospitaliers ont ensuite développé des activités de dispensation (avec analyse pharmaceutique), de production, de contrôle, ... ainsi que de recherche (en partenariat avec les facultés)(21). Le décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 apporte de profondes modifications dans la réglementation des PUI. Il précise les missions obligatoires : gestion, approvisionnement et dispensation des médicaments et des DM, réalisation de préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques, divisions de produits officinaux. Il définit aussi des missions nécessitant une autorisation spéciale, et sous réserve de locaux adéquats et de personnel formé : réalisation de préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques, réalisation de préparations rendues nécessaires par les expérimentations ou essais des médicaments, délivrance de certains aliments diététiques, stérilisation des DM et préparations des médicaments radiopharmaceutiques(22). Aujourd'hui, les activités sont donc très diverses et comprennent notamment la réalisation de préparations magistrales ou hospitalières (pour un usage pédiatrique, la recherche biomédicale ou les anticancéreux notamment).

3) Les différents types de préparations pharmaceutiques

Il existe trois catégories de préparations(23)(24) :

- les préparations officinales : ce sont des médicaments préparés en officine comme leur nom l'indique. Elles sont inscrites à la Pharmacopée Française (ou au Formulaire National) et sont dispensées directement aux patients de l'officine.
- les préparations magistrales : il s'agit d'un médicament préparé spécifiquement pour un patient à partir d'une prescription médicale, en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible.
- les préparations hospitalières : il s'agit d'un médicament préparé à l'avance et en petites séries par une PUI d'un ES, en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible. Ce médicament n'est pas destiné à un patient en particulier. La préparation peut être dispensée à plusieurs patients sur prescription médicale. Les préparations hospitalières doivent être déclarées à l'ANSM au préalable.

Les préparations réalisées peuvent être stériles ou non stériles. Les préparations non stériles sont destinées à la voie orale et à la voie cutanée. Bien qu'encadrée, la réglementation pour ce type de préparation est plus souple. Les locaux et les équipements sont également soumis à des règles moins contraignantes que les préparations stériles en terme d'accès, d'habillage, de contrôle de l'atmosphère, etc. Les préparations stériles, destinées aux voies injectables et ophtalmiques, sont en revanche très encadrées, du fait de la nécessité du maintien de la stérilité de la préparation.

Les médicaments dangereux ou présentant un risque pour la santé et destinés à l'usage parentéral doivent être reconstitués ou préparés dans une « zone de la pharmacie à environnement contrôlé » et « sous la complète responsabilité d'un pharmacien » comme le rappelle le Conseil de l'Europe dans sa résolution 2016 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution dans les ES(25).

Les PUI peuvent ainsi réaliser des préparations magistrales et des préparations hospitalières, mais après en avoir obtenu l'autorisation auprès de l'Agence Régionale de Santé (ARS). En effet, le décret n°2019-489 du 21 Mai 2019 relatif aux PUI précise dans l'article R. 5126-9.-I que la PUI est tenue de disposer d'une autorisation mentionnant expressément l'activité de préparation, qu'elle soit magistrale, hospitalière, à partir de spécialités ayant une AMM ou de

médicaments expérimentaux. D'après l'article R.5126-33 de ce même décret, une autorisation supplémentaire (délivrée pour une durée renouvelable de 5 ans) est même nécessaire pour les préparations stériles et celles préparées à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement, comme les cytotoxiques(26)(27).

II Unités de reconstitution des anticancéreux

1) Organisation des soins en cancérologie

Avec l'augmentation du nombre de patients atteints de cancer, le domaine de la cancérologie s'est structuré à la fin du XX^{ème} siècle en France. La circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 du 24 mars 1998 a posé les principes de l'organisation des soins en cancérologie dans les ES publics et privés(28). Celle-ci doit permettre aux patients d'avoir une prise en charge multidisciplinaire concertée et égalitaire en tout point du territoire. L'accès à des soins de qualité et de proximité est une priorité. Concernant le plateau technique nécessaire aux ES autorisés à exercer une activité d'oncologie, il est précisé que la pharmacie doit assurer la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. Le premier Plan Cancer voit le jour en 2003, afin d'organiser les soins en cancérologie sur l'ensemble du territoire. Le 22 février 2005, la circulaire DHOS/SDO n°2005-101 vient compléter les dispositions de la précédente circulaire, en prenant en compte l'ensemble des mesures du Plan Cancer 2003-2007 en ce qui concerne les soins et la prise en charge des patients(29). Elle précise notamment que « *la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien* ». A cette date, seuls 38% des ES préparant des chimiothérapies répondaient à ce critère. Mais depuis 2009, les ES prenant en charge les personnes atteintes de cancer doivent disposer d'une autorisation spécifique délivrée par leur ARS. Cette autorisation est délivrée sous réserve du respect de critères d'agrément par pratique thérapeutique, publiés par l'INCA. Parmi les quinze critères, trois concernent particulièrement les PUI de ces ES. Le premier critère est qu'elles doivent préparer les anticancéreux dans des locaux dédiés sous isolateur ou sous hotte à flux laminaire vertical avec évacuation vers l'extérieur. Cette préparation doit être effectuée sous la responsabilité d'un pharmacien. L'existence d'une procédure écrite permettant de réaliser une chimiothérapie en

urgence est également une condition d'attribution de l'agrément. Enfin, les différentes étapes de la vie d'une préparation (préparation, dispensation et transport jusqu'aux services de soins) doivent être tracées à la pharmacie(30).

2) Protection du personnel et de l'environnement

Les travailleurs manipulant des agents cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (comme les cytotoxiques) sont exposés à des risques pour leur santé(7)(6)(8)(31)(32). Au sein des ES, le personnel pharmaceutique en charge des préparations et le personnel soignant des unités d'oncologie sont concernés, comme le prouve une étude de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) en 2016. De même, le risque de pollution de l'environnement avec les déchets générés est important. C'est pourquoi des directives nationales et européennes prévoient la protection du personnel et de l'environnement. C'est notamment le cas de la circulaire n°678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des anticancéreux en milieu hospitalier(33). Elle stipule que des précautions minimales lors de la manipulation doivent être prises. Des locaux spécifiques et dédiés, offrant des garanties de sécurité, doivent être utilisés pour la préparation des anticancéreux. Le matériel utilisé doit être qualifié. Les équipements de protection individuelle (EPI) doivent comprendre une blouse à manche longue, des gants, un masque à usage unique et des lunettes de protection. Un circuit spécifique d'élimination des déchets doit être mis en place. Des procédures de manipulation doivent être rédigées, sous l'égide du pharmacien hospitalier, et affichées dans l'unité afin de sécuriser l'activité. Le code du travail est ainsi modifié le 1^{er} février 2001 par le décret n°2001-97, établissant des règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques(34). De même, la directive européenne 2004/37/CE du Parlement Européen et du Conseil publiée le 29 avril 2004 précise les obligations des employeurs vis-à-vis de leur personnel et fixe les conditions minimales de protection à mettre en place. L'utilisation d'un système clos (lorsque cela est possible) est notamment préconisée(35).

3) Qualité des préparations

Les patients atteints de cancers sont particulièrement fragiles. Leurs défenses immunitaires sont altérées. Elles le sont d'autant plus lorsqu'ils sont traités par des agents cytotoxiques qui perturbent l'hématopoïèse, induisant une diminution du taux de globules blancs dans le sang. Ces patients doivent être protégés au maximum du risque infectieux. La qualité des préparations

doit donc être optimale : les préparations doivent être stériles afin de ne pas inoculer d'agents infectieux lors de l'injection du médicament. D'autre part, les médicaments anticancéreux sont généralement peu sélectifs et comportent donc de nombreux effets indésirables, dont certains peuvent être irréversibles ou entraîner l'arrêt du traitement. Ils ont souvent une marge thérapeutique étroite. La dose calculée pour le patient doit donc être préparée avec précision et minutie, pour éviter tout surdosage ou sous-dosage. L'ensemble de ces risques conduit à mettre en place un encadrement strict de ces opérations de préparations. Elles doivent se dérouler dans un environnement contrôlé pour diminuer au maximum le risque infectieux. Des instructions précises sont à prévoir (procédures, contrôles, etc.) pour pouvoir garantir une qualité maximale à ces préparations.

4) Création des Unités de Reconstitution des Anticancéreux et objectifs

a. Création de locaux spécifiques

Toutes les dispositions réglementaires citées ci-avant ont conduit à la création de locaux spécifiques et dédiés à la préparation des médicaments anticancéreux injectables : les Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) ou Unités de Reconstitution des Cytotoxiques (URC). L'acronyme réduit par abus les substances manipulées aux seules molécules cytotoxiques (les traitements médicamenteux dirigés contre les cellules cancéreuses se résumant auparavant aux cytotoxiques). Ce terme URC est resté mais couvre désormais l'ensemble des molécules anticancéreuses (anticorps compris).

Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations (mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale) en a même rendu la mise en œuvre obligatoire : l'ES concerné par la prise en charge des patients atteints de cancers doit souscrire un programme pluriannuel d'actions, portant notamment sur la centralisation des préparations d'anticancéreux a minima(9). Cette centralisation a deux buts principaux : assurer la qualité des médicaments préparés et protéger le personnel et l'environnement. La réglementation sur les URC est donc constituée de textes du CSP (qui permettent de garantir la qualité des préparations) et de textes du code du travail (qui concernent la prévention des risques professionnels). Mais l'organisation des URC repose aussi sur des référentiels opposables : les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) et les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP).

b. Objectifs principaux

Les URC ont trois objectifs principaux : la protection du patient, la protection du personnel et la protection de l'environnement.

La protection du patient est obtenue en garantissant la qualité de toutes les préparations : stérilité, apyrogénicité, molécule et dose conforme à la prescription validée pharmaceutiquement, délais et modalités de conservation compatibles avec l'administration. Le patient reçoit la bonne préparation à la bonne dose et au bon moment. Cela implique une collaboration étroite entre l'URC et les services de soins, afin d'éviter toute erreur (prescription, validation, planning de prescription, réalisation de la préparation, contrôles, acheminement de la préparation notamment). Cela nécessite également le développement d'un système qualité robuste et contrôlé, conforme aux BPP et à la réglementation en vigueur. La préparation en URC (dans une ZAC) permet de limiter voir d'annihiler la contamination chimique croisée et la contamination biologique. Le strict respect des procédures d'habillage, de nettoyage et de port des gants mises en place prévient les fautes d'asepsie (notamment en cas de manipulation sous hotte à flux laminaire). Les contrôles instaurés assurent le respect des conditions de préparations et l'application des procédures et des modes opératoires au cours des préparations. Les volumes prélevés et injectés sont notamment vérifiés (par une 2^{ème} personne ou par un système de contrôle automatisé et informatisé tel qu'une caméra), confirmant ainsi la préparation de la bonne dose au patient.

La protection du personnel est garantie par les locaux conçus spécifiquement pour la manipulation de produits dangereux et donc adaptés à cette activité. Les deux principales voies de contamination sont la voie respiratoire et la voie cutanée. Plusieurs dispositions permettent de limiter au maximum voire de supprimer le risque de contamination. L'air contaminé est notamment filtré et extrait vers l'extérieur et remplacé par de l'air sain, évitant ainsi la contamination respiratoire des manipulateurs (qu'ils manipulent dans des isolateurs ou des hottes à flux laminaire vertical). D'autre part, le port obligatoire d'EPI les protège d'une contamination cutanée. Le changement régulier de ces EPI est nécessaire. La formation initiale à l'habillage et à la manipulation, ainsi que la validation des connaissances et des compétences acquises, est également une condition sine qua non à la protection du personnel. En effet, un personnel formé respecte plus facilement des procédures qu'il a apprises et comprises. Il réalise plus aisément les bons gestes par la suite. Cependant, en cas de contamination, les locaux

doivent comprendre des lavabos, des douches, des rinces-œil afin de permettre au personnel de prendre les mesures d'urgence définies au sein d'une procédure de sécurité connue de tous.

La protection de l'environnement est là aussi garantie par des locaux et des équipements adaptés à la manipulation des produits dangereux, et notamment des cytotoxiques. Le strict respect des procédures permet encore une fois de limiter au maximum voire d'empêcher les contaminations de l'environnement proche. L'environnement extérieur est quant à lui protégé en assurant une bonne gestion des déchets. Une procédure spécifique encadre ce circuit d'élimination.

III Assurance qualité

1) Qualité pharmaceutique

La démarche qualité est désormais un élément essentiel dans le monde du travail, au sein des entreprises comme au sein des services publics. Selon le Ministère de l'Économie et des Finances, il s'agit d'une « dynamique de progression qui a pour objectif une plus grande satisfaction de la clientèle ». Ce processus intervient dans toutes les activités qui participent à la création du service ou de la prestation pour le client. L'organisation, la production, le suivi ou « service après-vente » sont par exemple concernés(36).

Les hôpitaux français ne font pas exception à la règle : ils sont inscrits dans une démarche d'amélioration continue de la qualité afin de proposer aux patients les meilleurs soins possibles(37). Cette démarche qualité est apparue progressivement au sein des établissements de santé, à la suite de la loi n°91-748 du 31 juillet 1991, précisant la nécessité pour les ES publics et privés d'évaluer leur activité pour améliorer les soins prodigués(38). Cette loi a été complétée par l'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 et l'instauration de l'accréditation(39). La démarche qualité est retrouvée dans les services cliniques mais également dans les activités médicales transversales, et notamment dans le domaine de la pharmacie. Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au Contrat de Bon Usage (CBU) définit le cadre du contrat que les ES doivent signer au 1^{er} janvier 2006. Ce cadre intègre le développement d'un système d'assurance qualité dans ses exigences relatives aux médicaments ou aux produits et prestations, ce qui inclut donc le secteur des préparations d'anticancéreux(9). Cette exigence perdure dans la

nouvelle version du CBU : le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES). Parmi ses objectifs prioritaires, on retrouve l'élaboration d'un système documentaire relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les ES, conformément à l'arrêté du 6 avril 2011(40). Chaque étape du processus est concernée : prescription, préparation, dispensation, administration, transport, stockage.

Pour développer un système de management de la qualité, des guides ou normes peuvent être suivis pour répondre aux exigences des autorités sanitaires. Il existe par exemple la norme ISO-9001 établie par l'ISO (International Organization for Standardization) et déclinée sur le territoire national par l'Agence Française de Normalisation (AFNOR). La norme ISO-9001 est une norme volontaire qui donne les exigences organisationnelles nécessaires pour l'élaboration d'un système d'assurance qualité. Elle n'impose aucune mesure précise mais donne un cap : mettre en place des actions qui concourent à l'amélioration du service rendu(41). D'autres guides existent pour améliorer la qualité des processus, comme celui de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), publié en 2002 et mis à jour en 2006, et recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS)(42). C'est aussi le cas par exemple des BPP dans le cadre d'une URC. Elles permettent d'avoir un cadre à suivre pour garantir la qualité des préparations effectuées.

La qualité pharmaceutique peut donc s'appuyer sur plusieurs référentiels. Dans certains domaines, un référentiel doit parfois obligatoirement être appliqué (comme les BPP). Afin de vérifier l'efficacité du système d'assurance qualité (à la pharmacie et ailleurs), il est nécessaire de l'évaluer de façon régulière. Plusieurs moyens d'évaluation existent : la certification (par un organisme agréé), la mise en place d'indicateurs, etc. L'un des moyens d'évaluation essentiel est l'audit. Il permet de mettre en évidence d'éventuelles non-conformités et de proposer des mesures correctives, toujours dans le but d'améliorer la qualité in fine(43).

2) Généralités sur les audits

Un audit est un examen indépendant, méthodique, et minutieux d'une activité et de ses résultats. Le terme « audit » vient du latin *auditus* qui signifie « entendu ». Selon l'AFNOR, un audit permet d'obtenir des réponses à des questions formulées(44). D'après la définition de l'OMS (datant de 1986), c'est une « procédure scientifique et systématique visant à déterminer dans

quelle mesure une action ou un ensemble d'actions atteignent avec succès un ou des objectifs préalablement fixés »(45).

Un audit qualité a pour but de vérifier la conformité du système d'assurance qualité et de la pratique réelle au(x) référentiel(s) en vigueur dans le domaine audité. L'objectif est d'aider l'entreprise ou l'organisation audité à progresser en émettant des recommandations. L'audit s'appuie donc sur un référentiel pour effectuer ses vérifications. Ces référentiels peuvent être une norme, une loi ou un règlement, ou encore un document interne à l'organisme audité. Les écarts ou non conformités observées peuvent concerner les documents de l'assurance qualité (différence entre ce qu'il est prévu de faire et ce qu'il faut faire) ou les actions réalisées (différence entre ce qui est fait et ce qu'il est prévu de faire)(46).

Les audits qualité peuvent être classés en trois grandes catégories : les audits d'organisation qualité, les audits de procédures et les audits de résultats. Les audits d'organisation qualité s'intéressent aux structures organisationnelles, aux ressources et aux procédures : ils vérifient qu'un dispositif d'assurance qualité conforme au(x) référentiel(s) est en place au sein de la structure audité mais n'analysent pas la qualité du métier exercé. Les auditeurs n'ont donc pas besoin d'être spécialisés dans le domaine évalué. Les audits de procédures vérifient l'existence de procédures, leur application et les résultats qui en découlent au sein de la structure. Les auditeurs doivent donc connaître le domaine qu'ils audient. Enfin, les audits de résultats, comme leur nom l'indiquent, ne regardent que le résultat, la performance. Dans le milieu de la santé, ce sont des audits de pratique clinique. Dans tous les cas, des écarts peuvent être constatés par rapport aux recommandations. Des propositions sont alors faites pour corriger ces écarts.

Les audits peuvent également être qualifiés de première partie, de seconde partie ou de tierce partie. Les audits première partie sont plus communément appelés audits internes. Ils sont réalisés pour l'entreprise (ou pour l'ES dans le milieu de la santé). Ils doivent être objectifs et indépendants. Ils peuvent être réalisés par l'entreprise elle-même (ou l'ES lui-même) ou faire appel à un auditeur extérieur. Quoiqu'il en soit, la demande vient de l'audité. Ils permettent généralement de mettre en place de façon volontaire des mesures correctives pour améliorer le processus. Il peut s'agir d'un audit à blanc quelques semaines avant la visite de certification, afin de la préparer au mieux. Les audits seconde partie sont réalisés par des tiers qui ont un intérêt pour l'entreprise ou l'ES : cela peut être un client, un fournisseur, etc. Enfin, les audits tierce partie sont effectués par des organismes officiels et accrédités, qui décernent des

conformités à des normes, des certifications, etc. Ces audits sont généralement plus stressant car l'absence de certification peut être synonyme de pénalités financières ou de mauvaise image auprès de la population. Les termes d'audits seconde et tierce parties sont généralement vulgarisés par le terme d'audit externe(47).

Quel que soit le type d'audit, la méthodologie est la même. Elle est structurée et précise. Après avoir défini un thème et un objectif, il faut choisir le référentiel sur lequel sera basé l'audit. Vient ensuite l'élaboration de la grille d'audit. Il s'agit d'une étape critique dont dépend la qualité des résultats. La deuxième étape critique est celle de l'audit en lui-même réalisé à l'aide de la grille préparée. Il doit être objectif et chercher des éléments de preuve pour être robuste et fiable. Les écarts par rapport au(x) référentiel(s) sont relevés à ce moment-là. Après l'audit, l'ensemble des informations recueillies est analysé. Cela permet de rédiger un rapport d'audit et d'émettre des recommandations pour améliorer le processus audité. Il est conseillé d'effectuer un suivi à distance afin de vérifier si les mesures adéquates ont été prises pour supprimer les écarts.

IV Référentiels de Bonnes Pratiques

Dans un but d'amélioration continue de la qualité pharmaceutique, plusieurs guides de bonnes pratiques ont été rédigés au cours des trois dernières décennies en France, comme les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance ou les Bonnes Pratiques de Laboratoire par exemple. Dans le contexte d'une URC, trois référentiels peuvent être opposables : les BPPH, les BPF et les BPP.

1) Bonnes Pratiques de Fabrication

Les premières BPF ont vu le jour aux États-Unis (Good Manufacturing Practices) en 1962. En France, l'Agence du Médicament (ancêtre de l'AFSSAPS et de l'ANSM) a édité ses premières BPF en 1978. En 1992, la 3^{ème} édition intègre les dispositions du référentiel européen (créé en 1989). La dernière révision des BPF a eu lieu en 2019(48). D'après l'article 2 de la décision du 29 décembre 2015 (publiée au JO le 29 janvier 2016) relative aux BPF, « *les principes de BPF de la partie I* » (concernant les médicaments à usage humain) « *sont applicables aux établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L.5124-1 du CSP* », notamment les

PUI(49). De même, la ligne directrice pour les préparations stériles présente en annexe des BPF est également applicable aux ES. En l'absence d'autres référentiels à la fin du 20^{ème} siècle, ces BPF ont été utilisées pour les préparations en ES. Cependant, l'article 40 de la directive européenne 2001/83/CE précise que l'autorisation nécessaire à la fabrication de médicaments est exigée en cas de préparation en série et à l'avance (sans prescription) mais qu'elle n'est pas exigée pour les préparations réalisées en vue d'une délivrance au détail, en ville ou à l'hôpital(50)(51). Les BPF sont donc applicables pour les préparations hospitalières, mais pas obligatoirement pour les préparations magistrales. Or, les préparations de cytotoxiques dans les URC sont nominatives et donc considérées comme des préparations magistrales. Les BPF, très contraignantes, ne sont donc plus le référentiel de choix à suivre actuellement dans une URC.

2) Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

Les BPPH sont à l'origine des BPP. Elles ont été publiées à la suite de l'arrêté du 22 juin 2001. Elles sont opposables aux PUI, d'après l'article R5104-20 du CSP(52). Elles comportent des chapitres relatifs à l'assurance qualité, au personnel des PUI, aux locaux, aux équipements(53)(54). On y retrouve également une ligne directrice sur les préparations des dispositifs médicaux stériles. Bien que certaines parties de chapitre soient consacrées à l'activité de préparation et applicables à la reconstitution des cytotoxiques, les BPPH ne sont pour autant pas spécifiques de ces activités. Elles concernent en effet l'ensemble des missions des PUI et ne sont pas assez précises concernant les points critiques relatifs à la préparation des anticancéreux et à l'organisation d'une URC.

3) Les Bonnes Pratiques de Préparation

La 1^{ère} version des BPP a été éditée en 2007, la décision d'application ayant été publiée au JO le 21 novembre 2007. Il s'agit d'un référentiel qui, comme son nom l'indique, concerne spécifiquement l'activité de préparation. Ces BPP s'appliquent aux préparations réalisées en officine et dans les PUI. Elles permettent de garantir à la fois la qualité des préparations (donc la sécurité pour le patient) et à la fois la sécurité du personnel (Préparateur en Pharmacie Hospitalière PPH, Infirmier Diplômé d'État IDE, Aide-Soignant AS, Agent de Service Hospitalier ASH, ...) et de l'environnement(11). Les recommandations et dispositions décrites peuvent toutefois être non spécifiques des préparations stériles ou encore des préparations de produits dangereux (comme les cytotoxiques). En effet, les « préparations » au sens large

peuvent inclure les préparations non stériles (exemples : gélules, sirops, pommades) réalisées dans un préparatoire ou les préparations stériles (exemple : collyres, anticancéreux) réalisés dans des locaux spécifiques dont l'accès est beaucoup plus contrôlé, avec des équipements dédiés. Il faut donc distinguer les mesures qui peuvent s'appliquer à une URC des autres mesures qui s'appliquent seulement au préparatoire non stérile.

La 2^{ème} version est en attente de publication. Celle-ci aurait dû avoir lieu en 2020, à la suite de la consultation publique ayant eu lieu courant 2019. Mais en raison de la crise sanitaire mondiale du Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), les priorités de l'ANSM ont bien entendu été modifiées, repoussant cette publication à une date ultérieure. Néanmoins, le texte soumis à la consultation publique ne devrait pas être modifié en profondeur (au moins sur le fond) et les nouvelles BPP devraient donc être sensiblement identiques à ce dernier. En attendant la publication, les BPP en vigueur d'un point de vue réglementaire sont donc toujours celles de 2007.

V Application des BPP aux URC : de la version de 2007 à celle de 2019

D'après l'article R.5126-23 du « décret PUI » du 21 mai 2019, les PUI doivent fonctionner conformément aux bonnes pratiques dans les domaines de la préparation, de l'importation et de la distribution des médicaments(26).

1) Généralités et organisation des deux guides

a. Les BPP de 2007

L'élaboration des BPP a démarré en 2002 avec une 1^{ère} consultation publique. Une 2^{ème} consultation publique a eu lieu en mai 2007. Il a ensuite fallu attendre le 21 novembre de la même année pour la publication au JO de la première version, encore officiellement en vigueur aujourd'hui(55). Les URC doivent être conformes aux BPP : ces dernières sont opposables et des inspections peuvent avoir lieu pour vérifier cette conformité. Elles s'appliquent à la fois aux officines et aux PUI, à la fois aux préparations stériles et non stériles, à la fois aux produits classés dangereux ou non. Elles sont organisées en neuf chapitres, répartis en trois parties, dont certaines sont dédiées à des activités précises et particulières(56).

La partie I présente les généralités sur l'activité de préparation pharmaceutique, avec un chapitre sur les opérations de préparation, un chapitre sur les opérations de contrôle, un chapitre sur la gestion documentaire et le système d'assurance qualité nécessaire à l'activité, un chapitre sur la gestion des retraits de lot et non conformités, et un chapitre sur l'activité de sous-traitance (que l'on sous-traite ou que l'on soit sous-traitant). La partie II concerne les lignes directrices particulières communes aux officines et aux PUI, concernant les spécificités des préparations de médicaments stériles (en termes de locaux, d'équipements et de personnel notamment) et les spécificités de manipulation de substances dangereuses pour le personnel et l'environnement (en termes de précautions à prendre au niveau des locaux, des équipements et du personnel notamment). La partie III est consacrée aux lignes directrices intéressant seulement les PUI, avec un chapitre sur les préparations de médicaments expérimentaux (en essais cliniques) et un chapitre sur les préparations de médicaments radiopharmaceutiques, ces deux activités ne pouvant être rattachées qu'à une PUI. Enfin, quelques annexes et documents d'aide à l'activité de préparation composent les BPP.

La préparation de médicaments cytotoxiques et l'organisation d'une URC doivent donc répondre aux critères des BPP les concernant, à savoir les chapitres 1 à 8 (le chapitre sur la préparation de médicaments radiopharmaceutiques n'étant pas approprié à l'activité d'une URC). Les lignes directrices sur les médicaments stériles et sur les médicaments dangereux sont à prendre particulièrement en compte dans le choix des locaux et des équipements et dans l'élaboration des procédures (activités et protection notamment).

b. Les BPP de 2019

Les nouvelles BPP ont pour objectifs le renforcement des exigences dans la qualité minimum attendue pour chaque type de préparation (notamment sur la formation des professionnels et sur le contrôle des préparations), la clarification des responsabilités et de l'activité de sous-traitance, l'introduction de la notion d'analyse de risques, la mise à disposition d'outils d'aide à la décision et à la réalisation des préparations. Une mise à jour réglementaire était également nécessaire. Ce nouveau format devrait permettre de faciliter les audits et les inspections, avec la création plus facile de check-list reprenant les recommandations du texte(13)(12).

La révision des BPP repose sur deux éléments de contexte : une version ancienne datant de 2007 et un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sur l'évaluation des

pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique datant de 2015. Ce rapport est le résultat d'une enquête diligentée après plusieurs décès de nourrissons par chocs septiques au centre hospitalier de Chambéry en décembre 2013, à la suite de l'administration de poches de nutrition parentérale contaminées. Il préconise entre autre l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des poches de nutrition parentérale(57), qui sont des préparations pharmaceutiques à réaliser dans le cadre des BPP. D'où la nécessité de réviser ces BPP pour mieux maîtriser les risques. Un travail préparatoire a été effectué par l'ANSM depuis avril 2016. L'instance s'est appuyée sur le texte de 2007, mais aussi sur les BPF applicables aux ES, les normes ISO et la récente résolution du Conseil de l'Europe de 2016 relative à l'assurance qualité et à l'innocuité des médicaments préparés en pharmacie à destination d'un patient. Cette résolution s'applique aux reconstitutions et préparations de médicaments en ES. Outre le rappel de la nécessité d'avoir un système d'assurance qualité robuste, elle développe la notion d'analyse de risque, à travers la détermination de la valeur ajoutée des préparations et la responsabilité des professionnels de santé, notamment celles des pharmaciens qui doivent, si une spécialité équivalente existe sur le marché, refuser la préparation et proposer l'alternative aux prescripteurs. Les pharmaciens doivent également tenir compte dans leur évaluation des risques de données de pharmacologie et de pharmacocinétique (dose, voie d'administration, intervalle d'administration, forme pharmaceutique, effet pharmacologique, ...)(58). L'ANSM s'est également basée sur le guide "Good Practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments" rédigé par le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, une organisation intergouvernementale travaillant sur l'harmonisation des BPP et des systèmes d'assurance qualité dans le champs des préparations de médicaments au niveau international(59). En parallèle, un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) a été constitué afin d'apporter une expertise et un avis sur les travaux effectués par l'ANSM. Ce comité est composé de 8 membres (pharmaciens d'officines, de PUI, d'universités et d'inspections des ARS) choisis pour leurs compétences dans le domaine des préparations pharmaceutiques. Il a validé les travaux de l'ANSM à la suite de plusieurs réunions et avant la mise en consultation publique du texte en juillet 2019. Les acteurs du monde pharmaceutique avaient jusqu'au mois de septembre 2019 pour donner leurs commentaires sur le texte. Comme précisé plus haut, cette nouvelle version des BPP devait paraître au cours de l'année 2020. Mais en raison de la crise sanitaire mondiale du COVID-19, cette parution a été reportée à une date ultérieure. Le texte soumis à la consultation publique est cependant très proche des nouvelles BPP sur le fond. C'est donc sur ce texte provisoire que ce travail a été effectué.

Tout comme celles de 2007, les nouvelles BPP se composent d'un glossaire, de plusieurs chapitres (au nombre de neuf), de deux lignes directrices (l'une sur la préparation de médicaments stériles et l'autre sur la préparation de médicaments contenant des substances potentiellement dangereuses), ainsi que de plusieurs annexes. Mais les chapitres sont différents. Le premier est consacré au management du système qualité pharmaceutique. Il sert d'introduction au document en quelque sorte, puisque la plupart des notions évoquées à l'intérieur sont développées dans les chapitres suivants. Le chapitre 2 concerne le personnel et le chapitre 3 les locaux et l'équipement. Les informations concernant la documentation sont disponibles dans le chapitre 4. Le chapitre 5 présente et détaille les différentes opérations conduisant à la réalisation d'une préparation, de la réception des produits à l'acheminement des préparations dans les services de soin, en passant par l'activité de préparation en elle-même et le conditionnement, entre autre. Le chapitre 6 explique l'activité de contrôle de la qualité pharmaceutique. L'activité de sous-traitance (que l'on sous-traite ou que l'on soit sous-traitant) est développée dans le chapitre 7. Le chapitre 8 concerne la gestion des réclamations et des rappels de préparation. Le chapitre 9 introduit une nouvelle notion : celle d'auto-inspection. Les annexes proposent notamment des documents d'aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire des prescriptions de préparations pharmaceutiques, un dossier de préparation type, une grille d'évaluation des risques afin de catégoriser les préparations pharmaceutiques et quelques cas particuliers. Enfin, le document est conclu par une ligne directrice sur les préparations de médicaments stériles et une ligne directrice sur les médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour le personnel ou l'environnement.

L'activité d'une URC est régie par l'ensemble de ces chapitres, annexes et lignes directrices. Certaines notions à l'intérieur des chapitres ne concernent que les préparatoires non stériles. Il convient donc de distinguer et d'appliquer seulement les notions nécessaires à la préparation stérile des anticancéreux dans une URC.

2) Management du Système Qualité Pharmaceutique

Le chapitre 1 n'existait pas dans les BPP de 2007. Une partie des informations qu'il contient se retrouvent dans le préambule ainsi qu'au début du chapitre 3 sur la documentation dans l'ancienne version. Ce premier chapitre est une sorte d'introduction aux chapitres suivants. Il définit ce que sont les BPP et leur importance capitale pour l'élaboration du système qualité pharmaceutique appliqué aux préparations pharmaceutiques. La grande nouveauté est

l'introduction via ce chapitre de la notion d'analyse de risques (absente de la version de 2007), étroitement liée à la gestion de la qualité. Les nouvelles BPP comportent même des documents d'aide à la réalisation de l'ensemble des analyses en annexes, et notamment à la réalisation de l'analyse de risques.

L'existence d'un système qualité est indispensable pour toute unité de préparations pharmaceutiques, notamment pour une URC. Ce système permet de garantir et de maintenir une qualité constante pour toutes les préparations, qu'elles soient magistrales ou hospitalières, et ce dans le but de protéger la santé humaine et l'environnement. Il doit donc couvrir tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, avoir une influence sur la qualité d'une préparation (dose, stérilité, locaux, matériel, personnel, ...), de la réception des matières premières à l'administration de la préparation. Dans le cadre d'une URC, le système qualité doit intégrer l'ensemble des bonnes pratiques de préparations, ainsi que les recommandations des sociétés savantes concernées, qui viennent souvent compléter ou préciser ces BPP. C'est par exemple le cas des recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), des normes ISO, ou encore des recommandations du Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC). Il s'appuie également sur l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques en ce qui concerne la possibilité de réaliser ou non une préparation et sur la façon de la réaliser et de la conserver.

Le système qualité doit être documenté, c'est-à-dire rédigé et formalisé au sein de l'unité, voire de l'ES. Il doit également être contrôlé et réévalué régulièrement afin de s'assurer de son efficacité et de sa mise en conformité avec les mises à jours éventuelles des différentes recommandations. Les documents du système sont présentés sous formes de procédures, de protocoles, de fiches réflexes. Tous les facteurs pouvant influencer la qualité de la préparation doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une procédure décrivant les actions à entreprendre pour garantir cette qualité. La traçabilité de toutes les étapes et actions réalisées (de la réception à la livraison) doit être prévue par les différentes procédures du système qualité, afin que ce dernier soit complet. L'évaluation de la qualité finale de la préparation est également documentée.

Chaque préparation doit subir un ensemble d'analyses préalables à sa réalisation, afin de déterminer s'il est possible ou non de la préparer. Quel que soit le risque associé à une préparation, un pharmacien entreprend d'abord une analyse pharmaceutique et réglementaire

de la prescription. Les nouvelles BPP proposent un outil d'aide à cette analyse en annexe (annexe I). L'analyse réglementaire repose sur la vérification de la présence des mentions légales sur l'ordonnance de la préparation, à savoir l'identité complète du patient (nom, prénom, date de naissance, sexe), son poids, sa surface corporelle pour les médicaments dont la dose en dépend, l'identité complète du médecin (nom, prénom, RPPS) ainsi que sa spécialité et sa signature. En ce qui concerne l'analyse pharmaceutique, il s'agit de vérifier les doses et posologies prescrites, les modalités d'administration, la durée du traitement, l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses. Les traitements en cours, les allergies, les comorbidités sont à rechercher. Cette analyse est préalable à l'étude de la valeur ajoutée et de celle de faisabilité. Le document de l'annexe I peut par ailleurs servir de support pour tracer l'analyse de la prescription réalisée.

Ensuite, il faut pouvoir justifier la nécessité de réaliser la préparation pharmaceutique, c'est-à-dire déterminer si la préparation a une valeur ajoutée par rapport à l'arsenal thérapeutique existant. Une aide à l'analyse technico-réglementaire de la préparation est disponible dans l'annexe II du nouveau guide des BPP. S'il n'existe pas de spécialités commercialisées ou sous une procédure d'autorisation (ATU, PTU, ...), si le dosage ou la forme pharmaceutique ne sont pas adaptés au patient, s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ou si il existe une rupture de stock du médicament habituel, alors la préparation est justifiée. Elle doit avoir un intérêt pharmaco-thérapeutique (exemple : forme pharmaceutique mieux acceptée pour améliorer l'observance) et une balance bénéfice/risque favorable. L'étude de faisabilité vient compléter le travail préparatoire. Il s'agit de déterminer si les locaux, les équipements sont adaptés à la réalisation de la préparation et si le personnel est formé pour cette tâche afin de garantir la qualité de la préparation. La matière première doit être disponible. Dans le cadre d'une URC, il faut pouvoir s'approvisionner avec la spécialité pharmaceutique existante. Il faut ensuite réaliser un travail de bibliographie pour élaborer les modes opératoires avec les bons produits, les bons excipients, aux bonnes concentrations, etc... La recherche des données de stabilité et d'incompatibilités est une étape cruciale avant d'élaborer les protocoles de fabrication. L'annexe II comporte aussi une aide à la décision de faisabilité ou non faisabilité, sous la forme d'une check-list.

Enfin, une analyse de risque doit être réalisée pour chaque préparation. La notion d'analyse de risque est une nouveauté dans les dernières BPP. Elle fait notamment suite au rapport de l'IGAS cité plus haut. Le risque fait partie intégrante de toute activité humaine. Afin de le réduire au

minimum (ou en tout cas à un niveau acceptable), il est nécessaire d'adopter une démarche de gestion des risques. Il s'agit d'identifier les risques d'évènements indésirables dans un processus et de formaliser un plan de gestion des risques à intégrer dans l'activité quotidienne d'une structure. L'analyse de risques prend en compte à la fois le risque a priori (évènements indésirables qui pourraient se produire) et le risque a posteriori (évènements indésirables déjà survenus). Elle détermine la gravité, la fréquence de survenue, les causes et les conséquences de chaque risque, afin de pouvoir les hiérarchiser, les prioriser, et les traiter en proposant de nouvelles mesures préventives ou correctives. Dans l'activité de routine au sein d'une URC, il s'agit d'apprécier le rapport bénéfice/risque de chaque préparation afin d'en évaluer les dangers potentiels. En fonction de ce rapport, le risque est accepté ou des mesures de réduction des risques sont adoptées. Un refus peut même être signifié, même si le reste des analyses préalables semblent en faveur de la réalisation de la préparation. L'annexe III des nouvelles BPP présente un exemple de démarche d'évaluation des risques, avec un outil d'aide à la classification de la préparation selon son niveau de risque (sous forme de tableau). Les préparations sont classées dans trois catégories, selon que leur risque est faible, moyen ou élevé. Ces trois catégories tiennent compte de la ou les substance(s) active(s) utilisée(s), de la voie d'administration, des opérations à réaliser au cours de la préparation et du nombre de patients susceptibles de la recevoir (autrement dit de la fréquence à laquelle elle va être réalisée). Ainsi, en catégorie 1, on retrouve toutes les préparations liquides, solides ou semi-solides qui sont préparées à l'aide d'opérations simples (mélange, dilution, ...). En catégorie 2, on retrouve les préparations qui demandent des opérations spécifiques (comme les gélules et les suppositoires). En catégorie 3, il y a les formes pharmaceutiques stériles et/ou contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (agents dits CMR) et les préparations pédiatriques (hors voie cutanée). Dans le cadre d'une URC, on réalise donc des préparations de catégorie 3, c'est-à-dire à risque élevé (un critère de catégorie 3 suffit à placer la préparation en catégorie 3). En fonction du risque évalué, le niveau d'exigences concernant les conditions requises à l'exécution et au contrôle de la préparation est adapté. Les exigences au sein d'une URC seront donc importantes : Zone à Atmosphère Contrôle (ZAC), utilisation d'Équipements de Protection Individuelle (EPI), procédure de nettoyage/désinfection stricte, etc...

L'ensemble des analyses (validité pharmaceutique et réglementaire, évaluation de la valeur ajoutée, étude de faisabilité, analyse de risque) permet de prendre une décision d'acceptation ou de refus de la demande de préparation par le pharmacien responsable des préparations. Un refus est justifié si l'état des connaissances scientifiques, médicales et pharmaceutiques est

insuffisant ou si le risque est élevé avec impossibilité de mise en place de mesures de réduction du risque. En cas de refus, le prescripteur doit en être informé et une alternative doit être proposée si cela est possible. Si la PUI n'est pas en mesure de réaliser la préparation mais que celle-ci est réalisable, elle se doit de la sous-traiter. Tous les éléments relatifs à la prise de décision de réalisation ou de non réalisation de la préparation doivent être tracés et documentés.

3) Personnel

Le chapitre 2 est consacré au personnel du secteur des préparations pharmaceutiques. Il présente les responsabilités de chacun. Les modalités de formation sont détaillées, en particulier en ce qui concerne l'hygiène et la sécurité. Certaines recommandations spécifiques des URC sont absentes de ce chapitre mais sont détaillées dans les lignes directrices présentées ci-après. Dans les anciennes BPP, aucun chapitre spécifique n'existe. Les recommandations inhérentes au personnel sont retrouvées dans la ligne directrice sur les préparations stériles.

Un organigramme accessible à tout le personnel présente les liens hiérarchiques et fonctionnels au sein de l'unité. Les PPH sont sous la responsabilité du ou des pharmaciens. Des fiches de poste détaillant les tâches et les responsabilités de chaque profession existent. L'ensemble du personnel a accès à toute la documentation nécessaire relative à son activité.

Le pharmacien est responsable de l'application des BPP et de la qualité des préparations au sein d'un préparatoire, comme d'une URC. Il doit donc réaliser un certain nombre de tâches relatives au management du système qualité, à la réalisation de la préparation en elle-même et au contrôle de la qualité. Il veille à ce que la documentation soit complète et exhaustive, adaptée aux réglementations en vigueur (notamment les BPP). C'est lui qui est en charge de l'élaboration et de la validation du dossier de préparation pour chaque type de préparation. Il approuve les procédures et les modes opératoires, qu'il s'agisse de la version initiale ou des versions modifiées. Il assure le contrôle et le suivi de l'environnement de préparation. Il garantit l'hygiène et la sécurité au sein des locaux. Il supervise le personnel (PPH, ASH, magasiniers, coursiers, ...) en ce qui concerne les préparations : formation, évaluation et suivi des compétences (les plannings, les congés, la gestion des effectifs, etc... étant gérés par le cadre de l'unité). Il gère les stocks de matières premières, d'articles de conditionnement et de dispositif médicaux (DM) nécessaires à l'activité (commandes, péremptions, conditions de stockage, etc.). Il choisit les fournisseurs, les prestataires et sous-traitants le cas échéant. Il

s'assure de la conservation de tous les documents relatifs à la traçabilité de l'activité. Il vérifie que les préparations sont réalisées et stockées conformément à la réglementation en vigueur. Il se charge du suivi des équipements (planification des qualifications, des opérations de maintenance, etc.) et de la supervision de l'entretien des locaux. Il décide de la réalisation d'une préparation. Il accepte ou refuse une préparation, une matière première, un article de conditionnement, aux vues des contrôles effectués. Il libère pharmaceutiquement les préparations terminées. Le pharmacien responsable ou ses collègues (présents à temps plein dans l'unité ou remplaçants) sont tous formés à la gestion de l'ensemble de ces activités.

La qualité des préparations fabriquées dépend entre autre du personnel. Il doit être en nombre suffisant pour effectuer l'ensemble des tâches qui lui incombent, à la fois chez les PPH et chez les pharmaciens. Les BPP utilisent le terme « suffisant » et ne précisent pas le nombre d'Équivalent Temps Plein (ETP) nécessaire à l'activité dans une URC. Il est donc indispensable de se référer aux recommandations disponibles, à savoir la deuxième version des recommandations sur l'adaptation des ressources de la SFPO. Elle propose un système de calcul basé sur plusieurs critères : le nombre de préparations annuelles, le type de préparations (pédiatrie, hématologie ou autre) et la présence ou l'absence de pose et de purge de tubulures. Il permet d'obtenir un nombre minimal d'ETP pour un fonctionnement normal et viable de l'URC, chez les PPH et chez les pharmaciens.

Outre l'importance de l'effectif pour assurer la qualité des préparations, le personnel doit également être qualifié au sens du CSP pour les réaliser, c'est-à-dire être titulaire d'un diplôme d'état de pharmacien ou de préparateur. Les PPH doivent être formés aux différentes activités à effectuer à la prise de poste, évalués et reformés (si besoin) à intervalles réguliers tout au long de leur carrière. Ces formations et évaluations sont documentées. La formation initiale et la formation continue doivent permettre au personnel d'appliquer les BPP et d'assurer un niveau de qualité constant et élevé pour toutes les préparations.

Une attention particulière est portée à toutes les personnes amenées à entrer dans la ZAC, à savoir les pharmaciens, les PPH, les ASH affectés à l'entretien et au nettoyage et les personnes assurant la qualification, la maintenance voire la réparation des équipements. Ainsi, une formation spécifique relative à l'habillement et à l'hygiène avant l'entrée dans la ZAC doit être systématiquement effectuée. Des procédures dédiées doivent exister afin de présenter les modalités d'habillement pour la ZAC. Le port de vêtements, de gants et de chaussures de travail

adaptés à la classe de la ZAC dans laquelle le personnel pénètre est indispensable pour prévenir la contamination des préparations mais aussi celle du personnel. En effet, des produits cytotoxiques sont manipulés dans une URC. Il convient donc de prévoir des mesures de protection. Pour les préparations de catégorie 3 (c'est le cas dans une URC), le port d'une charlotte, d'une sur-blouse ou d'une tenue dédiée à la zone de préparation et de sur-chaussures est obligatoire. Ces EPI doivent être changés régulièrement (la procédure précise à quel intervalle), et quoiqu'il en soit directement en cas de contamination. Les consignes de sécurité doivent être connues de tous et appliquées. Il existe d'ailleurs une procédure spécifique présentant la conduite à tenir en cas de contamination d'un membre du personnel, ainsi qu'un kit d'urgence et les installations nécessaires à sa prise en charge.

4) Locaux et Matériels

Le chapitre 3 présente les caractéristiques des locaux et des équipements qui permettent de garantir la qualité des produits, la sécurité du personnel et la protection de l'environnement. Le suivi des équipements (qualification, entretien, maintenance, etc.) est particulièrement important. Certaines dispositions spécifiques aux URC sont détaillées dans les lignes directrices présentées ci-après. Concernant les anciennes BPP, à l'instar d'un chapitre dédié au personnel, elles ne comportent pas non plus de chapitre spécifique aux locaux et aux équipements. Les informations se trouvent dans la ligne directrice sur les préparations stériles.

L'organisation générale des locaux doit être adaptée à l'activité d'une URC et permettre de garantir la qualité des préparations. Les locaux sont conçus et agencés pour pouvoir manipuler des produits dangereux (anticancéreux cytotoxiques notamment). Mais le chapitre ne donne pas plus de précisions sur les spécificités d'une URC. Ces précisions (notamment le fait qu'une URC s'articule autour d'une ZAC, lieu de réalisation des préparations) sont apportées dans les lignes directrices. Quoiqu'il en soit, le principe de marche en avant est respecté dans tous les lieux de préparation, afin de limiter le croisement de flux et de personnes. Différentes zones sont délimitées et identifiées à l'intérieur et à l'extérieur des zones de préparation afin que les différentes activités soient indépendantes (stockage du matériel, préparation du matériel, réalisation de la préparation, contrôles, libération pharmaceutique, etc.). La taille des pièces est suffisante et cohérente par rapport à l'activité de l'URC. Aucune taille réglementaire n'est mentionnée dans les BPP, dans les anciennes comme dans les nouvelles. Il faut donc se référer une nouvelle fois aux recommandations de la SFPO sur l'adaptation des ressources. Selon le

nombre de préparations annuelles, différentes tailles pour différentes zones sont définies. L'entretien et le nettoyage des locaux doit être facilité par l'agencement des meubles et des équipements ainsi que les caractéristiques des pièces (murs et sols lisses, plinthes affleurantes, etc.). Il existe par ailleurs une procédure dédiée et l'ASH en charge de cette tâche est formée spécifiquement.

Le pharmacien responsable doit superviser et organiser le suivi des équipements et des locaux, afin de garantir le niveau d'exigence requis pour la réalisation des préparations. Il planifie avec les prestataires (internes ou externes) les opérations de qualification, de maintenance, de réparation, d'entretien pour chaque équipement. L'ensemble des opérations doit être tracé et documenté.

Différents paramètres doivent être contrôlés et enregistrés afin de garantir les conditions de stockage et de réalisation des préparations. Il s'agit des différentiels de pression, des températures (températures ambiantes des pièces, températures des réfrigérateurs et des congélateurs) et de l'hygrométrie de la zone de préparation. Le pharmacien doit être particulièrement vigilant sur le maintien des valeurs requises pour ces paramètres. Des systèmes d'alarme sont à installer afin de détecter toute excursion en dehors des bornes autorisées.

5) Documentation

Le chapitre 4 des nouvelles BPP correspond au chapitre 3 dans les anciennes. Les recommandations des deux textes sont similaires mais agencées quelque peu différemment.

Dans cette nouvelle édition, les principes généraux d'une documentation correcte sont rappelés en début de chapitre. Cette documentation est avant tout un outil de conservation et de transmission de l'information. Elle permet d'éviter les erreurs et imprécisions inhérentes aux transmissions orales. De plus, l'ensemble de l'activité est ainsi enregistrée et tracée. Elle doit donc être exhaustive, révisée régulièrement et conservée précieusement (sur support papier ou informatique). Elle doit être protégée de toutes modifications non autorisées et de toutes pertes de données. Elle doit être facilement accessible pendant toute sa durée de validité. Elle doit reprendre l'ensemble des principes énoncés dans les BPP.

Après quelques généralités, les bonnes pratiques documentaires sont rappelées. Il doit notamment exister une procédure de maîtrise des documents qui définit et organise la documentation au sein du secteur des préparations, voire de la PUI ou de l'établissement. Il est à noter que les nouvelles BPP sont beaucoup moins précises que les anciennes sur le contenu de cette procédure de maîtrise des documents. Or, cette procédure est importante car elle sert de base à l'ensemble de la documentation. D'autre part, à l'inverse des anciennes BPP, il est bien précisé que les différentes analyses de risque doivent être tracées et conservées dans la documentation. Tous les types de documents peuvent coexister (fiches de poste, procédures, fiches réflexes, etc.) et doivent être respectés. Ils doivent être à jour (les anciennes versions étant archivées selon la réglementation en vigueur), approuvés, datés, signés et diffusés à l'ensemble du personnel concerné. Ils doivent être dactylographiés et les données manuscrites limitées au strict minimum. Une documentation exhaustive comporte des procédures générales, des dossiers de préparation (contenant notamment les fiches de fabrication) et des dossiers de lot (contenant les différents enregistrements d'une préparation).

Les procédures générales décrivent l'ensemble des activités de l'URC : réception des produits et des DM, stockage des produits, contrôle de l'environnement, nettoyage, habillage et hygiène, sécurité, opérations de préparations, opérations de contrôle, échantillonnage, libération pharmaceutique, transport/livraison, gestion des déchets, gestion des événements indésirables, rappels et destructions de préparations, etc.

Le dossier de préparation contient quant à lui l'ensemble des analyses réalisées en amont de la préparation : analyse pharmaceutique de la prescription, analyse technico-réglementaire de la préparation, étude de faisabilité, analyse de risque. Il comporte également les instructions relatives au procédé de préparation. Les nouvelles BPP proposent une aide à la constitution de cette fiche de fabrication en partie 2 de l'annexe II du document. On y retrouve le statut de la préparation (préparation magistrale, préparation hospitalière, etc.), la liste des matières premières à usage pharmaceutique (la spécialité pharmaceutique dans le cas d'une URC) et du matériel à utiliser pour la préparation, le lieu et l'équipement de préparation, la description claire et précise du procédé (de la préparation jusqu'au conditionnement), le lieu de stockage et la stabilité de la préparation terminée, et l'étiquetage à effectuer avec un modèle d'étiquette à conserver. Enfin, on y retrouve la description des contrôles à effectuer pendant et après la préparation, avec les spécifications attendues (le cas échéant). La partie 3 de l'annexe II propose une liste de contrôles à intégrer au dossier de préparation. Il y est mentionné le contrôle des

éléments liés à la préparation (la concordance entre la prescription et la fiche de fabrication, les numéros de lots et dates de péremption à vérifier, les calculs de volumes ou de masses le cas échéant, etc.), le contrôle du procédé de préparation en lui-même (double-contrôle des volumes, des pesées, du respect des règles d'asepsie, des techniques de manipulation, des procédures d'assurance qualité, etc.) et la vérification de la préparation terminée et de son étiquetage. Ces contrôles peuvent éventuellement être complétés par un contrôle qualité, comprenant : un aspect pharmacotechnique (par exemple contrôle organoleptique, essai d'uniformité de masse, etc.), un aspect physico-chimique (uniformité de teneur, dosage, etc.) et un aspect microbiologique (prélèvements). A la fin de l'annexe II, on trouve un exemple de fiche type pour les contrôles à effectuer. Dans le cas d'une URC, le contrôle qualité cité ci-dessus n'est pas obligatoire car il s'agit de préparations magistrales (une préparation pour un patient donné). Ces contrôles sont obligatoires pour les préparations réalisées en série, c'est-à-dire les préparations hospitalières. Un seul dossier de préparation suffit pour toutes les préparations de même composition qualitative dont les procédés de fabrication et de contrôle sont identiques. Chaque préparation fait l'objet d'un dossier de lot, basé notamment sur les fiches issues du dossier de préparation. Il se compose de cinq parties : préparation, conditionnement, contrôle, libération pharmaceutique, gestion des réclamations/rappels. Il contient donc l'ensemble des informations sur les MPUP, poches de solvants et DM utilisés au cours de la préparation, mais aussi tous les enregistrements et contrôles effectués, ainsi que la trace de la libération pharmaceutique effectuée. Bien entendu, toute déviation par rapport à la procédure ou tout incident survenu au cours de la préparation y est consigné. Le cas échéant, le certificat de destruction y est ajouté. Ainsi, le respect de l'ensemble des instructions peut être vérifié à tout moment.

D'autres documents doivent être présents dans la documentation d'une URC. C'est le cas du registre de préparation, mais aussi des cahiers de suivi des équipements. Enfin, il doit exister une procédure gérant l'archivage de la documentation, afin que celle-ci soit conservée et consultable pendant toute la durée légale, réglementaire ou prévue par l'établissement en l'absence de directives. Un tableau récapitulatif des durées légales de conservation de chaque type de documents plus complet que celui des anciennes BPP est incorporé au texte.

6) Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation

Le chapitre 5 des nouvelles BPP (le chapitre 1 dans l'ancienne version) décrit l'ensemble des opérations qui conduisent à la réalisation d'une préparation. Après un rappel du principe général, à savoir que les préparations sont réalisées selon des procédures découlant des BPP afin d'obtenir des préparations de qualité requise, quelques généralités sont précisées (sur le personnel, les locaux).

Une attention particulière est portée sur la prévention des contaminations croisées, en insistant sur les mesures techniques et organisationnelles à prendre (notamment la production par campagne, a fortiori en cas de manipulation sous hotte à flux laminaire). De même, l'importance de la validation des équipements et des locaux avant la première utilisation et à intervalles réguliers est nécessaire à l'obtention de préparations de qualité attendue. Des précisions sont apportées sur les MPUP et les articles de conditionnement des préparations. Dans le cas d'une URC, les MPUP sont en réalité des spécialités pharmaceutiques déjà commercialisées, reconstituées et/ou mélangées à des poches de solvants pour administration parentérale.

Concernant les opérations de préparation en tant que telles, le texte précise les règles générales à appliquer, comme par exemple la réalisation d'une seule préparation à la fois ou bien encore la nécessité de réaliser une préparation par un même préparateur sans interruption de tâches. Il expose également les dispositions préliminaires à respecter avant le début de la préparation, c'est-à-dire les éléments à vérifier au préalable afin que les conditions soient réunies pour le respect des procédures qualité. Il faut notamment que l'équipement soit prêt (avec un vide de chaîne effectué avant le début de la préparation), que les conditions de l'environnement (pressions, température, hygrométrie) soient conformes aux recommandations, que le personnel ait l'ensemble du matériel et des produits nécessaires à la préparation à disposition, y compris un dispositif de récupération des déchets. Le personnel doit par ailleurs avoir respecté les procédures d'habillage et d'hygiène avant son installation au poste de travail. Pendant la préparation, le préparateur doit suivre scrupuleusement la fiche de fabrication issue du dossier de préparation. Les contrôles en cours de préparation et le conditionnement sont effectués en suivant les instructions contenues dans ce même dossier. L'emballage utilisé pour le conditionnement des poches préparées est choisi pour sa solidité et sa résistance, permettant d'exclure à la fois toute altération du contenu et toute contamination de l'environnement

extérieur et du personnel en cas de fuite. Les préparations doivent ensuite être stockées et/ou acheminées en respectant et en contrôlant les conditions de conservation définies dans ce dossier (température et protection de la lumière le cas échéant). Enfin, en cas de réattribution de préparations terminées, les BPP précisent bien que cet acte doit s'appuyer sur une nouvelle prescription et être encadré par une procédure rigoureuse.

7) Contrôle de la qualité pharmaceutique

Le chapitre 6 (chapitre 1 et 2 des anciennes BPP) est consacré à l'ensemble des contrôles mis en œuvre avant, pendant, et après l'acte de préparation. Le contrôle de la qualité pharmaceutique est essentiel en pharmacotechnie et ce principe est rappelé en début de chapitre. Il s'agit à la fois de contrôles des process de préparation, de contrôles qualitatifs et quantitatifs des produits réceptionnés ou des préparations terminées, ou encore de contrôles des conditions requises pour la réalisation des préparations (environnement, qualification des équipements, etc.).

S'agissant des contrôles qualitatifs et quantitatifs des MPUP et des préparations terminées, ils doivent être réalisés en s'appuyant sur les référentiels officiels (Pharmacopée Française et Européenne dans la mesure du possible, autres Pharmacopées des membres de l'UE ou hors UE a minima). Quand aucun référentiel n'existe, il faut se référer à la bibliographie et/ou aux données du fournisseur. Dans le cas d'une URC, aucun contrôle qualitatif ou quantitatif n'est réalisé sur les MPUP car il s'agit de spécialités pharmaceutiques commercialisées. Les préparations terminées ne subissent pas obligatoirement ce type de contrôles non plus puisque ce sont des préparations magistrales. En revanche, pour les contrôles de l'environnement, l'utilisation des référentiels adéquats est nécessaire (normes NF ISO 14644 et 14698 en vigueur au moment de la rédaction de ce manuscrit).

Les contrôles mis en œuvre au sein d'une URC sont multiples. Il y a des contrôles de recevabilité documentaire à la réception des MPUP et des autres produits (poches de solvant, DM). Mais la constitution d'une échantillothèque n'est pas obligatoire pour les spécialités pharmaceutiques utilisées comme MPUP (à l'inverse des matières premières reçues en vrac). Il y a également les contrôles du processus de préparation. Ils sont organisés de façon à être effectués indépendamment de l'activité de préparation (en parallèle), par une personne formée et régulièrement réévaluée, différente du préparateur (sauf exception). Ils vérifient l'utilisation

de la bonne MPUP et du bon solvant (ainsi que leur lot et leur péremption), la préparation de la bonne dose, selon la prescription et les instructions de la fiche de fabrication, avec une technique de manipulation validée dans les process. Ce double-contrôle par une deuxième personne peut être remplacé par un équipement utilisant l'intelligence artificielle (comme un système informatique doté d'une caméra) mais celui-ci doit être qualifié. Par ailleurs, une procédure dégradée doit être prévue en cas de panne. Les contrôles de l'environnement sont réalisés avant la préparation. Ils concernent les différentiels de pression entre les différentes zones, la température ambiante, le taux d'humidité, le fonctionnement du système de traitement d'air (taux de renouvellement de l'air, extraction), le bon fonctionnement du « stérilisateur » (décontamination par contact) le cas échéant. Enfin, l'ultime contrôle avant dispensation est la libération pharmaceutique effectuée obligatoirement par un pharmacien (diplômé ou en formation sous couvert d'une délégation de tâche). Le nouveau guide propose d'ailleurs à la fin de l'annexe II un exemple de fiche de contrôle en vue de la libération pharmaceutique, qui permet de reprendre les éléments à vérifier et de tracer toutes ces vérifications dans le dossier de lot de la préparation.

8) Activités externalisées : activités de sous-traitance

Comme pour les autres chapitres du nouveau guide, le numéro 7 rappelle les principes et les généralités avant d'entrer plus dans les détails. Dans les anciennes BPP, il s'agissait du chapitre 5. Le nouveau texte est plus complet, plus précis sur les tâches qui incombent à chaque partie. Les références réglementaires au CSP sont également mises à jour.

Une activité externalisée de sous-traitance doit obligatoirement s'effectuer dans le cadre d'un contrat, que l'on soit sous-traitant ou que l'on sous-traite une opération. Seules les opérations de préparation, de contrôle et de transport peuvent être sous-traitées. Le contrat doit être complet, précis et validé par les deux parties afin de garantir une qualité suffisante à toute préparation. Pour cela, les obligations, les exigences, les responsabilités et les tâches dévolues au sous-traitant et au donneur d'ordre doivent être clairement stipulées dans le contrat. Il doit être rédigé par des personnes compétentes en matière de sous-traitance d'activités et de BPP. Les pharmaciens responsables de chaque partie doivent donc être impliqués dans sa rédaction. Une procédure particulière et contractualisée doit exister pour la préparation de demandes urgentes (dont les critères sont à définir de façon précise). D'autre part, le contrat doit préciser

la possibilité d'inspection du sous-traitant par les autorités compétentes (ARS, ANSM, etc.) et d'audit par le donneur d'ordre.

Au préalable, le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant dispose des autorisations, des locaux, de l'équipement, ainsi que du personnel nécessaires à la réalisation de l'activité sous-traitée. Un système qualité efficace et conforme aux BPP doit également être en place dans l'URC sous-traitante. Le donneur d'ordre doit également fournir au prestataire toutes les informations nécessaires à la réalisation de la préparation (prescription, analyse pharmaceutique, analyse technico-réglementaire de la préparation, etc.). A la réception de la préparation sous-traitée, il doit réaliser et tracer un contrôle avant toute dispensation (contrôle de la conformité de la préparation par rapport à la demande initiale, contrôle de l'intégrité physique de la préparation, contrôle des conditions de stockage et de transport, contrôle de l'étiquetage). En effet, il est responsable de la dispensation de la préparation.

De son côté, le sous-traitant peut refuser la réalisation d'une préparation s'il le justifie. Il ne peut pas sous-traiter à un tiers l'opération de préparation. Un contrat supplémentaire pour la sous-traitance des contrôles et du transport est possible, sous réserve d'en informer le donneur d'ordre. Le prestataire est en charge de la rédaction du dossier de préparation et du dossier de lot, incluant l'étiquetage, le conditionnement et la libération pharmaceutique. Un certificat de libération de lot daté et signé par le pharmacien responsable de l'établissement sous-traitant est d'ailleurs envoyé conjointement avec la préparation terminée.

En cas de sous-traitance des opérations de contrôle (justifié par l'absence ou l'indisponibilité de certains équipements), un certificat d'analyse émanant du sous-traitant et comportant les résultats des contrôles qualitatifs et quantitatifs ainsi que les méthodes d'analyse et les référentiels utilisés doit être délivré au donneur d'ordre. Ce certificat est daté et signé par le pharmacien responsable des contrôles. Quoiqu'il en soit, le donneur d'ordre reste responsable de la préparation délivrée (aux vues des résultats fournis).

En cas de sous-traitance du transport des préparations, le contrat doit préciser certains éléments : la durée moyenne de transport des préparations « normales » et des préparations « urgentes », les conditions particulières de conservation, les moyens de surveillance et d'enregistrement associés, les localisations exactes des lieux de prise en charge et de livraison, les lieux et délais de rupture de charge s'ils existent.

9) Réclamations et Rappels de préparations

Ce chapitre 8 (chapitre 4 de la version précédente) est consacré à l'organisation du rappel éventuel de préparations et à la gestion des réclamations et non-conformités déclarées. Ces aspects sont décrits précisément dans des procédures. Ces dernières doivent prévoir un système de recueil et d'enregistrement des réclamations, ainsi qu'un système pour les traiter et prendre les mesures adaptées en urgence mais aussi pour que l'évènement indésirable ne se reproduise plus (rappels, mises à jour de procédures, etc.). Les préparations rappelées sont mises en quarantaine dans l'attente de leur analyse et/ou de leur destruction. Si le problème constaté entraîne un effet indésirable chez un patient, il est nécessaire de prévoir sa déclaration aux autorités compétentes (en l'occurrence la pharmacovigilance).

10) Auto-inspection

Le neuvième et dernier chapitre des BPP 2019 est une grande nouveauté. Bien que très court, il apporte quelques informations sur la réalisation d'auto-inspection au sein des unités de préparations pharmaceutiques qui étaient absentes du précédent guide. Il y est précisé que l'auto-inspection fait partie à part entière du système d'assurance qualité et qu'il est nécessaire pour les unités de préparations (dont les URC) d'en réaliser régulièrement. Il s'agit de vérifier la conformité aux BPP et de proposer des mesures correctives si besoin est. L'ensemble des items du présent texte sont à contrôler. Ces auto-inspections doivent être menées par des personnes indépendantes (qui n'interviennent pas dans le procédé inspecté) mais compétentes dans le domaine. Elles font l'objet de compte-rendu à l'issu du processus.

11) Annexes

Les annexes I à III ont déjà été présentées dans les différents chapitres ci-dessus, puisqu'elles y sont étroitement liées. A noter que l'annexe IV porte sur des situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées dont la liste n'est pas exhaustive. Cette annexe peut concerner une URC, mais de façon très ponctuelle. En effet, il s'agit de recommandations pour le passage d'un médicament prévu pour une voie d'administration à une autre voie d'administration. Au sein d'une URC, les spécialités pharmaceutiques sont destinées à la voie parentérale. Cependant, dans certains cas rares, certaines spécialités destinées à la voie IV peuvent être utilisées pour d'autres voies d'administration. C'est le cas par exemple de

l'irinotécan qui peut être préparé pour une solution buvable en pédiatrie. C'est également le cas pour la Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale (CHIP) utilisée dans le cadre de carcinoses péritonéales. La poche est préparée à partir de spécialités destinées à la voie IV. Mais la préparation est mise en contact directement avec les tissus dans la cavité péritonéale, après avoir été au préalable chauffée. L'annexe précise bien que ces situations particulières doivent être justifiées et basées sur des données scientifiques documentées solides concernant la stabilité, la biodisponibilité et la toxicité. Les anciennes BPP contenaient déjà des annexes similaires à la partie 2 de l'annexe II et l'annexe IV du présent guide.

12) Ligne directrice 1 : préparation de médicaments stériles

Dans les anciennes BPP, il s'agit du chapitre 6. Cette ligne directrice concerne particulièrement les URC puisque les préparations d'anticancéreux sont des préparations stériles. Des règles supplémentaires y sont précisées pour le personnel, les locaux, les équipements, la réalisation des préparations, les contrôles et le système d'assurance qualité. L'augmentation des exigences décrites a pour but de minimiser au maximum le risque de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Lors de la création d'une URC, il est nécessaire de choisir un (ou plusieurs) procédé de préparation et l'environnement adapté à ce procédé pour pouvoir maîtriser le risque de contamination. Ces choix sont contrôlés à intervalles réguliers définis et réajustés en cas de besoin.

L'obtention d'une préparation stérile peut se faire via trois procédés : la stérilisation terminale, la filtration stérilisante et la préparation aseptique. La stérilisation terminale est la méthode de choix mais elle est difficilement applicable en routine dans une URC. Elle nécessite tout d'abord l'installation d'un autoclave dédié à cette activité. De plus, les substances actives présentes dans les préparations doivent présenter des caractéristiques physico-chimiques compatibles avec une stérilisation par la chaleur humide, sans être dénaturées. Enfin, la stabilité de certaines préparations n'est pas garantie avec le passage en autoclave (soit à cause de la température, soit à cause de la durée). En ce qui concerne la filtration stérilisante, elle nécessite l'utilisation d'un filtre stérile à usage unique de diamètre nominal égal ou inférieur à 0,22 μm . Or, toutes les substances actives utilisées ne sont pas filtrables ou en tout cas pas à un diamètre aussi petit. (risque de rétention du principe actif). La pose de tubulures avec filtre peut cependant être nécessaire pour certaines préparations (comme certains anticorps) afin d'éviter la formation d'agglomérats. D'autre part, l'utilisation de ce procédé oblige à avoir un

environnement immédiat de classe A, ce qui engendre un habillage et des procédures d'hygiène plus strictes. La méthode principalement utilisée dans les URC est la préparation aseptique. Le but est de maintenir la stérilité d'un produit stérile en utilisant du matériel stérile dans des zones conçues pour limiter la contamination microbienne, c'est-à-dire dans des ZAC. Dans une URC, la substance active initiale utilisée pour la préparation est déjà stérile car il s'agit d'une spécialité pharmaceutique commercialisée, ce qui facilite l'utilisation de ce procédé. Les transferts de produits sont réalisés de préférence en système clos mais il est possible de les effectuer en système dit ouvert. D'après le guide, lors d'un transfert en système clos, « le prélèvement et le transfert du produit stérile vers un autre contenant stérile » est réalisé à l'aide de « systèmes de fermeture des contenants et du matériel de transfert restant en place pendant toute la durée du processus ». Dans la mesure du possible, les contenants doivent être des flacons avec bouchons en élastomère percutables. Tout le matériel utilisé est stérile et à usage unique.

Il convient d'évaluer le risque de contamination microbiologique (le risque pour le patient) et le risque pour le personnel et l'environnement afin d'adopter des mesures de réduction des risques le cas échéant. Dans le cadre d'une URC, le risque de contamination microbiologique associé au procédé de préparation aseptique réalisé en système clos est faible car la préparation est effectuée à l'intérieur d'une ZAC à partir d'une spécialité pharmaceutique commercialisée et avec du matériel à usage unique stérile. Quant au risque pour le personnel et l'environnement, il est faible puisque ce sont des spécialités pharmaceutiques manipulées en système clos.

Les locaux d'une URC s'articulent autour d'une ZAC. Leur agencement est propice à la maîtrise du risque de contamination en rapport avec les flux de personnes, de matériels et de produits. Les centrales de traitement d'air (CTA) doivent par exemple être accessibles sans passer par la zone de production. De même, les sanitaires ne doivent pas communiquer directement avec la ZAC. Le sas personnel (où sont revêtues les tenues spécifiques à la ZAC) est distinct du vestiaire personnel (où les vêtements de ville sont délaissés au profit de la tenue de travail). Les sas font d'ailleurs partie de la ZAC et permettent de délimiter différentes zones, entre les annexes et la ZAC ou à l'intérieur même de la ZAC entre des zones de classe différente. Ils ont pour but de maintenir un différentiel de pressions adéquat pour la protection du personnel et de l'environnement et le maintien de la qualité des préparations. L'application d'une pression positive en continu dans la zone de préparation permet de limiter au maximum sa contamination. Les portes des sas ne peuvent pas s'ouvrir en même temps grâce à un système

de blocage. Ce système est à surveiller tout particulièrement car il est le garant du maintien du gradient de pression entre deux zones, et donc de l'absence de contamination de la zone de classe supérieure. Tous les choix relatifs à l'organisation de l'URC doivent avoir fait l'objet au préalable d'une analyse de risque, prenant en compte à la fois le risque de contamination de la préparation et les risques pour le personnel et l'environnement. Cette analyse de risque doit être documentée et archivée dans le système d'assurance qualité de l'URC (ou de l'établissement). Une ZAC peut être de quatre classes (A, B, C et D), la classe étant déterminée par le nombre maximal autorisé de particules par unité de volume dans la zone. Un tableau récapitulatif du nombre maximal autorisé de ces particules par classe en activité et au repos est disponible dans le nouveau guide (comme dans l'ancien). Par rapport à celles de 2007, les BPP 2019 précisent très clairement certains aspects pratico-pratiques concernant les installations. La ZAC doit par exemple comporter des surfaces (sols, plafonds, tables de travail) lavables, lisses, sans recoins inaccessibles, afin de faciliter son nettoyage. On peut aussi noter que le carrelage est à bannir, tout comme les plinthes non affleurantes. Le but est d'éviter l'accumulation de poussières dans les joints ou les interstices. Une importance particulière est portée sur le système aéraulique (dont le pharmacien responsable doit posséder les plans), l'air filtré (par des filtres High-Efficiency Particulate Air HEPA) et le taux de renouvellement de l'air. Un récapitulatif des paramètres fonctionnels de la zone de préparation d'une ZAC pour la préparation de médicaments stériles est fourni dans le nouveau guide (différentiel de pressions, température, hygrométrie et taux de brassage de l'air selon la classe).

Le choix des classes de la ZAC s'effectue en tenant compte à la fois de l'équipement et du procédé de préparation utilisé dans l'URC. Des tableaux simplifiés d'aide à la décision sont disponibles dans la nouvelle ligne directrice. Ainsi, si la préparation aseptique est la technique retenue et l'isolateur en surpression l'équipement de l'URC, alors la zone de préparation doit être de classe A et l'environnement immédiat au minimum de classe D. Pour obtenir des zones de préparation de classe A, deux types d'équipements sont utilisables : les isolateurs et les hottes à flux laminaires, encore appelées Poste de Sécurité Cytotoxiques (PSC). Les caractéristiques de chaque équipement sont précisées dans le guide. Dans les deux cas, les opérations de transfert de produits et de matériels de l'extérieur vers l'intérieur sont des étapes critiques qui peuvent entraîner un défaut de stérilité et d'asepsie de l'environnement de préparation voire des préparations elles-mêmes. Ces étapes doivent donc faire l'objet de procédures détaillées permettant de limiter ce risque de contamination. D'autre part, les systèmes de ventilation et de

filtrage de l'air sont également des installations essentielles au sein de ces deux types d'équipement. Tout défaut ou anomalie doit être signalé par une alarme.

Le nouveau guide est plus précis que l'ancien en ce qui concerne le nettoyage et la désinfection de la ZAC. Il propose notamment des fréquences minimums de nettoyage des surfaces et des équipements pour les zones de classe A et pour les zones hors classe A. De même, les opérations de qualification et de maintenance sont détaillées et des fréquences minimums pour leur réalisation sont proposées. Un point est fait sur les matériels utilisables dans la ZAC. Le nouveau guide s'attarde particulièrement sur les équipements électroniques (caméras, ordinateurs, etc.) en précisant leurs critères de choix : ils doivent être constitués de matériaux limitant l'émission de particules, présenter une surface lisse non poreuse et nettoyable, et résister aux produits de nettoyage voire de stérilisation. Tous les câbles électriques associés doivent être couverts pour faciliter leur nettoyage.

Des précisions sur le personnel sont apportées dans cette ligne directrice, en plus de celles du chapitre qui lui est consacré. Il y est notamment spécifié que le pharmacien responsable de l'activité de préparation stérile (donc de l'URC) doit connaître dans le détail les installations et le fonctionnement de la ZAC. Il doit superviser l'ensemble des activités de l'URC. Le personnel doit quant à lui être formé spécifiquement au travail dans une ZAC (habillage, techniques de manipulation, conséquences en cas de non-respect des procédures, etc.), dont l'accès et les déplacements à l'intérieur doivent être limités au strict minimum. Les nouvelles BPP proposent une fréquence minimale pour les formations théorique et pratique à la réalisation de préparations aseptiques, ainsi que pour les réévaluations. Ces formations doivent d'ailleurs comprendre un test de remplissage aseptique pour être validées. L'ancien guide comme le nouveau précisent les EPI à utiliser selon la classe de la zone où l'on travaille. Pour les classe A, B et C, les nouvelles BPP sont plus complètes.

Les principes relatifs aux opérations de préparations en ZAC sont rappelés dans cette ligne directrice (comme dans l'ancienne). Il est notamment écrit que les spécialités pharmaceutiques sont les Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) de choix pour réaliser des préparations stériles. De plus, tous les flux (de matériels, de préparations, de personnes) doivent être maîtrisés et décrits dans des procédures afin de limiter au maximum la contamination de l'environnement. On note aussi, entre autre, que le délai entre le début et la fin d'une préparation doit être le plus court possible, ce qui implique l'absence d'interruption de tâches.

La dernière partie de la ligne directrice s'intéresse aux contrôles qualités. Ces contrôles s'appliquent à une préparation en cours, à une préparation terminée et à la surveillance de l'environnement (surveillance microbiologique et « fonctionnelle »). Les contrôles effectués en cours de préparation et sur la préparation terminée permettent de s'assurer que l'ensemble des procédures ont été respectées. Cela participe à la libération pharmaceutique. Aucun échantillon ou essai de stérilité n'est obligatoirement effectué dans une URC car ce sont des préparations magistrales. Mais la ligne directrice en précise les modalités, en cas de préparations stériles dans un autre cadre. Pour ce qui est de la surveillance de l'environnement, des seuils d'alerte et les actions correctives qui en découlent doivent être explicités dans une procédure. La surveillance microbiologique comprend des prélèvements d'air et de surface réalisés en période d'activité. Les limites recommandées de contamination microbiologique sont détaillées dans un tableau en fonction de la classe de la ZAC. Le type et les fréquences de surveillance sont également précisés dans un deuxième tableau synthétique. S'agissant de la surveillance fonctionnelle, un troisième tableau récapitulatif détaille les différents paramètres (pressions de la ZAC et de l'isolateur, intégrité des gants de l'isolateur, vitesse du flux du PSC) à surveiller et la fréquence de surveillance adaptée. L'état fonctionnel des autres équipements doit également être régulièrement vérifié (filtre, sas, laminarité du flux du PSC, etc.). La surveillance de l'environnement était quasiment absente de l'ancienne ligne directrice (excepté les limites de contamination microbiologique).

13) Ligne directrice 2 : préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement

Présente dans le chapitre 7 des anciennes BPP, cette ligne directrice concerne notamment les URC car on y manipule des substances cytotoxiques (qui sont des agents CMR), ainsi que des MTI depuis peu(12). Ces différents produits présentent un risque pour la santé du personnel et pour l'environnement. Toutes les étapes de vie d'une préparation (de la réception des MPUP au transport jusqu'aux services de soin) présentent un risque d'exposition. C'est pourquoi cette partie recommande certains principes et certaines règles pour chacune de ces étapes. Les deux lignes directrices (l'ancienne et la nouvelle) sont très similaires.

Dans cette ligne directrice, on retrouve une fois encore la notion d'analyse de risques, nouvelle dans les BPP. Il apparaît également dans le guide l'obligation pour l'employeur (donc l'établissement de santé abritant l'URC) de rédiger un Document Unique d'Évaluation des

Risques (DUER), dénombrant les substances dangereuses utilisées et le niveau d'exposition associé. Le DUER était déjà réglementaire mais, absent des BPP 2007. Chaque action de manipulation d'une substance dangereuse (réception, préparation, transport, ...), caractérisée dans des procédures, doit donc être précédée d'une analyse de risque prenant en compte la toxicité intrinsèque du produit mais aussi l'exposition du personnel ou de l'environnement à ce produit. En fonction du résultat de cette analyse, il peut être nécessaire d'appliquer des mesures afin de diminuer le risque d'exposition et de protéger le personnel et l'environnement. Ces mesures peuvent concerner les locaux, les EPI et les Équipements de Protection Collective (EPC), la formation du personnel, la modification de procédures, la gestion des déchets, etc.

Le guide rappelle les bases de données à utiliser pour déterminer la toxicité intrinsèque de chaque molécule, à savoir le RCP (puisque les MPUP utilisées dans l'URC sont des spécialités pharmaceutiques), mais aussi les données bibliographiques de l'INRS, du CIRC et du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). S'agissant du degré d'exposition à la substance, il prend en compte la quantité de produit manipulée, la durée et la fréquence d'exposition, certaines conditions de préparation (technique, température, hygrométrie, etc.), la capacité de dispersion du produit (basée sur ses caractéristiques physico-chimiques) et l'utilisation d'EPI et d'EPC. Il doit être défini et réévalué tous les ans pour chaque corps de métier (PPH, ASH, pharmaciens, etc.).

Bien que le personnel soit spécifiquement formé aux manipulations dans tout secteur où des préparations pharmaceutiques sont réalisées, une attention particulière doit être portée sur les secteurs manipulant des produits à risque pour la santé et l'environnement. Dans le cas d'une URC, il convient de s'assurer que l'ensemble du personnel y intervenant est correctement informé de la dangerosité des produits manipulés, des précautions particulières à prendre (habillage, protection, procédures à respecter, etc.), ainsi que des conduites à tenir en cas d'exposition aiguë (procédure d'utilisation et lieu de stockage des kits d'urgence, déclaration à la médecine du travail). Les kits d'urgence sont d'ailleurs élaborés en lien avec la médecine du travail. Pour l'exposition chronique, un suivi médical annuel par la médecine du travail doit être mis en place. Des dosages sanguins, urinaires, ou autres, existent et peuvent être pratiqués sur les membres du personnel. Dans ce cas, le médecin du travail doit piloter la surveillance et gérer l'interprétation des résultats. Il existe cependant peu voire pas de valeurs limites d'exposition professionnelle pour les cytotoxiques. Il s'agit donc essentiellement de voir si des traces de substances ou de métabolites sont détectées, et si tel est le cas, de mettre en place des

mesures pour diminuer cette exposition. Par mesure de précaution, l'éviction du service est appliquée pour toute femme enceinte ou allaitante, conformément au CSP.

Des précisions sont également apportées en ce qui concerne les locaux et les équipements dans lesquels des produits CMR sont manipulés. Les locaux doivent être clairement identifiés, notamment à l'aide de pictogrammes indiquant le risque et la nature des produits utilisés. Des moyens de communication fonctionnels entre les zones de préparation et de supervision doivent exister afin de pouvoir gérer rapidement les situations urgentes. Dans la mesure du possible, les préparations stériles à base de produits classés CMR doivent être réalisées dans des locaux différents de ceux utilisés pour les préparations des anticorps ou des MTI. Cependant, bien conscient que ces dispositions peuvent être difficiles à prendre dans un grand nombre d'URC déjà en fonctionnement, les instances autorisent la préparation dans les mêmes locaux des anticorps et des MTI dont les agents biologiques appartiennent aux groupes 1 et 2 (représentant pour l'homme un risque d'infection moindre que les catégories 3 et 4). Dans les URC bénéficiant de cette tolérance, la production par « campagne » est appliquée, associée à des procédures de nettoyage et de décontamination strictes et appropriées. Dans tous les cas, une attention particulière est portée sur les systèmes d'évacuation des fluides contaminés et sur les systèmes de ventilation qui doivent permettre d'extraire l'air contaminé (sans polluer l'environnement) et de le remplacer par de l'air sain. De la même façon, les équipements sont choisis en fonction de leur capacité à diminuer les risques de contamination du personnel et de l'environnement lors de la manipulation de produits CMR. Ils appartiennent aux EPC ou aux EPI. Parmi les différents EPC possibles, on retrouve ceux qui sont également compatibles avec la réalisation de préparations stériles. C'est le cas des PSC qui permettent de protéger le manipulateur, l'environnement et le produit grâce au flux d'air laminaire vertical et aux filtres. Les filtres HEPA les composant retiennent mécaniquement les particules solides émises lors des préparations. L'air extrait à l'extérieur est ainsi décontaminé. Pour les EPI, ceux-ci doivent permettre de manipuler des substances dangereuses tout en garantissant la sécurité du personnel et la qualité de la préparation. Mais à la différence des EPI utilisés pour les préparations non stériles, ils doivent être changés très régulièrement et doivent protéger des produits CMR. L'analyse de risque préalable aux choix des EPI et à l'élaboration des procédures doit permettre de déterminer cette fréquence. En cas de manipulation sous PSC, la sur-blouse, les manchons pour avant-bras et les gants sont même obligatoires. Les EPI sont combinés pour assurer une protection optimale.

Les informations concernant les opérations de préparation, de conditionnement, de contrôle, de libération pharmaceutique et de transport ne sont pas très explicites dans cette ligne directrice. Les procédures doivent être étudiées pour limiter au maximum les risques de contamination. La sécurité du personnel étant prioritaire, une procédure détaillée en cas de bris de flacon et/ou de contamination d'un membre du personnel est obligatoire dans la documentation de l'URC. De plus, un kit d'urgence doit être présent en permanence dans l'URC (ainsi que dans les services de soins amenés à manipuler des préparations dangereuses). Concernant la gestion des déchets, celle-ci doit être calquée sur la réglementation en vigueur. Tous les déchets souillés par des produits CMR doivent être clairement identifiés et suivre une filière d'élimination dédiée.

ÉLABORATION D'UNE GRILLE D'AUDIT

À PARTIR DES BPP 2019

I Matériel et méthode

Le but de ce travail est de vérifier si les pratiques en matière de préparation des anticancéreux dans deux centres hospitaliers sont conformes aux bonnes pratiques de préparation. Pour cela, nous avons effectué un audit dans ces deux centres. L'audit réalisé est un audit d'organisation qualité. Il s'agit de vérifier dans les deux URC auditées l'ensemble du système d'assurance qualité. Les procédures existantes sont bien entendu les éléments de preuve de choix pour vérifier la conformité au référentiel choisi. L'observation des ressources, des locaux et des équipements par l'auditeur est également effectuée. Cet audit peut être qualifié de première partie puisqu'il a été proposé aux deux URC afin de mettre à jour leurs procédures, notamment en vue de la construction d'une nouvelle URC et d'une nouvelle ZAC avec de nouveaux équipements dans les deux centres. Le référentiel choisi pour réaliser l'audit est le guide des nouvelles bonnes pratiques de préparation de 2019. Mais nous avons également consulté d'autres documents officiels. En effet, certaines recommandations contenues dans les BPP sont générales et nécessitent des précisions. Par exemple, en ce qui concerne les effectifs à allouer aux URC, il est dit dans les BPP qu'ils doivent être « suffisants et cohérents avec l'activité de l'URC ». Il en est de même pour la taille des locaux. Il nous a donc paru important de préciser les termes « suffisants et cohérents » pour pouvoir apporter une réponse claire lors de l'audit. Il a donc fallu se référer aux documents qui donnent les chiffres précis en terme de personnel, de taille de locaux et de nombre d'équipements. Ces informations sont retrouvées dans les recommandations de la SFPO « Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique » version 2(60). De même, certaines recommandations et études du GERPAC ont été utilisées pour préciser certains items, notamment sur l'utilisation des gants(61).

Après acceptation des deux centres, le principal travail a été l'élaboration de la grille d'audit. Pour cela, une lecture multiple des deux textes des BPP (celui de 2007 et celui de 2019) a été nécessaire afin de mettre en lumière les principales différences entre les deux guides et l'apport des nouvelles BPP. L'un des objectifs du nouveau texte est d'ailleurs de faciliter la réalisation d'audits, notamment d'audits internes, comme le recommande le chapitre 9 de ce dernier. D'un

point de vue structurel, il nous a paru naturel de suivre le déroulement des chapitres pour construire la grille. Celle-ci est divisée en huit parties : documentation, personnel, locaux et équipements, opérations conduisant à la réalisation d'une préparation, opérations de contrôle, activités de sous-traitance, réclamations et rappels de préparations, auto-inspection. Le chapitre sur le management de la qualité ne constitue pas une partie de la grille à part entière : la plupart des informations qu'il contient sont précisées dans les autres chapitres. Les quelques notions importantes (notamment sur l'analyse de risque) ont été intégrées dans les autres parties de la grille. Les annexes avec des documents d'aide à la réalisation de certaines tâches et les lignes directrices 1 et 2 portant respectivement sur les préparations stériles et sur les préparations contenant des substances dangereuses ont été également étudiées. Dans chaque ligne directrice et dans chaque annexe, des précisions ont été apportées sur le personnel, les locaux, la documentation, etc. Pour plus de cohérence, aucun autre chapitre n'a été ajouté à l'audit. En revanche, les items dans les différents chapitres ont été complétés à l'aide des éléments contenus dans ces annexes et ces deux lignes directrices. Par exemple, une recommandation supplémentaire sur le personnel dans la ligne directrice 1 a donné lieu à une question supplémentaire dans la partie « Personnel » de la grille d'audit. Chaque ligne de la grille correspond à un item à vérifier. Chaque item de la grille correspond à une ou plusieurs recommandations du guide des bonnes pratiques 2019. En effet, un item peut parfois suffire pour plusieurs recommandations car certaines données se retrouvent dans plusieurs chapitres ou dans les généralités et dans le détail d'un même chapitre. Un tri des informations a été nécessaire pour ne pas générer de doublons. Certains items sont dits « généraux » (couleur vert foncé dans la grille d'audit). Ils se déclinent alors en plusieurs sous-items, qui se divisent parfois eux-mêmes en sous-items : fond de la case coloré avec un dégradé de vert foncé à blanc (selon le niveau de subdivision) et signalisation par des tirets, des étoiles et des flèches (selon le niveau de subdivision). Ils sont rédigés sous forme d'affirmation. À chaque item, trois réponses sont possibles : « oui », « non » et « non applicable ». Pour chaque ligne, l'élément de preuve est à renseigner. Il peut s'agir d'un document papier : une procédure, un contrat, un protocole, etc. Une observation des locaux et des équipements par l'auditeur est également possible. A minima, une confirmation orale du responsable de l'URC doit être obtenue. Des commentaires peuvent être également renseignés pour compléter la réponse et faciliter la rédaction du rapport de résultats et l'émission de recommandations.

Pour rappel, les BPP concernent toutes les préparations pharmaceutiques, qu'elles soient stériles ou non stériles, effectuées dans un préparatoire ou dans une URC, à l'officine ou à

l'hôpital. Il a donc fallu trier les recommandations et éliminer celles qui n'étaient pas applicables aux URC. C'est par exemple le cas des recommandations concernant les contrôles des MPUP reçues en vrac, où il faut s'assurer de recevoir des lots certifiés et dont les spécifications doivent être conformes aux Pharmacopée Française ou Européenne. Ces éléments ont donc été volontairement exclus du questionnaire. Seuls ceux applicables aux URC ont été conservés. Par ailleurs, certains critères peuvent tout de même être considérés comme non applicable pour une URC mais l'être pour une autre. C'est pourquoi l'option « non applicable » a été conservée dans la grille. Par exemple, les contrôles analytiques ne sont pas obligatoires pour les préparations magistrales d'anticancéreux. Mais certaines URC en réalisent. Dans ce cas, il y aura plus d'items à vérifier pour celles qui pratiquent des contrôles analytiques. De même, les items concernant les PSC seront considérés comme non applicable pour les unités qui manipulent sous isolateurs.

La grille d'audit a été conçue à l'aide du logiciel Excel© de Microsoft® pour la rendre plus malléable, plus facile à modifier. Mais le principal intérêt de son utilisation réside dans l'obtention des résultats quantitatifs de l'audit. En effet, l'utilisation de formules a permis un calcul rapide et fiable du nombre de critères, du nombre de critères retenus, du nombre de réponses « oui », « non » et « non applicable » et des pourcentages de conformités. Ce logiciel permet également de générer des graphiques correspondants appropriés.

II Grille d'audit

La grille d'audit élaborée est présentée en annexe 1. Elle comporte 1019 items, répartis en 8 parties. Le tableau 1 montre la répartition des items par partie.

	<i>Nombre d'items</i>
<i>Documentation</i>	184
<i>Personnel</i>	155
<i>Locaux et Équipements</i>	218
<i>Préparation</i>	141
<i>Contrôles</i>	164
<i>Sous-traitance</i>	128
<i>Réclamations et rappels</i>	22
<i>Auto-inspection</i>	7
Total	1019

Tableau 1 : Répartition des items de l'audit par partie

AUDIT DE DEUX CENTRES DE RECONSTITUTION DES ANTICANCÉREUX

I Réalisation des audits

Un audit des bonnes pratiques de préparation a été réalisé dans l'URC de deux centres hospitaliers à l'aide de la grille élaborée. Ces deux URC ont des caractéristiques différentes. Le premier centre audité est l'unité Oncopharma au CHU de La Timone à Marseille, qui produit 43 000 préparations par an. D'après les recommandations de la SFPO, il s'agit donc d'une unité de production de grande taille. Les préparations sont réalisées dans des isolateurs. L'effectif du service est composé de trois pharmaciens à temps plein, de quatre internes en pharmacie, de deux externes en 5^{ème} année de pharmacie, de 11,5 ETP préparateurs (avec huit PPH minimum par jour), de deux Agents de Service Hospitalier Qualifiés (ASHQ) et d'un ASH en charge des livraisons dans tout l'hôpital, ainsi que d'un ASH en charge de l'entretien. Le deuxième centre audité est l'URC de la PUI du Centre Hospitalier Intercommunal (CHI) de Fréjus / Saint-Raphaël (Hôpital Bonnet), qui produit 12 000 préparations par an. L'équipement utilisé pour la réalisation des préparations est un Poste de Sécurité Microbiologique (PSM), et non un PSC. Une nouvelle unité de reconstitution devrait voir le jour d'ici deux ans. L'effectif de cette URC est le suivant : un pharmacien à temps plein et un demi-poste de pharmacien supplémentaire, 2 ETP préparateurs (avec deux PPH minimum par jour), d'un ASH en charge des livraisons et d'un ASH en charge de l'entretien. Le CHI réalise également la sous-traitance des préparations du centre hospitalier de Saint-Tropez. Dans les deux centres audités, aucune activité de contrôles analytiques ou de contrôles microbiologiques n'est réalisée sur les préparations terminées. Le logiciel de pharmacotechnie utilisé par les deux sites est le logiciel Chimio© de la société Computer Engineering®. Chaque centre possède également un logiciel de gestion documentaire : Normea© au CHU et Hopidum© au CHI.

Nous avons réalisé l'audit de l'unité Oncopharma sur une journée. Le classeur des procédures a été mis à disposition. Les locaux et les équipements ont pu être observés en activité. L'un des pharmaciens était également disponible pour répondre à nos questions. L'auditeur était externe au service, bien qu'ayant travaillé en temps qu'interne en pharmacie au sein de l'unité pendant six mois il y a quatre ans. En ce qui concerne l'URC du CHI Bonnet, l'audit a été également

réalisé sur une journée. De la même manière, le manuel qualité a été largement consulté. Les locaux et les équipements fonctionnaient également lors de l'audit. Et le pharmacien responsable de l'assurance qualité a pu répondre aux questions de l'auditeur. Ce dernier était interne à la structure (puisque'il occupe actuellement un poste de « faisant fonction d'interne » au CHI).

Dans chaque centre, la grille d'audit élaborée a été complétée au fur et à mesure. Lorsqu'aucune preuve n'a été retrouvée pour un item, celui-ci a été invalidé (réponse « non »). Un item est dit validé lorsque la réponse « oui » est cochée. Pour qu'un item général (item dont le fond est coloré par un dégradé de vert dans la grille d'audit) soit validé, tous les sous-items qui le composent doivent être validés. Quelques commentaires ont été ajoutés pour faciliter l'émission de recommandations. L'analyse quantitative des réponses a ensuite été effectuée à l'aide du logiciel Excel©. Pour chacun des deux centres, nous avons calculé globalement, par partie et par thème :

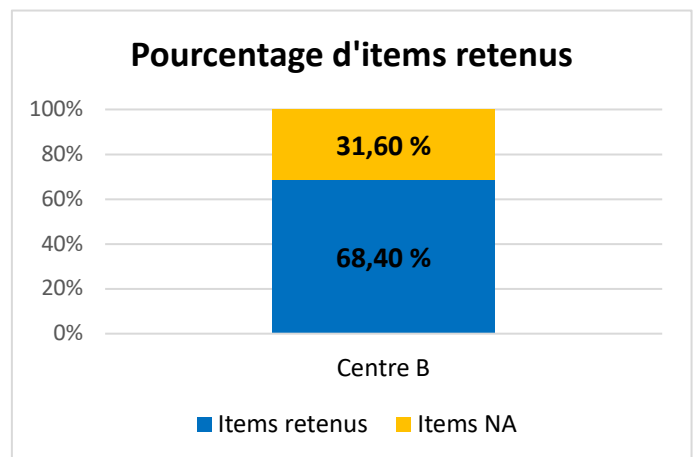
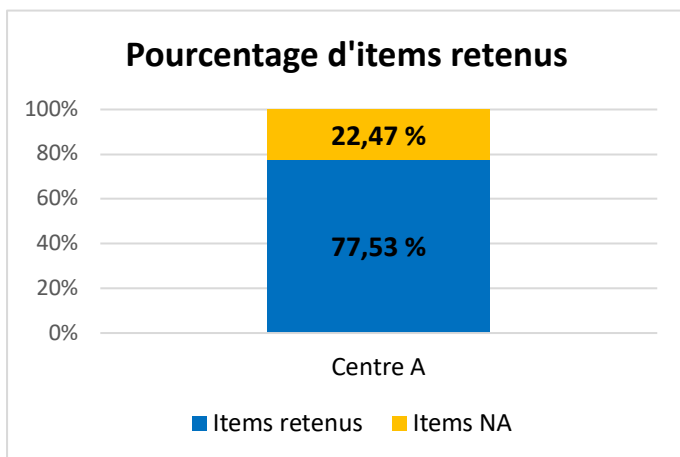
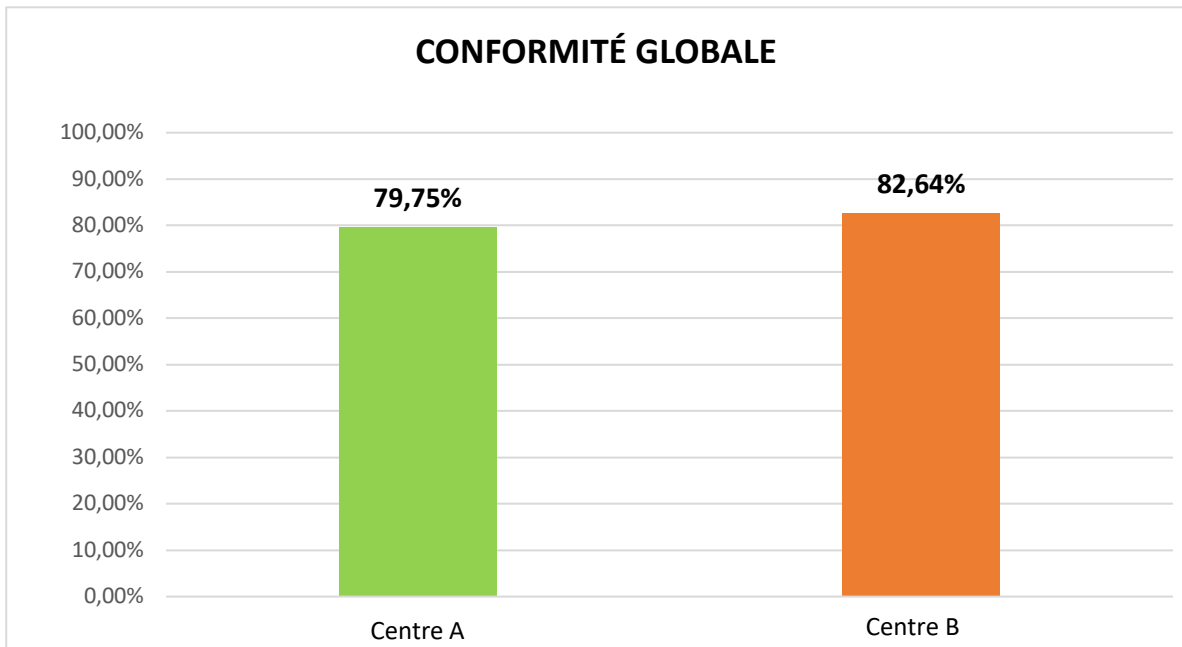
- le nombre de critères non applicables
- le nombre de critères retenus
- le nombre de critères « oui »
- le pourcentage de conformité par rapport à la grille

Les résultats quantitatifs et qualitatifs sont présentés ci-après. Pour plus de simplicité par la suite, l'URC du CHI Bonnet (Fréjus) sera dénommée Centre A et l'unité Oncopharma (Marseille) sera dénommée Centre B.

II Résultats

1) Résultats globaux

L'ensemble des résultats globaux des deux centres sont présentés dans les tableaux 2 et 3. Les deux audits réalisés ont donné un pourcentage de conformité globale (par rapport à la grille d'audit) similaire. Le centre A présente 79,75 % de conformité par rapport à la grille d'audit basée sur les nouvelles BPP, avec 790 items retenus sur les 1019 présents dans la grille (soit 77,53 % des items). Sur les 790 items retenus, on dénombre 630 critères « oui ». Le centre B présente 82,64 % de conformité par rapport à cette même grille, avec 697 items retenus sur les 1019 (soit 68,4 % des items). Sur les 697 items retenus, on dénombre 576 critères « oui ».



Parmi les 184 critères de la partie « documentation », 153 (83,15 %) ont été retenus dans le centre A et dans le centre B. Ils présentent respectivement 71,24 % (avec 109 items « oui ») et 81,70 % (avec 125 item « oui ») de conformité par rapport à la grille d’audit.

La partie « personnel » compte 155 items. Avec 130 items retenus (83,87 %) dont 110 items « oui », le centre A possède 84,62 % de conformité à la grille. Avec 105 items retenus (67,74 %) dont 71 items « oui », le centre B possède 67,62 % de conformité à la grille.

En ce qui concerne les 218 critères de la partie « locaux et équipements », 174 (79,82 %) et 186 (85,32 %) critères ont été respectivement retenus pour les centres A et B. Le centre A obtient une conformité de 77,59 % (135 critères « oui ») tandis que le centre B obtient une conformité de 87,10 % (162 critères « oui »).

Dans la partie « préparation », on recense 141 items, dont 112 (79,43 %) sont retenus pour le centre A et 114 (80,85 %) pour le centre B. La conformité du centre A s'élève à 89,29 % avec 100 items « oui ». La conformité du centre B s'élève à 92,11 % avec 105 items « oui ».

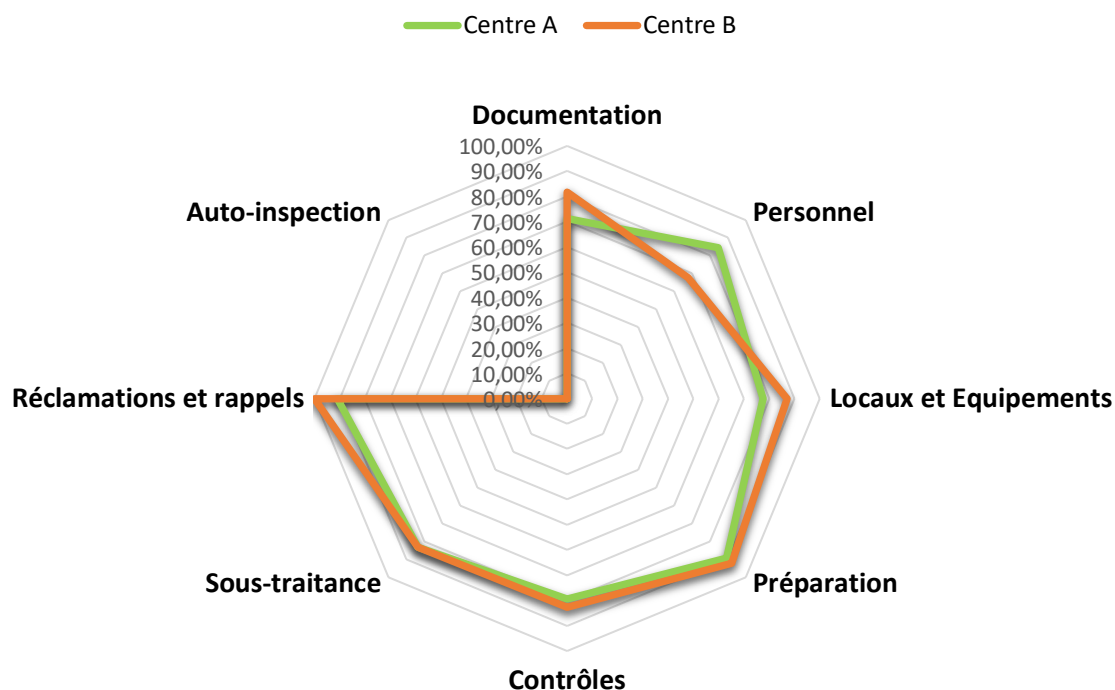
Sur les 164 critères de la partie « contrôle », 102 (62,20 %) sont retenus dans le centre A et 104 (63,41 %) dans le centre B. Le critère « oui » est retrouvé 81 fois dans le centre A et 86 fois dans le centre B, ce qui donne une conformité respectivement de 79,41 % et 82,69 %.

S'agissant de la partie « sous-traitance » composée de 128 items, 90 (70,31 %) sont retenus dans le centre A et 6 (4,69 %) dans le centre B. Avec 75 items « oui », le centre A présente 83,33 % de conformité. Avec 5 items « oui », le centre B présente 83,33 % de conformité.

La partie « réclamations et rappels » est constituée de 22 critères. Pour les centre A et B, les 22 critères sont retenus (soit 100 %). Avec 20 « oui », le centre A a 90,91 % de conformité avec la grille. Avec 22 « oui », le centre B a 100 % de conformité avec la grille.

La 8^{ème} et dernière partie portant sur l' « auto-inspection » comporte 7 items. Dans les deux centres, les 7 items sont retenus (soit 100 %) mais aucun item « oui » n'est recensé. Les centres A et B présentent donc une conformité de 0,00 %.

Comparaison des résultats globaux



	Centre A				
	<i>Nombre d'items total</i>	<i>Nombre d'items NA</i>	<i>Items retenus</i>	<i>Items « oui »</i>	<i>Pourcentage de conformité</i>
<i>Documentation</i>	184	31	153	109	71,24%
<i>Personnel</i>	155	25	130	110	84,62%
<i>Locaux et Équipements</i>	218	44	174	135	77,59%
<i>Préparation</i>	141	29	112	100	89,29%
<i>Contrôles</i>	164	62	102	81	79,41%
<i>Sous-traitance</i>	128	38	90	75	83,33%
<i>Réclamations et rappels</i>	22	0	22	20	90,91%
<i>Auto-inspection</i>	7	0	7	0	0,00%
Total	1019	229	790	630	79,75%

Tableau 2 : Résultats globaux, Centre A

	Centre B				
	<i>Nombre d'items total</i>	<i>Nombre d'items NA</i>	<i>Items retenus</i>	<i>Items « oui »</i>	<i>Pourcentage de conformité</i>
<i>Documentation</i>	184	31	153	125	81,70%
<i>Personnel</i>	155	50	105	71	67,62%
<i>Locaux et Équipements</i>	218	32	186	162	87,10%
<i>Préparation</i>	141	27	114	105	92,11%
<i>Contrôles</i>	164	60	104	86	82,69%
<i>Sous-traitance</i>	128	122	6	5	83,33%
<i>Réclamations et rappels</i>	22	0	22	22	100,00%
<i>Auto-inspection</i>	7	0	7	0	0,00%
Total	1019	322	697	576	82,64%

Tableau 3 : Résultats globaux, Centre B

2) Partie Documentation

On distingue cinq thématiques principales dans la partie documentation. Des résultats plus fins (par thème) sont ainsi disponibles dans les tableaux 4 et 5 ci-après. Ils permettront de dégager des axes d'amélioration précis.

Dans le centre A, on rappelle une conformité globale de 71,24 % pour cette partie. Les principes de base sont tous respectés. On note cependant l'absence d'analyse de risque documentée (avec justifications) concernant les variations par rapport aux recommandations des BPP. Dans le centre B (dont la conformité globale pour cette partie est de 81,70 %), les principes généraux de la documentation sont quasiment tous respectés. On note ici aussi l'absence d'analyse de risque documentée (avec justifications) concernant les variations par rapport aux recommandations des BPP. Dans le centre B, la documentation électronique n'est pas protégée contre les modifications des personnes non autorisées. En effet, aucune modification n'est possible dans le logiciel de gestion documentaire mais les dossiers sources contenant la documentation sont accessibles par tous sur le réseau informatique. Enfin, il n'existe pas de procédure dégradée en cas de panne informatique (entraînant l'utilisation impossible du logiciel Chimio©).

Partie	Thème	Centre A			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Documentation	<i>Procédures générales</i>	21	46	30	65,22%
	<i>Analyse de risque</i>	0	8	0	0,00%
	<i>Dossier de préparation</i>	1	30	16	53,33%
	<i>Dossier de lot</i>	3	33	21	63,64%
	<i>Archivage</i>	1	7	7	100,00%

Tableau 4 : Résultats « Partie Documentation », Centre A

Partie	Thème	Centre B			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Documentation	<i>Procédures générales</i>	18	49	32	65,31%
	<i>Analyse de risque</i>	0	8	0	0,00%
	<i>Dossier de préparation</i>	2	29	26	89,66%
	<i>Dossier de lot</i>	3	33	30	90,91%
	<i>Archivage</i>	1	7	6	85,71%

Tableau 5 : Résultats « Partie Documentation », Centre B

a. Procédures générales (dont l'analyse de risques)

Les procédures générales comprennent des documents concernant l'analyse de risques du niveau d'exposition à une substance CMR, des procédures sur les activités de réception, de préparation, d'échantillonnage, de contrôle, de libération pharmaceutique et de surveillance de l'environnement, ainsi que des documents en rapport avec le matériel, les équipements et le personnel.

Le centre A est conforme à 65,22 % (30 critères « oui » sur 46 retenus) pour la thématique « Procédures Générales », tandis que le centre B y est conforme à 65,31 % (32 critères « oui » sur 49 retenus). Aucune procédure d'échantillonnage n'existe dans les deux centres. Ce critère est renseigné comme « non applicable » car ce n'est pas obligatoire. Le centre A est 100 % conforme pour les procédures sur les activités de réception, de préparation, de contrôles (seulement du double-contrôle), de libération pharmaceutique et de suivi de l'environnement. En revanche, les documents concernant le matériel et les équipements n'ont pu être consulté pendant l'audit (non retrouvés), entraînant une non-conformité pour cette thématique. Enfin,

aucun document concernant l'analyse de risques sur le niveau d'exposition du personnel à une substance CMR n'a été retrouvé. Dans le centre B, les résultats qualitatifs sont similaires. Il manque également des documents concernant le matériel et les équipements. Les documents en rapport avec l'analyse de risques précédemment citée sont également absents.

b. Dossier de préparation

Le dossier de préparation est réglementaire : les centres doivent en posséder un pour chaque préparation de même composition qualitative et dont les procédés de préparation et de contrôle sont identiques. Il comprend des documents justifiant la validité technico-réglementaire de la préparation, le mode opératoire et les indications sur les contrôles à effectuer.

Le centre B présente une conformité de 89,66 % pour cette thématique (26 « oui » pour 29 items). Les critères sur les modes opératoires et les opérations de contrôle sont tous remplis. L'étude de faisabilité, l'analyse de risque et la justification de la préparation y sont réalisées en pratique mais non formalisées, non documentées, d'où une non-conformité pour ces trois sous-items. Dans le centre A présentant une conformité de 53,33 % (16 « oui » pour 30 items), l'ensemble de la validation technico-réglementaire de la préparation est aussi effectuée en pratique, mais non formalisée.

c. Dossier de lot

Chaque préparation magistrale doit avoir un dossier de lot. On y consigne tous les documents concernant la préparation réalisée : prescription, fiche de fabrication, étiquette, fiche de contrôle, fiche de libération pharmaceutique, documents relatifs au rappel et certificat de destruction le cas échéant, mais aussi les relevés des paramètres de la ZAC ou la référence au document où on peut les retrouver. Enfin, tous les enregistrements et double-contrôles effectués pendant la préparation y sont renseignés.

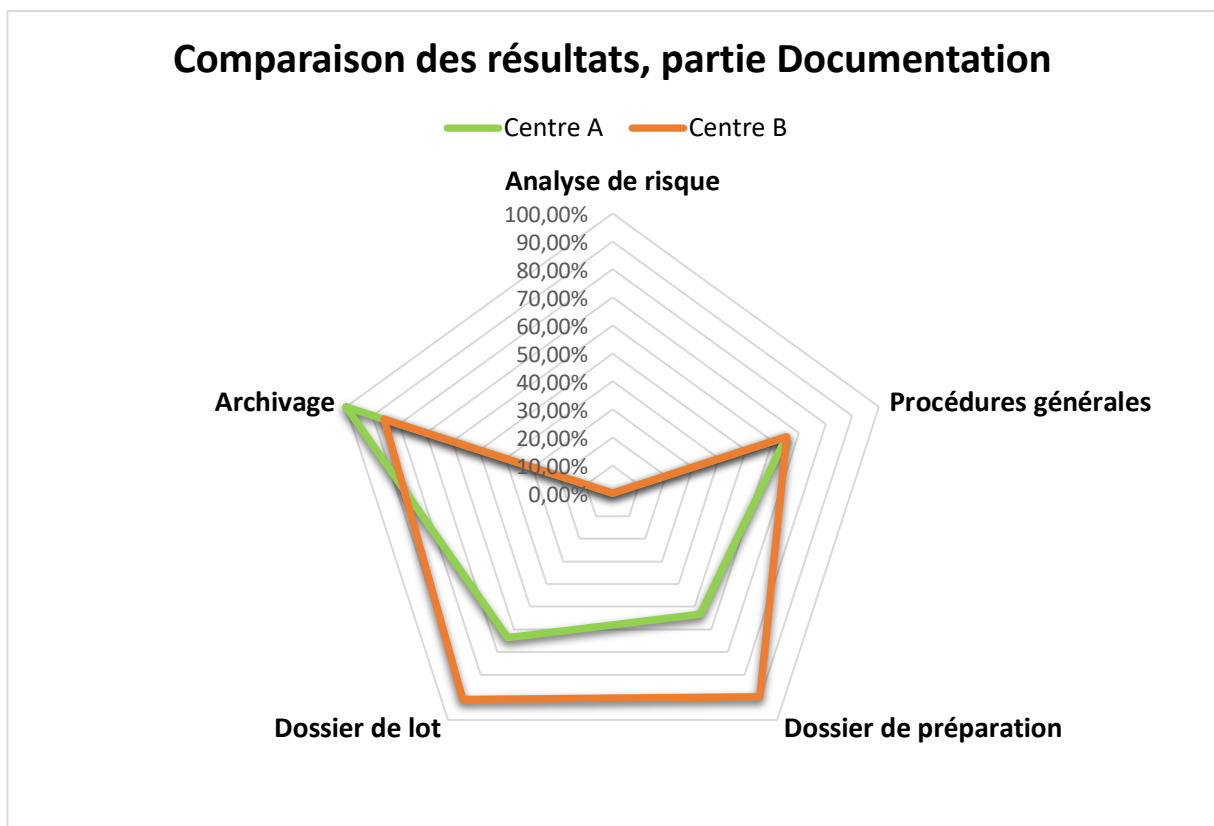
Dans le centre A, on note une conformité de 63,64 % (21/33). La composition du dossier de lot n'est pas exhaustive : il manque la prescription, la fiche de libération, la mention des paramètres de la ZAC au moment de la préparation (ou le document où les retrouver), le certificat de destruction le cas échéant. Au niveau des enregistrements, il manque la signature du pharmacien et la mention d'acceptation ou de refus de la préparation puisqu'il n'y a pas de fiche de

libération pharmaceutique. Celle-ci est réalisée mais pas formalisée. Dans le centre B, le taux de conformité est de 90,91 % (30/33). Les enregistrements, y compris ceux effectués lors de la libération pharmaceutique, sont tous présents. Il manque cependant la prescription et les relevés des paramètres de la ZAC (ou la référence au document les contenant) dans le dossier de lot.

d. Archivage

La conformité à cette sous-partie est maximale (100 % avec 7 critères « oui » sur 7 critères retenus) pour le centre A et de 85,71 % (6 critères « oui » sur 7 retenus) pour le centre B. La durée de conservation des documents qualité obsolètes n'est pas définie au sein du centre B.

e. Synthèse, partie Documentation



3) Partie Personnel

La partie sur le personnel est composée de cinq thématiques majeures : postes et effectifs, fiche de poste pharmacien, formation, hygiène, suivi et protection. Pour rappel, la conformité globale du centre A pour cette partie est de 84,62 % contre 67,62 % pour le centre B. Dans les deux

centres, les liens hiérarchiques et organisationnels sont bien définis. Les résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7 ci-dessous.

Partie	Thème	Centre A			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Personnel	<i>Postes et effectifs</i>	3	16	16	100,00%
	<i>Fiche de poste pharmacien</i>	0	24	24	100,00%
	<i>Formation</i>	3	34	24	70,59%
	<i>Hygiène</i>	16	26	23	88,46%
	<i>Suivi et protection</i>	4	22	21	95,45%

Tableau 6 : Résultats « Partie Personnel », Centre A

Partie	Thème	Centre B			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Personnel	<i>Postes et effectifs</i>	1	18	16	88,89%
	<i>Fiche de poste pharmacien</i>	0	24	0	0,00%
	<i>Formation</i>	0	37	25	67,57%
	<i>Hygiène</i>	16	26	20	76,92%
	<i>Suivi et protection</i>	4	22	21	95,45%

Tableau 7 : Résultats « Partie Personnel », Centre B

a. Postes et Effectifs (dont la fiche de poste pharmacien)

L'effectif d'une URC doit être composé de pharmaciens, de préparateurs et d'ASH. Il peut également y avoir des pharmaciens en formation (les internes) ou des étudiants en pharmacie (les externes). Le rôle de chacun doit être clairement défini.

Le centre B présente 88,89 % de conformité pour cette thématique (16 items « oui » pour 18 retenus). Des internes et des externes sont présents dans l'effectif. Il manque simplement une fiche de poste formalisée pour le pharmacien. Dans le centre A, la conformité est de 100 % (16 items « oui » sur 16). Des internes peuvent ponctuellement être présents. Il existe une fiche de poste pour chaque profession. Dans les deux centres, les effectifs sont conformes d'après le

« calculateur » créé par la SFPO (et retrouvé dans la 2^{ème} version des recommandations sur les ressources des URC).

b. Formation

Le thème de la formation peut être scindé en deux composantes : la formation initiale (comprenant elle-même la formation théorique et la formation pratique) et la formation continue. La formation pratique doit normalement comprendre un test de remplissage aseptique pour être validée.

Dans le centre B, on note une conformité de 67,57 % (25/37). Il existe bien un processus de formation initiale. La formation théorique est effectuée seulement à la prise de poste (pas en cas d'inactivité supérieure à 6 mois), tout comme la formation pratique (pas en cas d'inactivité supérieure à 12 mois ni en cas de dérive observée des pratiques). L'évaluation pratique des PPH comportait à l'origine un test de remplissage aseptique. Mais il n'a plus été possible de le réaliser par la suite car le laboratoire qui fabriquait le kit permettant de le réaliser a arrêté sa commercialisation. Depuis peu, la commercialisation a repris. Au moment de l'audit, la procédure de formation prévoyait de nouveau sa réalisation, sans pour autant que celle-ci soit encore effective. Il est actuellement en cours de réimplémentation dans le service. Par ailleurs, il manque certaines informations dans le document d'habilitation des PPH : mentions spécifiques sur les conduites à tenir en cas de bris de flacons et d'exposition aux différents produits manipulés, sur la gestion des déchets. Enfin, le processus de formation continue est effectué mais non formalisé. Dans le centre A, la conformité est de 70,59 % (24/34). Il manque la réalisation d'un test de remplissage aseptique pour la validation pratique de la formation initiale. Pareillement au centre B, la fiche d'habilitation des PPH est incomplète : mentions spécifiques sur les conduites à tenir en cas de bris de flacons et d'exposition aux différents produits manipulés, ainsi que sur la gestion des déchets absentes. Le processus de formation continue est bien formalisé.

c. Hygiène

Le respect des procédures d'hygiène dans l'ensemble du service (et plus particulièrement dans la ZAC) est essentiel pour la garantie de la qualité des préparations. Des procédures claires et

précises concernant l'habillement, le lavage des mains, l'utilisation des EPI et le comportement dans la ZAC sont à rédiger.

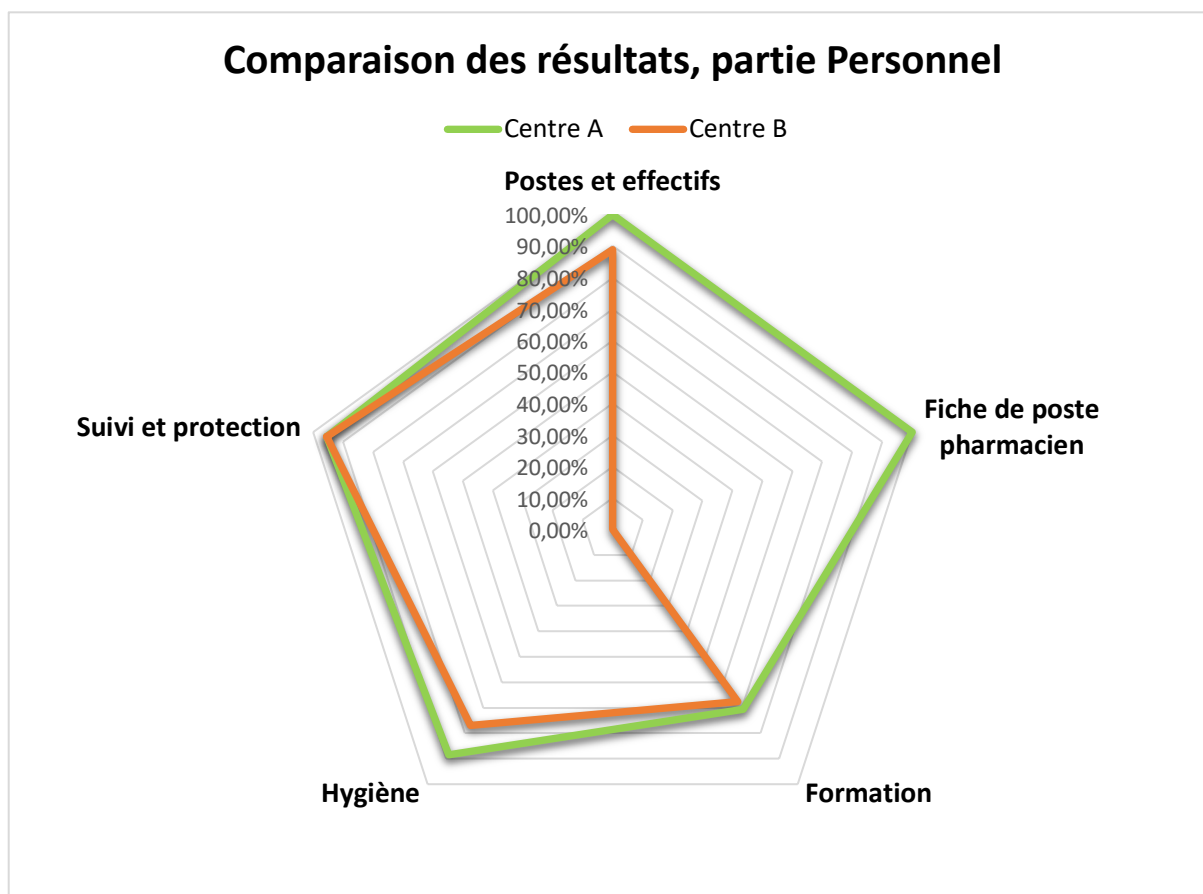
Un nombre important de critères (16 dans le centre A et 15 dans le centre B) ne sont pas applicables car ils concernent les zones de classe B, absentes des deux centres. Le centre A est conforme à 88,46 % pour cette partie (23 critères remplis sur 26). Les procédures susmentionnées sont bien présentes dans la documentation. Cependant, il n'est pas prévu l'utilisation de manchons pour avant-bras alors que cela est recommandé lors de la manipulation sous PSC dans la nouvelle ligne directrice sur les substances dangereuses. Dans le centre B, la conformité s'élève à 76,92 % (20 critères remplis sur 26). La classe de la ZAC (environnement immédiat des isolateurs) est classé en C d'après les qualifications. Mais d'après les BPP, une classe D suffit (car les isolateurs sont en surpression). Le port du masque pour éviter l'émission de gouttelettes n'est donc pas obligatoire puisque les recommandations pour la classe D s'appliquent. En revanche, le port d'un masque ou d'une cagoule doit être rappelé au personnel ayant une barbe. D'autre part, la procédure d'hygiène doit préciser les interdictions des activités non hygiéniques dans la ZAC, notamment l'utilisation du téléphone portable.

d. Suivi et protection

Un suivi du niveau d'exposition au danger doit être réalisé pour l'ensemble du personnel en contact avec les produits CMR. Il est à organiser en collaboration avec la médecine du travail. Un suivi biologique est possible mais non obligatoire. Des kits d'urgence et pour « bris de flacons » doivent exister et être présents en continu dans les services manipulant des substances CMR.

Le centre A présente une conformité de 95,45 % (21/22). Il manque cependant une douche oculaire ou un dispositif de rince-œil adapté en cas d'exposition oculaire aux cytotoxiques. Un suivi biologique est organisé depuis cette année, en lien étroit avec la médecine du travail du centre. Concernant le centre B, la conformité est identique : 95,45 % (21/22). Le suivi du personnel est peut-être effectué pour l'agent d'entretien mais nous n'avons pas pu en avoir la confirmation.

e. Synthèse, partie Personnel



4) Partie Locaux et Équipements

Avec 218 items, la partie « Locaux et Équipements » est la plus importante des parties. On y retrouve sept thématiques : la maîtrise des risques dans les locaux, le nombre et la taille des pièces, la ZAC, les équipements, les PSC ou les isolateurs, la qualification des équipements et le nettoyage / la désinfection des locaux. Le centre A est conforme à 77,59 % et le centre B à 87,10 %. Les résultats propre à cette partie de l’audit sont retrouvés dans les tableaux 8 et 9 ci-dessous.

Partie	Thème	Centre A			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Locaux et Équipements	<i>Maîtrise des risques</i>	4	9	6	66,67%
	<i>Nombre et taille des pièces</i>	9	23	17	73,91%
	<i>ZAC</i>	2	28	24	85,71%
	<i>Équipements</i>	21	37	22	59,46%
	<i>PSC ou Isolateur</i>	0	12	4	33,33%
	<i>Qualification</i>	9	27	19	70,37%
	<i>Nettoyage / Désinfection</i>	0	26	25	96,15%

Tableau 8 : Résultats « Partie Locaux et Équipements », Centre A

Partie	Thème	Centre B			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Locaux et Équipements	<i>Maîtrise des risques</i>	1	12	10	83,33%
	<i>Nombre et taille des pièces</i>	6	26	22	84,62%
	<i>ZAC</i>	3	27	22	81,48%
	<i>Équipements</i>	13	45	40	88,89%
	<i>PSC ou Isolateur</i>	0	18	18	100,00%
	<i>Qualification</i>	5	31	24	77,42%
	<i>Nettoyage / Désinfection</i>	3	23	22	95,65%

Tableau 9 : Résultats « Partie Locaux et Équipements », Centre B

a. Maîtrise des risques

La maîtrise des risques dans les locaux permet à la fois d'assurer la qualité de la préparation mais également la protection du personnel et de l'environnement. Cela passe par des locaux et des équipements adaptés à la manipulation des substances CMR, mais aussi par la mise en place de procédures.

Dans le centre A, la conformité à cette thématique est de 66,67 %, avec 6 critères « oui » sur 9 retenus. L'analyse de risque préalable à la construction de l'URC est absente. Il n'y a pas non plus de système d'évacuation spécifique pour les éventuels fluides liquides contaminés par des substances dangereuses. Enfin, l'équipement de préparation (un PSM, validé par l'ARS) date de 1992. Une procédure de renouvellement est en cours (projet de construction d'une nouvelle URC) mais le délai recommandé par la SFPO (dix ans) est largement dépassé. Dans

le centre B, la conformité est de 83,33 % (avec 10 critères « oui » sur 12 retenus). Comme dans le centre A, l'analyse de risque préalable à la construction de l'URC n'a pas été formalisée et il n'existe pas de système d'évacuation des fluides contaminés.

b. Nombre et taille des pièces

Un certain nombre de pièces est nécessaire au bon fonctionnement d'une URC : il s'agit de la ZAC, de la zone de préparation en particulier, des différents sas (personnel, matériel, etc.), des zones de stockage, de la zone de supervision, du local d'entretien et de la zone de stockage des déchets avant destruction. Leur taille est aussi importante, afin que les bonnes conditions de travail et la sécurité soient garanties.

Le centre B présente une conformité de 84,62 % (22/26). La surface totale de l'URC est correcte. Mais la zone de préparation (80 m²) est de taille inférieure aux recommandations de la SFPO pour une pièce adaptée. En effet, la pièce comprend 4 isolateurs double-poste et un isolateur simple-poste et devrait donc avoir une surface minimale de 100 m². De même, le sas personnel est inférieur aux 20 m² recommandés pour une URC produisant plus de 40 000 préparations par an. La zone de réception et de décartonnage n'est pas matérialisée en tant que tel et la zone de stockage est inférieure aux 30 m² attendus. Le centre A présente une conformité de 73,91 % (17/23). La surface totale de l'URC est inférieure aux 100 m² requis pour une URC produisant 12 000 préparations par an. La surface de la zone de préparation est de 8,2 m², en-dessous des 15 m² pour un PSC. La surface de la zone de stockage est inférieure à 20 m². Le sas de transfert mesure environ 1 m², contre 3 m² dans les recommandations. Dans les deux centres, les zones de stockage ne permettent pas d'établir un confinement pour protéger le personnel et l'environnement en cas de problème.

c. La ZAC

La ZAC est la pièce la plus importante d'une URC car c'est elle qui permet d'assurer la stérilité des préparations. Elle est composée d'une ou plusieurs pièces, de classes différentes (A à D).

La conformité pour cette thématique dans le centre A s'élève à 85,71 % (24 items « oui » pour 28 retenus). La procédure d'entrée dans la ZAC précise que les deux portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps. Le sas personnel ne possède cependant pas de système

permettant un blocage des portes et un rétablissement du gradient de pression après ouverture d'une porte. Le sas matériel n'en possède pas non plus mais un système manuel de verrou empêche l'ouverture de l'une des portes si l'autre est ouverte. Le passe-plat entre la zone classée et la zone de supervision ne possède pas non plus de système de blocage. D'autre part, ce passe-plat permet une communication directe entre la zone de classe A (à l'intérieur du PSM) et la zone de supervision, ce qui peut entraîner des perturbations du flux d'air laminaire, voire des contaminations à l'intérieur de la hotte en cas d'ouverture simultanée. Enfin, aucun système d'alarme détectant un problème dans l'alimentation en air filtré n'est présent. Concernant le centre B, la conformité à la thématique « ZAC » est de 81,48 % (22 items « oui » pour 27 retenus). Le suivi de l'hygrométrie n'est pas assuré (pas d'enregistrements). D'autre part, les vêtements personnels sont amenés dans le sas personnel au lieu d'être laissé dans le vestiaire personnel.

d. Les équipements

Ce thème traite à la fois des équipements de préparation (PSC ou isolateur) et des équipements de traitement de l'air et de l'eau, de conservation des MPUP et des préparations terminées ou en quarantaine et du système informatique.

Un certain nombre d'items ont été classés non applicables car ils concernent soit les isolateurs (21 non applicables pour le centre A), soit les PSC (13 non applicables pour le centre B). On note une conformité de 59,46 % (22/37) pour le centre A. Pour le centre B, elle est de 88,89 % (40/45). Dans les deux cas, il n'y a qu'une seule CTA (au lieu des deux recommandées par la SFPO pour palier à toute panne et assurer la continuité des soins) et pas de système de traitement de l'eau. En revanche, le système informatique est parfaitement adapté à l'activité de l'URC. Lors de la préparation par campagne dans le PSC du centre A, les gants et le champs de préparation sont changés lorsque l'on passe de la préparation des cytotoxiques à la préparation des anticorps. Mais le plan de travail n'est pas nettoyé entre chaque campagne. Les caractéristiques spécifiques concernant les PSC sont partiellement respectées. Les documents techniques n'ayant pas pu être consultés, certains items n'ont pas été validés. De même, le PSC ne possède ni système d'affichage des vitesses ou des taux de performance en continu, ni alarme en cas de dysfonctionnement du traitement de l'air dans le PSC, d'où une conformité pour les caractéristiques du PSC de 33,33 % (4/12). Dans le centre B, la conformité pour les caractéristiques des isolateurs est de 100 % (18/18).

e. Qualification

Les opérations de qualification, de maintenance et d'entretien voire de réparation sont des étapes essentielles pour garantir le bon fonctionnement des équipements et de la ZAC, et donc la qualité des préparations et la protection du personnel et de l'environnement. Un certain nombre de normes ISO sont à respecter par les prestataires choisis et/ou les services techniques des centres hospitaliers.

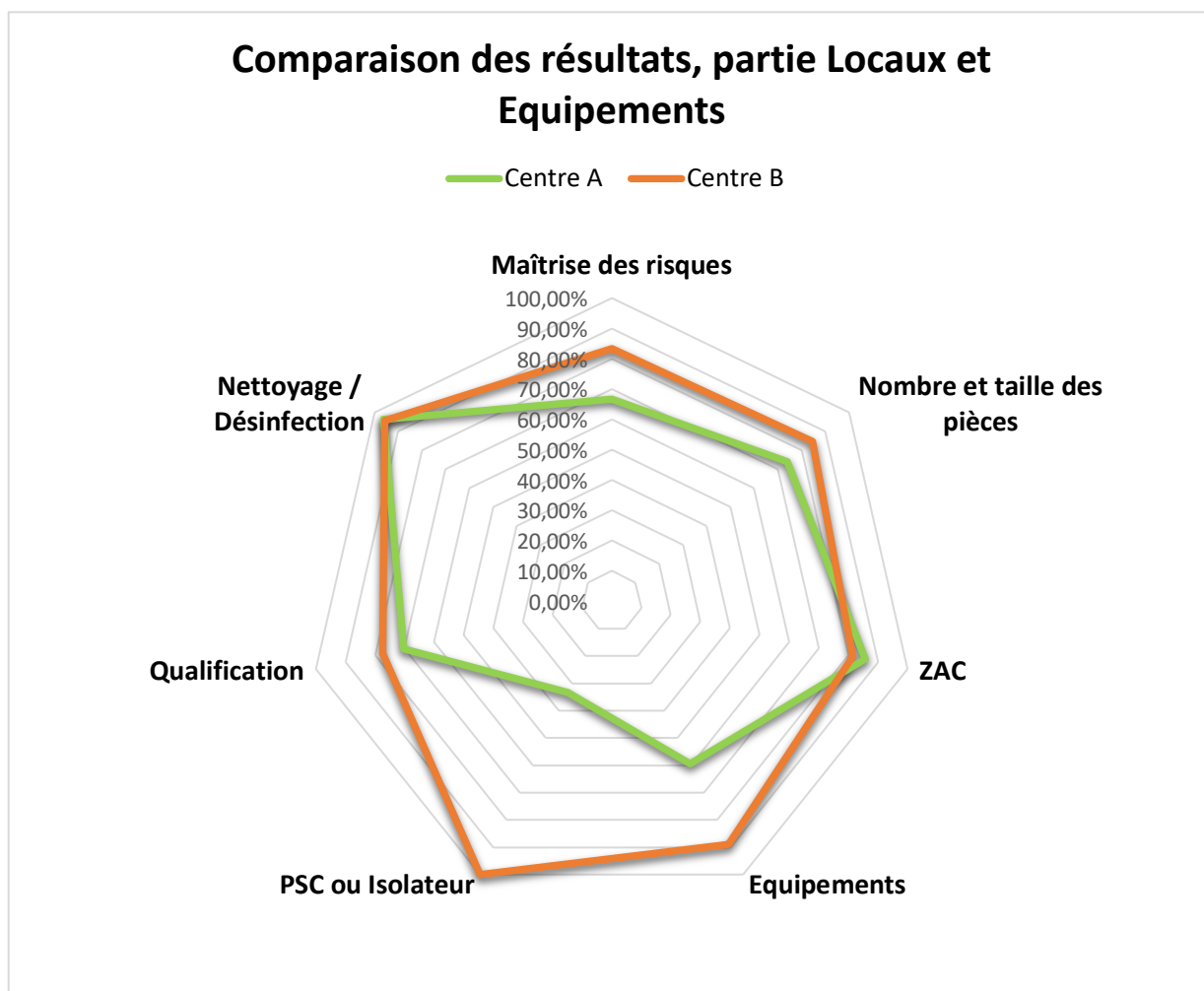
La conformité du centre B pour cette sous-partie est de 77,42 % (24 critères « oui » pour 31 retenus). Les qualifications de l'ensemble des équipements de la ZAC ont bien été effectuées en suivant les normes ISO 14644-2 et 14644-3. Le dernier rapport a été consulté. Il manque cependant une procédure formalisant les opérations de qualification. De même, la réalisation d'un test de répartition aseptique avant la 1^{ère} utilisation n'a pas été réalisé. Il va cependant être fait lors du renouvellement des isolateurs. L'état fonctionnel des alarmes n'est pas vérifié annuellement. D'ailleurs, aucun calendrier périodique formalisé n'est établi en collaboration avec le pharmacien et aucun document du service n'est prévu pour l'enregistrement des interventions de personnel étranger à l'URC. Pour ce qui est du centre A, la conformité est de 70,37 % (19 critères « oui » pour 27 retenus). La procédure de qualification ne précise pas les types de qualification (d'installation, de performance, opérationnelle et d'acquisition) à effectuer. Le certificat de qualification initiale n'a pu être retrouvé et consulté. Comme pour le centre B, aucun test de répartition aseptique n'a été effectué avant la première utilisation. Les cahiers de suivi des équipements n'ont pas pu être consultés. Enfin, il n'y a pas non plus de calendrier périodique établi en coopération avec le pharmacien responsable.

f. Nettoyage / Désinfection des locaux

Le nettoyage et la désinfection des locaux doivent être précisément décrits dans une procédure. Tout comme les opérations de qualification, ils garantissent la qualité des préparations réalisées.

Le centre A présente une conformité de 96,15 % (25/26) contre 95,65 % (22/23) pour le centre B. Le nettoyage des plafonds n'est pas effectué de façon trimestrielle dans le centre A. Dans le centre B, le nettoyage de la ZAC n'est pas tracé dans un document.

g. Synthèse, partie Locaux et Équipements



5) Préparation

Dans la partie concernant les opérations de préparations, on distingue quatre sous-parties : maîtrise des risques en relation avec l'acte de préparation, la réalisation de la préparation en elle-même, le procédé de préparation aseptique (procédé utilisé dans les deux centres) et réattribution des préparations. Comme annoncé précédemment, les conformités des centres A et B pour cette partie sont respectivement de 89,29 % et 92,11 %. Les résultats détaillés sont consignés dans les tableaux 10 et 11. À noter que quelques critères sur le stockage des MPUP et des DM sont présents dans cette partie. Bien qu'elle soit prévue, la rotation des stocks (avec le système « First in, first out ») n'est que partiellement respectée dans le centre B.

Partie	Thème	Centre A			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Préparation	<i>Maîtrise des risques</i>	1	23	21	91,30%
	<i>Réalisation de la préparation</i>	0	51	46	90,20%
	<i>Préparation aseptique</i>	3	19	16	84,21%
	<i>Réattribution des préparations</i>	9	1	0	0,00%

Tableau 10 : Résultats « Partie Préparation », Centre A

Partie	Thème	Centre B			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Préparation	<i>Maîtrise des risques</i>	1	23	20	86,96%
	<i>Réalisation de la préparation</i>	0	51	49	96,08%
	<i>Préparation aseptique</i>	1	21	21	100%
	<i>Réattribution des préparations</i>	9	1	0	0,00%

Tableau 11 : Résultats « Partie Préparation », Centre B

a. Maîtrise des risques

La maîtrise des risques dans la zone de préparation est à prévoir dans une procédure spécifique ou dans la procédure de réalisation des préparations.

Le centre A présente 91,30 % de conformité (21/23). Les eaux et effluents en provenance des locaux de l'URC ne sont pas éliminés via une filière dédiée. Quant au centre B, sa conformité est de 86,96 % (20/23). La même problématique concernant l'élimination des fluides contaminés est retrouvée. D'autre part, l'étiquette des containers contenant des déchets CMR ne mentionne pas la présence de produits CMR.

b. Réalisation de la préparation

La réalisation de la préparation est l'étape critique du circuit de vie d'une préparation. Outre la stérilité, le bon produit et la bonne dose doivent être garantis pour chaque préparation. Tous les critères prévus ont été retenus dans les deux sites audités.

Les taux de conformité des centres A et B sont respectivement de 90,20 % (46/51) et de 96,08 % (49/51). Sur le centre A, la procédure générale sur l'acte de préparation ne mentionne pas les principes suivants : une seule préparation à la fois sur une même zone de travail, un seul et même manipulateur pour une préparation, pas d'interruption de tâche au cours d'une même préparation. Tous les autres items sont conformes.

c. Préparation aseptique

Il existe trois types de procédé de préparation : stérilisation terminale, filtration stérilisante et préparation aseptique. Ce dernier est la méthode de choix en cas d'utilisation de spécialités pharmaceutiques stériles comme MPUP. C'est également celle choisie par les deux centres audités pour leurs préparations. Ils réalisent des préparations aseptiques en système clos.

Le centre A compte 16 items « oui » sur 19 retenus, ce qui donne une conformité de 84,21 %. La validation du procédé n'a pas été documentée. De plus, elle ne comprenait pas de test de remplissage aseptique. Le centre B compte quant à lui 21 critères « oui » sur les 21 retenus, équivalent à une conformité de 100 %.

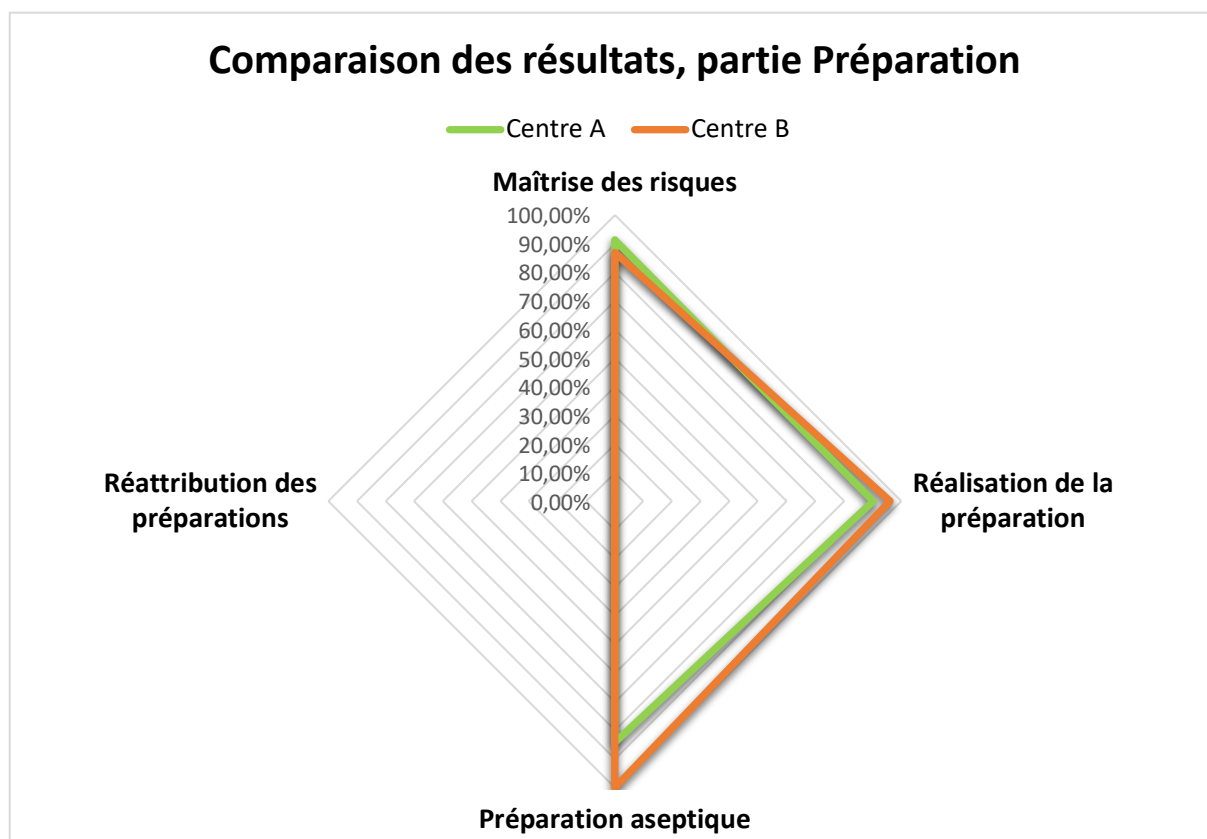
d. Réattribution des préparations terminées

La réattribution d'une préparation terminée pour un patient à un autre patient s'effectue rarement. Mais dans un souci d'économie et de prévention du gaspillage, notamment pour les produits onéreux, une préparation dont l'administration est annulée après sa réalisation et destinée à être détruite peut être réattribuée à un autre patient bénéficiant du même traitement, sous réserve du respect de certaines conditions.

La réattribution de préparations terminées est réalisée de façon exceptionnelle dans les deux centres. Le centre B ne modifie d'ailleurs jamais la dose. Cependant, aucune procédure

encadrant cette réattribution n'est retrouvée dans les deux centres, d'où une non-conformité pour cette sous-partie. Un seul critère a été retenu (l'existence d'une procédure spécifique) puisque les neuf autres critères concernaient le contenu de cette procédure (classés donc dans les critères non applicables).

e. Synthèse, Partie Préparation



6) Contrôles

Les opérations de contrôle sont assez diversifiées. Il peut s'agir de contrôles analytiques ou microbiologiques réalisés sur les préparations terminées, mais il peut s'agir également de contrôle visuels en cours de préparation pour s'assurer de l'application des BPP, ou bien encore de contrôles de suivi de l'environnement. Sept sous-parties sont ainsi analysées : le contrôle des produits à réception, la surveillance des contaminations de l'environnement (de tout type) avec un focus sur le suivi des contaminations chimiques et des contaminations microbiologiques de la ZAC, la surveillance fonctionnelle de la ZAC, les contrôles effectués en cours de préparation et la libération pharmaceutique. Pour les deux centres, tous les critères concernant

l'échantillonnage et les contrôles analytiques et microbiologiques sur les préparations terminées sont non applicables (non réalisés car non obligatoires), soit environ un tiers des critères de la partie « Contrôles » (62/164 pour le centre A et 60/165 pour le centre B) . Dans les deux cas, l'organisation des contrôles est documentée. L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux 12 et 13. Pour rappel, le taux de conformité globale était de 79,41 % pour le centre A et 82,69 % pour le centre B.

Partie	Thème	Centre A			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Contrôles	<i>Contrôle des produits à réception</i>	6	9	6	66,67%
	<i>Surveillance des contaminations</i>	14	32	18	56,25%
	<i>Suivi des contaminations chimiques</i>	0	4	0	0,00%
	<i>Suivi des contaminations microbiologiques</i>	14	24	15	62,50%
	<i>Surveillance fonctionnelle de la ZAC</i>	3	9	7	77,78%
	<i>Contrôle en cours de préparations</i>	1	21	21	100,00%
	<i>Libération pharmaceutique</i>	1	16	12	75,00%

Tableau 12 : Résultats « Partie Contrôles », Centre A

Partie	Thème	Centre B			
		Nombre d'items NA	Items retenus	Items « oui »	Pourcentage de conformité
Contrôles	<i>Contrôle des produits à réception</i>	6	9	7	77,78%
	<i>Surveillance des contaminations</i>	11	35	22	62,86%
	<i>Suivi des contaminations chimiques</i>	0	4	0	0,00%
	<i>Suivi des contaminations microbiologiques</i>	11	27	19	70,37%
	<i>Surveillance fonctionnelle de la ZAC</i>	6	6	3	50,00%
	<i>Contrôle en cours de préparations</i>	2	20	18	90,00%
	<i>Libération pharmaceutique</i>	0	17	16	94,12%

Tableau 13 : Résultats « Partie Contrôles », Centre B

a. Contrôle des produits à réception

Le contrôle des produits à réception doit être documenté et plusieurs critères sont à vérifier. Comme les MPUP utilisées sont des spécialités pharmaceutiques déjà commercialisées, aucun certificat d'analyse n'est exigé (critère non applicable).

La conformité du centre A s'élève à 66,67 % (6/9). La procédure ne précise pas la vérification de la présence du marquage CE pour les DM. Elle ne précise pas non plus la vérification du système d'inviolabilité. La conformité du centre B s'élève à 77,78 % (7/9). Comme pour le centre A, la procédure ne précise pas la vérification de la présence du marquage CE pour les DM.

b. Surveillance des contaminations

Les contaminations de la ZAC peuvent être de nature chimique et microbiologique.

En global, la conformité du centre A est de 56,25 % (18/32) et celle du centre B est de 62,86 % (22/35). Si nous regardons dans le détail, le suivi des contaminations chimiques n'est pas effectué au minimum annuellement dans les deux centres. Il est réalisé ponctuellement dans le centre B. D'où une conformité à 0 % (0/4) pour les deux centres. En revanche, en ce qui concerne le suivi des contaminations microbiologiques, la conformité du centre A est de 62,5 % (15/24) et celle du centre B de 70,37 % (19/27). Dans les deux centres, les prélèvements d'air par gélose de sédimentation ne sont pas réalisés quotidiennement comme le préconisent les BPP. Dans le centre B, le prélèvement quotidien par contact sur le gant manipulateur d'un isolateur n'est pas non plus effectué quotidiennement. Dans les deux centres, les prélèvements par contact à l'intérieur de la zone de classe A ne sont pas effectués de façon hebdomadaire, mais de façon mensuelle. Dans le centre A, le prélèvement d'air actif par aérobiocollecteur n'a pas lieu tous les mois mais tous les trimestres théoriquement. Pour les deux centres, la procédure ne prévoit pas non plus de prélèvements supplémentaires après une intervention extérieure, que cela soit pour une qualification ou une maintenance.

c. Surveillance fonctionnelle de la ZAC

La surveillance des paramètres et des équipements de la ZAC est à protocoliser et effectuer régulièrement.

Dans le centre B, la conformité est de 50 % (3/6). La procédure ne prévoit pas de contrôle et d'enregistrement manuel ou informatique des paramètres essentiels (température, hygrométrie, différentiels de pression) avant de débuter une session de travail. Mais il existe un système mesurant en continu les températures et les pressions. Ce système est muni d'une alarme en cas d'excursion par rapport aux bornes définies. En l'absence d'alarme, les conditions sont satisfaisantes et la session de travail peut donc débuter sans relevé. Une procédure relative à ces systèmes d'enregistrement et d'alarme existe et permet d'encadrer le suivi. En revanche, aucun système de suivi de l'hygrométrie n'existe. Dans le centre A, c'est le contrôle du PSC avant de débuter la session qui n'est pas clairement précisé dans la procédure. Ainsi, le taux de conformité est 77,78 % (7/9).

d. Contrôles en cours de préparation

Les contrôles réalisés pendant la préparation par une deuxième personne ou par intelligence artificielle (double-contrôles) sont aussi importants que l'acte de préparation. Ils permettent de s'assurer du bon déroulement des opérations et d'éviter certaines erreurs humaines qu'une personne seule pourrait commettre par inadvertance.

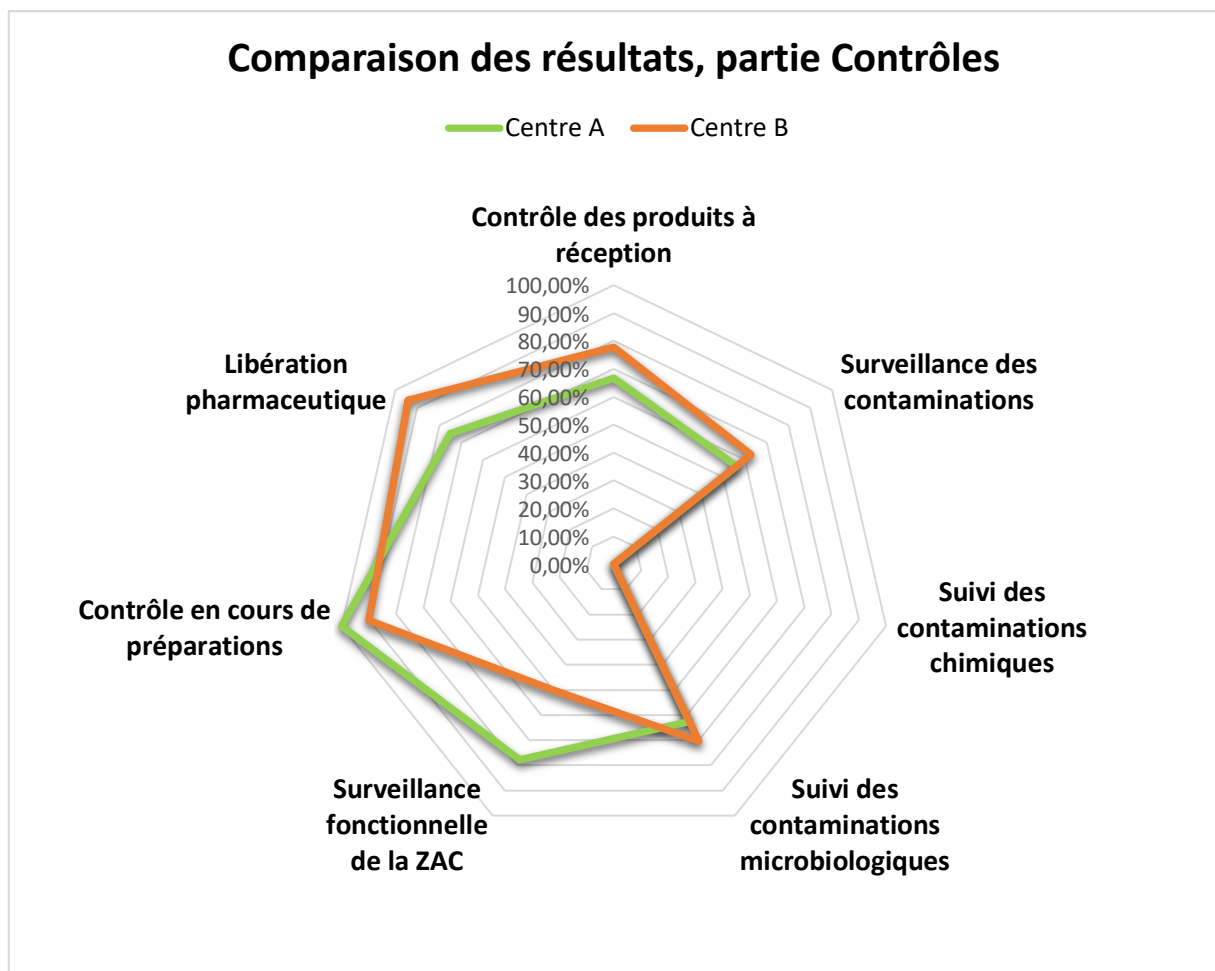
Le centre B présente 90 % (18/20) de conformité pour cette sous-partie tandis que le centre A présente 100 % (21/21) de conformité. La procédure de double-contrôle ne précise pas de façon explicite la vérification des techniques de manipulation du préparateur et la vérification de l'application des règles d'asepsie dans le centre B.

e. Libération pharmaceutique

La libération pharmaceutique est, comme son nom l'indique, réalisée par un pharmacien. Elle constitue l'étape ultime avant la dispensation et la livraison de la préparation au service de soins. C'est une dernière vérification de plusieurs paramètres (dont les doubles-contrôles effectués à l'étape précédente).

Le centre B est conforme à 94,12 % (16 items « oui » sur 17 retenus) pour cette thématique. Seul les résultats de l'hygrométrie ne sont pas pris en compte dans la grille de libération. Le centre A est conforme à 75 % (12 items « oui » sur 16 retenus). Il n'existe pas de grille de libération formalisée, même si la libération est effectuée. De plus, la procédure ne précise pas la vérification des contrôles de l'environnement.

f. Synthèse, Partie Contrôles



7) Sous-traitance, Réclamations et rappels, Auto-inspection

Les trois dernières parties ne seront pas développées en sous-parties car elles ont moins d'items et ne permettent pas de dégager de thématique forte.

a. Sous-traitance

La sous-traitance de l'activité de préparation d'anticancéreux, de contrôle ou de livraison est possible mais nécessite des règles précises établies au sein de contrats entre les deux parties (le donneur d'ordre et le sous-traitant). Le centre A est le sous-traitant d'un autre centre hospitalier régional en ce qui concerne la préparation des anticancéreux et leur livraison. Le centre B n'a pas d'activité de sous-traitance à l'heure actuelle. Les deux centres font appel à des sociétés extérieures pour réaliser la qualification de leurs équipements et éliminer les déchets mais ce ne sont pas à proprement parlé des activités de sous-traitances. Elles doivent cependant être encadrées par un contrat.

On note une conformité de 83,33 % pour le centre B (5/6). Les activités de maintenance et d'élimination des déchets sont a priori couvertes par un contrat mais ce dernier n'a pas pu être consulté. Pour le centre A, on note une conformité de 83,33 % (75/90). Un contrat ainsi qu'une convention (avec les détails organisationnels) encadrent l'activité. Mais le contrat ne stipule pas la possibilité d'inspection de l'activité de sous-traitance par les autorités compétentes ni l'impossibilité de sous-traitance des préparations à une tierce partie. En ce qui concerne la libération pharmaceutique, elle est réalisée mais aucun certificat n'est signé ni remis au donneur d'ordre. Au niveau du transport, le contrat n'indique pas précisément le lieu de prise en charge des préparations. Il ne précise pas non plus que l'emballage secondaire de la préparation doit être hermétique et solide pour permettre un transport sécurisé.

b. Réclamations et rappels

L'URC doit prévoir un système pour recueillir, enregistrer et analyser les réclamations des services de soin. Elle doit également rédiger une procédure organisant précisément le rappel d'une préparation (pour contrôle, mise en quarantaine ou destruction).

Le centre B présente 100 % de conformité (22 critères « oui » sur 22 critères retenus). Le centre A présente 90,91 % de conformité (20 critères « oui » sur 22 critères retenus). Les préparations rappelées de retour à l'URC ne sont pas clairement identifiées comme « en quarantaine » ou « à détruire ». De la même manière, aucune zone de stockage spécifique n'est prévue pour les conserver.

c. Auto-inspection

Cette huitième et dernière partie est une nouveauté du guide 2019. Elle prévoit la réalisation d'auto-inspection à intervalles réguliers et définis dans le but de contrôler l'application des BPP justement.

Ni le centre A ni le centre B n'ont prévu d'en réaliser à l'heure actuelle. D'où une conformité de 0 % à cette thématique (0 items « oui » sur 7 retenus).

III Analyse des résultats et axes d'amélioration

Bien que différents du point de vue de leurs caractéristiques, les deux centres audités ont finalement des pourcentages de conformité similaires, en global comme dans le détail, à quelques exceptions près. L'analyse de ces résultats se scinde en deux parties : une analyse globale pour obtenir une vue d'ensemble du processus qualité de l'URC, une analyse plus détaillée afin de déceler d'éventuelles non conformités majeures et de proposer des axes d'amélioration ou des actions concrètes à entreprendre. Pour bien interpréter les résultats, il est important de prendre en compte les pourcentages de conformité mais aussi leur équivalence en termes de nombre de critères.

1) Analyse globale

Les deux centres atteignent environ 80 % de conformité sur l'ensemble de la grille retenue pour chacun d'entre eux. Ce pourcentage n'est pas la moyenne des pourcentages de chaque partie. Il a été calculé à partir du nombre total de critères « oui » et du nombre total de critères retenus, ce qui permet de pondérer les parties de l'audit en fonction de leur importance. Plus le nombre de critères est élevé, plus la partie aura du « poids » dans le résultat final. Ainsi, les chapitres qui ont le plus d'impact sur la conformité globale d'après les résultats sont ceux sur la documentation (153 critères retenus pour les centres A et B) et sur les locaux et équipements (respectivement 174 et 186 critères retenus pour les centres A et B). L'importance qui semble leur être accordée est plutôt logique puisqu'une documentation exhaustive et précise engendre une uniformisation des pratiques et assure la qualité requise aux préparations. De même, des

locaux et des équipements adaptés permettent de réaliser des préparations dans de bonnes conditions en termes de qualité et de protection. Les parties sur la sous-traitance, les réclamations, les rappels, et l'auto-inspection (75, 20 et 0 critères retenus dans le centre A et 6, 22 et 7 critères retenus dans le centre B) ont en revanche peu de retentissement sur la conformité globale. La grille d'audit est le reflet des recommandations contenues dans les BPP.

Le pourcentage de conformité globale représente 630 critères validés sur les 790 retenus pour le centre A et 576 critères validés sur les 697 retenus pour le centre B. Cette proportion importante est en faveur d'une application correcte des bonnes pratiques de préparation, avec pour résultat l'obtention d'une préparation de qualité élevée. Les BPP sont donc globalement bien respectées. Il semble que les non conformités « majeures » concernent plutôt les nouveautés du guide 2019, comme le principe d'auto-inspection (avec 0 % de conformité) ou encore les processus d'analyse de risques (réalisation et traçabilité). La proportion de critères non applicables est importante (un peu plus d'un critère sur cinq pour le centre A et près d'un critère sur trois pour le centre B). La partie « Contrôles » est celle comportant le plus de critères NA dans le centre A et la deuxième dans le centre B (respectivement 62 et 60 critères NA). Ceci est cohérent car un nombre important d'items concernent les contrôles analytiques et microbiologiques non obligatoires dans le cadre de préparations stériles d'anticancéreux. Pour le centre B, le chapitre « Sous-traitance » comporte 122 critères non applicables. Ceci est en accord avec l'absence de contrat de sous-traitance en vigueur actuellement.

D'un point de vue quantitatif, nous pouvons déjà préciser les chapitres qui nécessitent le plus de travail. Pour le centre A, les principaux axes d'améliorations concernent le chapitre sur la documentation (71,24 % de conformité), le chapitre sur les locaux et équipements (77,59 % de conformité) et le chapitre sur l'auto-inspection (0 % de conformité). Pour le centre B, les principales marges de progression se situent dans les chapitres sur le personnel (67,62 % de conformité), sur la documentation (81,70 % de conformité) et sur l'auto-inspection (0 % de conformité). Des propositions vont être apportées ci-après, en fonction de l'analyse des résultats quantitatifs et qualitatifs des différentes parties.

2) Analyse détaillée

a. Analyse des risques

Le principal point faible dans les deux centres est l'absence d'analyse de risque formalisée (0 % de conformité). La notion d'analyse de risque est plutôt nouvelle dans les BPP. Le guide de 2019 y accorde une place importante, et ce dans tous les chapitres. Outre l'analyse de risque d'une préparation ou des locaux, toute variation par rapport aux recommandations doit être justifiée et le risque associé doit être évalué et tracé.

En premier lieu, un Document Unique d'Évaluation des Risques (DUER) doit être rédigé par l'employeur. Ce document réglementaire recense les substances dangereuses manipulées (ici au sein de l'URC) et prend en compte le niveau d'exposition du personnel. S'il n'existe pas, il est nécessaire que le pharmacien responsable de l'URC l'exige auprès de la direction du centre hospitalier. Le niveau d'exposition du personnel tient compte de la toxicité intrinsèque de la substance active classée CMR. Comme il s'agit de spécialités pharmaceutiques commercialisées, les informations nécessaires sur la toxicité sont retrouvées dans le RCP de la molécule. On y retrouve aussi ses caractéristiques physico-chimiques (notamment son caractère lipophile, pouvant faciliter sa pénétration dans les tissus humains), importantes à prendre en compte. Les types de contacts (cutanés, respiratoires, etc.) sont également un facteur influençant l'exposition à la molécule. Enfin, une estimation du temps (par jour par exemple) et la fréquence de contact est à effectuer pour déterminer cette exposition du personnel. De la même manière, l'impact de la substance sur l'environnement doit être évalué. L'ensemble de ces actions sont réalisées en étroite collaboration entre le pharmacien responsable des préparations, le pharmacien chef de service, et l'employeur. La médecine du travail peut aussi être sollicitée. L'annexe III du nouveau guide présente un exemple de démarche d'évaluation des risques inhérents à la préparation, et donc à la substance active. Schématiquement, une préparation pourra être classée en trois catégories de risque : faible, moyen, élevé. En fonction, des mesures appropriées seront prises pour prévenir le risque. Il est vivement recommandé l'utilisation de cet outil proposé dans les nouvelles BPP.

L'autre analyse de risque absente des deux centres mais nécessaire est celle réalisée en amont de la construction des locaux ou du réaménagement d'une zone, d'une pièce de l'URC. Dans le centre A, elle vient d'être réalisée pour la construction de la nouvelle URC. Il reste cependant

à la formaliser et à l'archiver dans la documentation de l'unité. Pour le centre B, elle sera réalisée en cas d'acquisition d'une ZAC dédiée aux MTI (demande effectuée en 2016). En attendant, une analyse de risque a été réalisée par type de MTI puisque l'ARS a donné son accord pour qu'ils soient préparés. Les MTI sont actuellement préparés dans un isolateur dédié et une pièce spécifique est également réservée pour le stockage. Cette solution se veut transitoire.

L'une des propositions de ce travail est la rédaction d'une procédure spécifique à l'analyse des risques. Cette dernière recenserait l'ensemble des situations pour lesquelles une analyse de risque est nécessaire. Elle pourrait intégrer l'aide proposée dans les nouvelles BPP ou une feuille de route détaillant la stratégie à adopter pour réaliser une analyse de risque complète et efficace. Elle mentionnerait l'obligation d'enregistrement et d'archivage de cette analyse dans la documentation du service, afin qu'une preuve de l'action entreprise puisse être apportée lors d'audits ou d'inspections ultérieurs.

b. Réattribution des préparations terminées

L'acte de réattribution des préparations terminées est réalisé très ponctuellement au sein des deux unités auditées. Cependant, d'après les nouvelles BPP, elle doit être encadrée par une procédure stricte et précise. Celle-ci doit donc être formalisée dans les deux centres (0 % de conformité d'après l'audit réalisé). Il s'agit de déterminer si la préparation présente toujours la qualité requise pour être administrée à un patient. La procédure devra notamment préciser que toute réattribution s'appuie sur une nouvelle prescription. Les préparations retournées dont les conditions de conservation ne pourront être garanties devront être exclues du circuit de réattribution. Un examen visuel de la poche de préparation devra être effectué afin de détecter tout problème (intégrité de l'emballage et de la poche, caractéristiques organoleptiques de la solution). La procédure doit aussi préciser que le dossier de lot de la préparation initiale doit être modifié : le ré-étiquetage et la réattribution doivent y être consignés. Les écritures réglementaires (informatique ou papier) doivent également être modifiées. Un nouveau dossier de lot devra être créé. En cas de changement de dose, le pharmacien devra effectuer une nouvelle libération pharmaceutique (après validation du nouveau dossier de lot). Enfin, la procédure doit prévoir de contractualiser ces éléments en cas de sous-traitance des préparations.

c. Suivi des contaminations chimiques et biologiques

La troisième thématique avec 0 % de conformité pour les deux centres est le suivi des contaminations chimiques, qui s'intègre plus largement dans le suivi des contaminations au sein de la zone de préparation. Les BPP recommande une maîtrise des risques adaptée à une URC, notamment au niveau du risque de contaminations chimiques et microbiologiques. Il est donc nécessaire d'établir un suivi adapté de ces contaminations. Or, les précisions sont absentes des BPP. Il faut donc se référer à d'autres documents officiels pour satisfaire cet objectif de « maîtrise des risques adaptée ». Des préconisations sont faites par la SFPO dans le document « Adaptation des ressources à la pharmacie oncologique » 2^{ème} version. Une procédure pourrait donc être rédigée au sein des deux centres, en s'appuyant sur ces recommandations. Le suivi des contaminations chimiques de surface est souhaitable, à la fois pour garantir l'absence de contamination d'une préparation et à la fois pour protéger le personnel. La fréquence de ce suivi est à préciser (les prélèvements ponctuels sont peu contributifs). Un suivi annuel semble acceptable. La procédure doit donc expliciter les points de prélèvements et les molécules à rechercher, afin que le suivi soit reproductible et interprétable. En effet, l'intérêt est d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention mises en place (nettoyage, protection, technique de manipulation, etc.) et de les améliorer pour faire diminuer voire disparaître cette contamination chimique. Le centre A vient tout juste de prévoir des prélèvements pour débiter un suivi courant de l'année 2021.

En ce qui concerne le suivi microbiologique, le nouveau guide propose des prélèvements plus rapprochés que ce qui est actuellement effectués dans les deux centres. Les procédures en vigueur pourraient être réévaluées en ce sens, notamment pour les grosses unités de production. Enfin, des prélèvements microbiologiques supplémentaires sont à prévoir et à formaliser après les opérations de qualification et de maintenance.

d. Auto-inspection

L'un des objectifs des nouvelles BPP est de faciliter la réalisation d'audits et d'inspections. L'auto-inspection préconisée par le guide 2019 est une nouveauté. Elle n'est appliquée dans aucun des deux centres actuellement. Bien qu'un chapitre à part entière lui soit consacré, l'auto-inspection peut être formalisée à l'aide d'une seule procédure. Ainsi, la conformité de 0 % à l'heure actuelle pourrait passer assez facilement à 100 %.

L'objectif de l'auto-inspection est de vérifier le respect des BPP au sein de sa propre URC de façon régulière, dans le but d'améliorer sa démarche d'assurance qualité sans attendre spécialement un audit externe ou une inspection pour le faire. L'auto-inspection participe donc à l'amélioration continue de la qualité. Le guide n'impose pas de fréquence mais elle est à préciser dans la procédure, en fonction de l'activité de routine. En revanche, le texte stipule que cet audit interne devra être mené par une personne compétente dans le domaine mais n'intervenant pas directement dans le procédé observé. Par exemple, il pourrait s'agir d'un pharmacien de la PUI à laquelle est rattachée l'URC, sous réserve que celui-ci ne soit pas impliqué dans l'activité de l'URC. La procédure spécifique devra donc le spécifier. Des rapports devront être rédigés après chaque auto-inspection, associés à des propositions de mesures correctives. Des comptes rendus sur les résultats des mesures mises en place à la suite des auto-inspections sont également à prévoir. L'ensemble est à conserver dans la documentation du service. La réalisation d'auto-inspection suggère l'utilisation d'une grille d'audit. Son élaboration peut être l'un des travaux à entreprendre dans les deux centres, pour faciliter la mise en place de l'auto-inspection de façon pérenne.

e. Locaux et équipements adaptés à une URC

La conformité du centre A sur les items relatifs aux locaux et équipements est de 77,59 %. Bien qu'il s'agisse de l'un des trois pourcentages de conformité les plus bas du centre, ce pourcentage reste correct et acceptable. Mais ce résultat quantitatif n'est pas l'exact reflet du résultat qualitatif. En effet, le centre A présente plusieurs non conformités significatives au niveau de ses locaux.

En premier lieu, on note l'utilisation d'un PSM et non d'un PSC. La différence principale réside dans le fait que l'air du PSC est extrait à l'extérieur de la ZAC. Or, ceci est obligatoire pour la préparation de médicaments cytotoxiques(62)(63). L'ARS a cependant donné son accord au CHI à condition de mettre en place un système de récupération de l'air du PSM, pour qu'il soit ensuite extrait à l'extérieur. C'est ce qui a été réalisé. La deuxième différence entre un PSM et un PSC concerne le nombre de filtres HEPA. Dans un PSC, il y en a trois (deux à l'entrée de l'air et un à la sortie). Dans un PSM, il y en a seulement deux (un à l'entrée et un à la sortie). Le risque d'encrassement du filtre d'entrée est donc plus important et doit être surveillé plus régulièrement. Les qualifications réalisées depuis l'installation du PSM prouvent que le système est conforme (extraction de l'air à l'extérieur et filtres surveillés de façon plus

rapprochée). Aucune fuite n'a été détectée d'après le rapport de qualification effectué en décembre 2019. En parallèle, un suivi biologique du personnel par dosage urinaire de 5FU a été réalisé début 2020. Les résultats de l'ensemble des préparateurs et des pharmaciens ont montré que les molécules étaient totalement indétectables, ce qui confirme que le système est efficace, même s'il s'agit d'un PSM.

Le PSM a été mis en service en 1992. Les BPP recommandent l'utilisation d'équipements adaptés à une URC et qui permettent de prévenir toute atteinte à la qualité des produits et à la protection du personnel et de l'environnement. Afin de préciser les critères « adaptés » des équipements et des locaux, nous nous sommes de nouveau référés aux recommandations de la SFPO qui donnent des détails sur ce que sont des équipements adaptés. Un PSC est adapté à l'activité d'une URC. Mais sa durée de vie rentre en compte. D'après les préconisations de la SFPO, la durée de vie maximale d'un équipement doit être d'environ dix ans. Une procédure de renouvellement doit être enclenchée à l'approche de cette date butoir. Or, dans le centre A, le PSC est en service depuis bientôt trente ans. Les procédures de qualification et de maintenance garantissent l'efficacité du PSC. Mais le risque de dérèglement ou de panne grave est important. Il n'y a d'ailleurs pas de possibilité de lecture directe de la vitesse du flux sur l'appareil ni d'alarme signalant un éventuel problème. Cela pourrait avoir des conséquences sur l'activité du centre et sur les patients : retard de prise en charge pour les patients en cas de panne, défaut de qualité sur les préparations, etc. Un projet de construction d'une nouvelle URC a vu le jour il y a cinq ans. Mais la concrétisation tarde à venir. Cette non-conformité majeure nécessite la mise en place urgente d'une solution de secours. Une procédure dégradée de préparation en système clos hors ZAC existe déjà depuis longtemps. Mais le rythme de production actuel ne pourra pas être maintenu en cas d'utilisation de ce dispositif. Des reprogrammations de rendez-vous de patients seraient sans doute à prévoir. La mise en conformité passe donc par l'acquisition en urgence (à courts termes) d'un nouvel équipement ou la construction d'une nouvelle URC à plus ou moins courts termes.

D'autres aménagements sont à prévoir pour le centre A. Les zones de préparation et de stockage et le sas de transfert sont trop petits par rapport à l'activité. En s'aidant des recommandations de la SFPO, les plans de la nouvelle URC doivent prévoir une taille adaptée pour 10 000 à 15 000 préparations annuelles : une taille totale de 100 m² minimum pour l'URC, une zone de préparation d'au moins 15 m² pour un PSC ou 25 m² pour un isolateur double-poste, et un sas de transfert de 3 m² a minima. Le projet doit aussi prévoir un sas pour les préparations terminées

indépendant de l'équipement de préparation (sas actuel entre l'intérieur du PSC et la zone de supervision) pour ne pas perturber les flux d'air et risquer une contamination microbiologique ou particulaire. Le projet doit également imposer la présence d'un système de blocage des portes avec temporisation programmée (notamment dans le sas personnel) pour éviter que les portes ne soient ouvertes en même temps et annihilent le gradient de pression positive. Des alarmes permettant de signaler rapidement toute anomalie sur les différents paramètres critiques de la ZAC (différentiels de pressions entre les pièces, pressions des équipements, traitement de l'air, température, hygrométrie) sont vivement recommandées pour la nouvelle URC. Le cahier des charges de la nouvelle unité de production doit prendre en compte le risque de contamination de l'environnement et du personnel, notamment dans les zones de stockage et de dé-cartonnage où les produits CMR sont manipulés avec un plus grand risque de casse. Les BPP recommandent que ces pièces puissent être confinées si besoin est. L'application d'une pression négative dans ces pièces peut être une solution. Une zone dédiée et identifiée doit d'ailleurs être clairement définie pour les préparations retournées, rappelées et/ou en quarantaine (à température ambiante comme au frigo). Enfin, l'acquisition d'une douche oculaire ou d'un dispositif de rince-œil est recommandée afin de pouvoir réagir efficacement face à une projection oculaire de produits CMR.

Concernant le centre B (taux de conformité de 87,10 %), certaines pièces sont petites par rapport à l'activité actuelle (43 000 préparations par an) et les préconisations de la SFPO. Avec quatre isolateurs double-postes et un isolateur simple-poste, la surface de la zone de préparation doit être de 100 m² au minimum (contre 80 m² actuellement). La zone de stockage doit être d'au moins 30 m² et le sas du personnel d'au moins 20 m². Tout comme le centre A, la pièce prévue pour le stockage doit pouvoir être confinée, ce qui n'est pas le cas actuellement. Si la production continue d'augmenter, l'agrandissement des locaux devra donc être envisagé.

Sur les deux sites, l'installation d'un système d'évacuation et de traitement des eaux et des fluides contaminés serait à prévoir, notamment dans les services de soins (les excréta des patients traités étant contaminés). Cela n'est cependant pas du ressort des URC. Il s'agit seulement d'une réalité constatée au moment des deux audits, après échanges avec les pharmaciens.

f. Qualifications et Maintenances

Une bonne organisation des qualifications et des maintenances des équipements et des locaux est primordiale. Des appareils qualifiés permettent d'obtenir avec certitude le niveau de qualité requise pour réaliser des préparations de médicaments. Le principal écueil à ce sujet dans le centre A est l'absence ou la difficulté à retrouver les documents attestant les interventions des sociétés extérieures. En effet, le certificat de qualification initiale, les cahiers de suivi des équipements et les documents techniques du PSC n'ont pas pu être consultés. La première chose à faire est de conserver ces documents (ou au moins une copie si les originaux sont gardés par les services techniques) dans la documentation de la pharmacie. Un enregistrement des interventions est bien réalisé dans ce centre, à l'aide d'un fichier de suivi sur le logiciel Excel©. Il pourrait être intéressant d'y renseigner le lieu de stockage des rapports et des résultats de chaque intervention, afin de les retrouver plus facilement (qu'ils soient conservés en version dactylographiée ou en version informatique).

D'autre part, la procédure actuelle concernant la qualification doit être mise à jour. La périodicité des interventions (avec le calendrier prévisionnel) devrait y être renseignée pour chaque équipement. Le type de qualifications attendues est à préciser d'après les BPP : qualification d'installation, qualification opérationnelle, qualification de performance, qualification de conception (en cas d'acquisition d'un nouvel équipement). Le pharmacien doit participer au choix des prestataires et à l'élaboration du cahier des charges. Enfin, la procédure doit stipuler que la décision finale de validation des qualifications pour les installations de l'URC (après consultation des rapports) revient au pharmacien responsable.

Le centre B doit également mettre à jour sa procédure avec les éléments ci-dessus. Certains sont déjà réalisés en pratique mais non formalisés. Enfin, un fichier de suivi des interventions sur les équipements et les installations est à créer.

g. Formation du personnel

La formation initiale et continue du personnel est un élément essentiel au maintien de la qualité dans les unités. Elle doit donc être formalisée, protocolisée et répétée de manière uniforme.

Le centre B doit compléter sa procédure sur l'évaluation initiale : celle-ci doit se faire effectivement à la prise de poste de l'agent en charge des préparations, mais aussi en cas d'inactivité prolongée (plus de 6 mois pour la formation théorique et plus de 12 mois pour la formation pratique d'après les BPP et les recommandations de la SFPO). Elle doit aussi être renouvelée en cas de changement de type d'équipement, de ZAC ou de protocoles. Ces éléments sont à ajouter à la procédure existante.

Dans les deux centres, la formation pratique n'est pas complète. Elle doit comprendre un test de remplissage aseptique pour être validée. Mais comme expliqué précédemment, ce test est en train d'être réimplémenté au niveau du centre B (procédure à jour au moment de l'audit). Ce test doit donc être formalisé et introduit dans la pratique lors de la formation des prochains préparateurs pour le centre A. Par ailleurs, une habilitation au poste est documentée dans chaque centre. Cependant, d'après les BPP, la formation du personnel doit être documentée, et notamment la formation à des tâches spécifiques : préparation de médicaments stériles (dont la réalisation d'une préparation aseptique), manipulation de produits dangereux (dont la gestion des déchets et leur filière d'élimination respective), contrôle et nettoyage de l'environnement, procédures de sécurité (dont les conduites à tenir en cas de bris de flacons ou d'exposition à des substances CMR). Il nous paraît donc important de proposer aux deux centres de mentionner toutes les tâches spécifiques auxquelles le personnel a été formé dans le document d'habilitation de chaque agent.

En ce qui concerne la formation continue, elle doit faire l'objet d'une procédure dans le centre B (réalisée mais non formalisée actuellement). Cela pourrait être l'occasion de rappeler les règles de rotation des stocks (« First in, first out »), d'absence d'utilisation d'objets personnels (dont les téléphones portables) dans les ZAC (même en classe C), et la nécessité de laisser ses habits « extérieurs » dans le vestiaire personnel (pas dans le sas personnel), sous réserve de la fourniture par l'établissement de tenues blanches adaptées.

h. Documentation exhaustive et adaptée

La documentation est globalement adaptée à une URC dans les deux centres. Que cela soit dans le centre A ou dans le centre B, elle est organisée en suivant l'arborescence de la norme ISO 9001 dans les logiciels de gestion documentaire respectifs des centres hospitaliers. Chaque document possède des métadonnées : titre, référence (numéro ou lettre), numéro de version,

date d'application, catégories de documents (procédures, enregistrements, rapports d'audit, fiches de poste, etc.), rattachement au processus principal (management, réalisation, soutien, évaluation etc.). Ces métadonnées permettent de classer le document qualité de façon efficace et de le retrouver facilement. Par ailleurs, la documentation doit être protégée. Il faut donc que les dossiers sources présents sur le réseau informatique du centre B soient modifiables seulement par les personnes autorisées. Il est conseillé de mettre en place rapidement cette protection et de se rapprocher du service informatique du centre si besoin est.

Les deux centres doivent tout de même créer ou mettre à jour certains documents qualité :

- Composition du dossier de préparation (mise à jour). Le dossier de préparation doit contenir une analyse technico-réglementaire formalisée de la préparation. Cette analyse pourrait être réalisée à l'aide d'une fiche réflexe conçue à partir de l'aide présente dans la partie 1 de l'annexe II des nouvelles BPP. Le pharmacien pourrait compléter cette fiche et l'archiver dans le dossier de préparation. Les éléments à renseigner ou les arguments à étayer sont le positionnement de la préparation dans l'arsenal thérapeutique, sa valeur ajoutée, l'analyse de risque concernant sa réalisation et sa faisabilité technique, notamment en regard des moyens dont dispose l'URC. Le document à rédiger et à conserver doit être conclu par la décision de réalisation ou de non réalisation de la préparation, accompagnée par une justification le cas échéant. Il doit être daté et signé par le pharmacien en charge des préparations. Les documents permettant de justifier la faisabilité technique (données du laboratoire, références bibliographiques, etc.) sont également à conserver avec le dossier de préparation.
- Composition du dossier de lot (mise à jour). Le dossier de lot doit comprendre la prescription, la fiche de fabrication, une étiquette, les enregistrements, la traçabilité des contrôles et de la libération pharmaceutique effectués, les documents relatifs aux rappels ou aux réclamations voire le certificat de destruction le cas échéant, et les paramètres de la ZAC de la session de travail pendant laquelle la préparation a été réalisée (ou a minima l'indication du document contenant les relevés).
- Procédure de réception des MPUP et du matériel (mise à jour) : stipuler la nécessité de vérifier le marquage CE des DM reçus.

Pour le centre B, quelques documents qualité supplémentaires doivent être créés ou mis à jour :

- Fiche de poste pour les pharmaciens (création), en précisant toutes les responsabilités pharmaceutiques (du management de la qualité à la réalisation de la préparation en passant par le contrôle de la qualité).
- Document de traçabilité des opérations de nettoyage et de désinfection (création).
- Procédure d'archivage (mise à jour). La procédure dédiée doit préciser la durée de conservation établie par l'établissement pour les documents qualifiés obsolètes (anciennes versions des procédures, etc.).

Les documents qualité à créer ou mettre à jour propres au centre A sont les suivants :

- Procédure de validation du procédé de préparation aseptique (création). Elle devra être formalisée avant la mise en service d'un nouveau PSC ou de la nouvelle URC. Elle devra notamment mentionner la réalisation d'un test de répartition aseptique, comme exigé dans les BPP, par un préparateur déjà formé, avant la 1^{ère} utilisation d'un nouvel équipement.
- Libération pharmaceutique (création) : il est fortement recommandé l'élaboration d'une fiche de libération. Celle-ci pourra s'appuyer sur la fiche donnée en exemple dans la partie 3 de l'annexe II des nouvelles BPP. Cette fiche de libération ou ce certificat devra être daté et signé par le pharmacien, puis archivé dans le dossier de lot. Pour les préparations effectuées dans le cadre de la sous-traitance, ce document ou une copie pourra être transmis au donneur d'ordre.
- Procédure générale de préparation (mise à jour). La procédure doit préciser quelques règles : une seule préparation à la fois sur une même zone de travail, un seul préparateur pour une même préparation, pas d'interruption de tâche au cours d'une même préparation.
- Contrat de sous-traitance de la livraison (mise à jour). Ce contrat doit préciser les lieux exacts de prise en charge et de dépôt des préparations. Il doit aussi formaliser l'utilisation d'un emballage ou d'un contenant solide et hermétique pour la préparation (afin de préserver sa qualité et d'assurer la protection du livreur et de l'environnement).

DISCUSSION

Les Bonnes Pratiques de Préparation constituent un référentiel opposable aux pharmacies d'officines et aux PUI pratiquant une activité de préparation de médicaments. Elles sont applicables pour tous les types de médicaments préparés, qu'ils soient non stériles ou stériles (dont les préparations injectables). Le premier guide de 2007, toujours en vigueur actuellement, est sur le point d'être remplacé par un nouveau texte (encore en consultation publique pour le moment). C'est sur ce texte que nous nous sommes basés pour effectuer ce travail. Une grille d'audit appliquée aux préparations stériles d'anticancéreux réalisées dans des URC a été conçue à partir des nouvelles BPP. A l'aide de cette dernière, deux centres ont été audités avec deux objectifs : évaluer l'état de conformité et l'impact des changements apportés par le nouveau texte et proposer des axes d'amélioration aux deux centres pour qu'ils se conforment aux nouvelles recommandations.

Forces et faiblesses du travail réalisé

La grille d'audit élaborée est structurée : les huit parties qui la composent sont les grandes thématiques qui interviennent dans l'obtention d'une préparation de qualité. Ces parties sont elles-mêmes divisées en plusieurs sous-parties, traitant d'un sujet précis, en rapport avec la thématique principale. Les éléments des BPP sur le même thème mais se retrouvant à différents endroits dans le texte (dans le même chapitre ou dans plusieurs chapitres) ont ainsi été regroupés pour plus de cohérence. Cette organisation permet à la fois de faciliter l'audit (pour l'auditeur et l'audité) et à la fois de faciliter la rédaction du rapport de résultats.

La grille d'audit se veut également exhaustive. Avec 1019 critères qui reprennent l'ensemble du nouveau texte, cette grille peut être qualifiée de complète. Cependant, certains critères (qui peuvent représenter une part importante du total) peuvent être inapplicables selon l'URC auditée. Cela nécessite un travail supplémentaire pour l'auditeur : bien distinguer les critères obligatoires ou requis des critères « optionnels » d'une part, connaître les éléments critiques à rechercher chez l'audité pour éliminer les critères inutiles d'autre part. Pour l'utiliser, l'auditeur doit donc être compétent dans le domaine qu'il audite et effectuer un « tri » des informations en temps réel. En contrepartie, on peut supposer que la grille d'audit élaborée est adaptable et qu'elle peut être utilisée sur l'ensemble des URC, quelles que soit leurs caractéristiques. Cette

supposition reste cependant à confirmer, le faible effectif audité (deux centres seulement) ne permettant pas de le vérifier.

Le texte des BPP (l'ancien comme le nouveau) peut parfois être évasif voire imprécis sur certaines préconisations. Par exemple, il est utilisé plusieurs fois le terme « adapté » dans le guide, sans pour autant apporter plus de précisions (notamment pour les locaux et les EPI). D'autres exemples peuvent être cités : « effectifs suffisants », « personnes compétentes et qualifiées ». Cela laisse le soin au concepteur de la grille d'interpréter ces imprécisions. Deux choix sont possibles : conserver un critère imprécis et évaluer la réponse apportée par l'audité au moment de l'audit (ce qui laisse une part importante de subjectivité) ou considérer que les termes « adaptés », « suffisants » ou « compétents » font références à des lois, des normes ou des recommandations de sociétés savantes et compléter les critères à l'aide de ces autres textes. Dans ce travail, nous avons pris le parti de nous référer aux autres textes de référence sur le sujet (comme les recommandations sur l'adaptation des ressources de la SFPO, le CSP ou encore les études du GERPAC). Ainsi, les critères ont été précisés et la réalisation de l'audit s'en est trouvée facilitée. Cela pose tout de même une question : a-t-on dépassé le cadre des BPP ? Est-on allé trop loin dans la précision ? Cela peut être une critique de ce travail.

Les préparations de médicaments pour la recherche biomédicale dans le traitement des cancers, y compris celle de médicaments expérimentaux, n'ont pas été prises en compte dans la grille d'audit. La raison est simple : aucune ligne directrice spécifique n'est pour le moment sortie sur le sujet dans le cadre des BPP 2019. Seule la version de 2007 existe à l'heure actuelle.

Il existe un biais de sélection des centres audités. L'auditeur a travaillé dans l'une des unités et travaille actuellement dans l'autre. Un manque d'objectivité lors de la réalisation des audits est donc possible, d'autant plus qu'il connaissait déjà la plupart des process des deux unités.

Enfin, on peut ajouter que cette grille va dans le sens de l'un des objectifs de la refonte des BPP. Les autorités compétentes veulent en effet inciter et faciliter la réalisation d'audit à l'aide de ce nouveau guide. Cette grille a été conçue dans cette optique et a permis de réaliser deux audits de façon assez simple.

En résumé, la grille élaborée est organisée, exhaustive, adaptable et correspond aux objectifs des nouvelles BPP. L'audit et la rédaction du rapport de résultat ont été facilités. Cependant, la

grille est peut-être trop précise pour certains critères et dépasse le cadre des BPP. Un deuxième audit pourrait être réalisé avec la même grille mais un auditeur indépendant, pour vérifier si la grille est claire, compréhensible et utilisable et éliminer un potentiel problème d'objectivité. Ainsi, après validation et vérification de la concordance avec le texte officiel à paraître prochainement, elle pourrait être utilisée sur d'autres centres.

Nouveautés et apports des nouvelles BPP

Les nouvelles BPP ne révolutionnent pas le domaine des préparations pharmaceutiques, et notamment des anticancéreux. Il s'agit plus d'une mise à jour, avec certains apports intéressants. Mais les principes généraux restent les mêmes.

L'un des atouts du nouveau guide est sans doute la mise à disposition d'outils d'aide à la réalisation de tâches spécifiques. Les URC peuvent les utiliser ou s'en inspirer pour créer ou mettre à jour des outils internes à leur structure. Il y a notamment des aides pour l'analyse de risque, dont la place est importante dans les BPP 2019, des aides pour l'analyse technico-réglementaire, une proposition de fiche de libération pharmaceutique, etc. Là où les principes peuvent parfois paraître quelque peu abstraits dans le texte, ces outils viennent illustrer et aider les URC à appliquer les bonnes pratiques.

Le document permet un renforcement des exigences dans la qualité minimum attendue pour les préparations. Plus de détails sont apportés dans les différents chapitres, notamment en ce qui concerne la formation du personnel, les contrôles à effectuer ou encore la manipulation des substances dangereuses. La ligne directrice 1 apporte notamment plus d'informations pour les URC. Cela permet d'obtenir des préparations d'une qualité encore supérieure, au profit des patients, et d'augmenter la sécurité, au profit du personnel et de l'environnement.

Comme évoqué ci-dessus, la notion d'analyse de risque est particulièrement mise en avant dans l'édition 2019. Il s'agit d'anticiper, de prévenir les situations qui pourraient exposer le personnel, l'environnement, ou les patients (à travers les préparations) à un danger. L'analyse de risque permet de mettre en place des mesures préventives et/ou correctives. Elle était peu considérée dans le précédent texte. Dans le nouveau, elle est clairement exigée et nécessite sa formalisation et sa traçabilité (pour apporter la preuve de sa réalisation). Anticiper plutôt que réagir a posteriori, c'est l'une des avancées du guide 2019.

D'autre part, le texte a été mis à jour du point de vue réglementaire, ce qui permet aux pharmaciens de se référer directement aux bons décrets et aux bonnes normes si besoin est.

Une autre avancée des nouvelles BPP est l'incitation à l'auto-inspection (notamment par des audits). Cela contribue à l'amélioration continue de la qualité, sans forcément attendre une certification ou un contrôle extérieur pour s'y atteler. Comme mentionné plus haut, l'organisation du guide et l'agencement de la plupart des recommandations sous forme d'affirmation numérotée facilite la vérification des critères requis pour une URC.

Cependant, malgré plus de détails dans quelques parties, certaines recommandations ne sont pas claires ou manquent de précision. Cela peut engendrer des problèmes d'interprétation voire des assertions potentiellement subjectives de la part des lecteurs. Certains critères pourraient ne pas être respectés, faute de précision. Pour parer cela, un travail de recherche supplémentaire est nécessaire afin d'éclaircir les recommandations trop floues.

Nous constatons également un manque de graduation dans les recommandations. Il serait intéressant d'avoir une distinction entre des critères majeurs (comme le respect des seuils maximum de particules autorisés selon la classe) et des critères plus mineurs (comme l'auto-inspection).

En résumé, les BPP apportent des précisions dans certains domaines, des outils concrets à mettre en œuvre et in fine une qualité renforcée pour les préparations. Toutefois, certaines parties manquent encore de clarté et mériteraient au moins l'indication des recommandations à consulter en la matière, afin de faciliter et d'homogénéiser le travail des URC. En parallèle, le texte pourrait être, à notre sens, quelque peu épuré. En effet, plusieurs préconisations se recoupent, dans un même chapitre ou dans des chapitres différents.

Perspectives pour les deux centres audités

Avec environ 80 % de conformité à la grille d'audit, nous pouvons dire que les deux centres audités (Oncopharma à l'hôpital de La Timone à Marseille et l'URC de la PUI du CHI Bonnet à Fréjus) appliquent correctement les BPP dans l'ensemble. Lorsque l'on regarde dans le détail, les 20 % restant correspondent essentiellement à des non-conformités sur des nouveaux critères (analyses de risque, auto-inspection, procédure de réattribution des préparations, etc.). Si l'on

réalisait un audit avec une grille basée sur les BPP 2007, il est probable que l'on obtiendrait une conformité proche de 100 %. Le centre A doit tout de même apporter rapidement une solution au problème de la vieillesse du PSC et de la taille des locaux. En ce qui concerne le centre B, il faudra trouver une solution pérenne pour la préparation des MTI dans un futur proche pour satisfaire aux demandes de l'ARS.

Deux URC peuvent avoir des profils différents (d'un point de vue de la taille, de l'effectif, des équipements, etc.) mais obtenir un même résultat : une conformité globale aux BPP satisfaisante et similaire, avec in fine une qualité de préparation semblable. D'où l'intérêt d'un guide des BPP exhaustif pour permettre à chaque type de centre de réaliser des préparations de qualité requise, tout en protégeant le personnel et l'environnement.

Un nouvel audit avec la même grille pourrait être réalisé dans un an afin de vérifier si des mesures correctives ont été mises en place.

CONCLUSION

Les préparations de médicaments relèvent de la compétence pharmaceutique. Que ce soit en officine ou dans les pharmacies à usage intérieur, le pharmacien est le garant de la qualité des préparations réalisées.

Les anticancéreux injectables nécessitent une reconstitution avant administration. Cette reconstitution entre dans le cadre des préparations de médicaments. Comme il s'agit de formes injectables, la stérilité des produits doit être assurée. Les substances utilisées étant dangereuses pour le personnel et l'environnement, mais aussi pour le patient si la dose administrée est trop élevée, le processus de préparation doit être encadré de façon drastique par des règles précises. Ces dernières sont regroupées dans un document opposable aux pharmacies des établissements de santé : les bonnes pratiques de préparation. Ce texte régit à la fois les impératifs concernant les locaux, le personnel, les opérations de préparation, les contrôles et à la fois le processus d'assurance qualité qui doit être mis en place. Des parties spécifiques sont aussi consacrées aux préparations les plus « sensibles » : les préparations stériles et les préparations de substances dangereuses.

Le texte encore en vigueur à l'heure actuelle est celui de 2007. Mais des travaux très avancés sont en cours pour une nouvelle version (celle que nous avons appelé version 2019 dans ce manuscrit). Le texte en consultation publique sur lequel est basé ce travail est l'étape ultime avant la publication officielle. La grille d'audit élaborée et testée devrait donc correspondre de très près au texte final. Après quelques mises à jour, elle pourrait être utilisée sur d'autres centres pour vérifier sa pertinence et son efficacité à évaluer la conformité aux BPP, avant de pouvoir peut-être devenir un outil pour réaliser les auto-inspections recommandées dans le nouveau guide.

L'audit effectué a permis de montrer que les deux centres audités respectent les BPP dans leur ensemble. Les nouveautés de la version 2019 sont à prendre en compte pour se rapprocher des 100 % de conformité. Les quelques écarts mis en évidence et les quelques propositions faites sont la base d'un prochain travail : la mise à jour des procédures des deux centres dans le cadre de la construction d'une nouvelle URC au CHI Bonnet et de l'acquisition d'une ZAC dédiée au MTI à Oncopharma à La Timone.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. 2018 - Dernières données mondiales sur le cancer le far.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf
3. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
4. Cancers [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/cancers>
5. Code de la santé publique - Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/toc-produits-sante-produits-pharmaceutiques-medicaments-usage-h-46b4c52-texte-integral>
6. Agents chimiques CMR. Ce qu'il faut retenir - Risques - INRS [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>
7. Médicaments cytotoxiques et soignants. Manipuler avec précaution - Affiche - INRS [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=A%20761>
8. Cytotoxiques - Manipulation et préparation à Genève aux HUG | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.hug-gene.ch/procedures-de-soins/cytotoxiques-manipulation-preparation>
9. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 août 24, 2005.
10. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation.
11. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/6)
12. 20190724_anism_consultation-publique-revision-bonnes-pratiques_-preparation.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: https://documentation.ordre.pharmacien.fr/GED_BLC/141726896990/20190724_anism_consultation-publique-revision-bonnes-pratiques_-preparation.pdf

13. pharmacies.fr LM des. Bonnes pratiques de préparation : ce que le nouveau guide va changer - 11/10/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/bonnes-pratiques-de-preparations-ce-que-le-nouveau-guide-va-changer.html>
14. Larousse É. Définitions : pharmacotechnie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pharmacotechnie/60143>
15. Définition de pharmacotechnie - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/dictionnaire/pharmacotechnie/>
16. Code de la santé publique - Article L5126-1. Code de la santé publique.
17. Clément J-M. L'évolution historique du statut du pharmacien à l'hôpital. Rev Hist Pharm. 1995;83(306):66-71.
18. Imbert J. Cinq siècles de pharmacie hospitalière en France. Rev Hist Pharm. 1996;84(312):109-12.
19. Trouiller PP. La pharmacie à l'âge moderne. :55.
20. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=7AAE1E1057B5B37AA5CFF354C2897760.tplgfr31s_2?idSectionTA=LEGISCTA000006171369&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200504
21. Pharmacien hospitalier - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Etablissements-de-sante/Pharmacien-hospitalier>
22. Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000220429/2000-12-30/>
23. Préparations hospitalières, magistrales et officinales - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/(offset)/0)
24. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Préparations magistrales, officinales et hospitalières [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres>

25. resolution_cm_res_2016-2_bonnes_pratiques_reconstitution_etablissements_de_sante_medicaments_destines_a_un_us_age_parenteral.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016-2_bonnes_pratiques_reconstitution_etablissements_de_sante_medicaments_destines_a_un_us_age_parenteral.pdf
26. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
27. Le décret relatif aux pharmacies à usage intérieur a été publié - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Le-decret-relatif-aux-pharmacies-a-usage-interieur-a-ete-publie>
28. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés - APHP DAJ [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dgsdhafs-n-98-213-du-24-mars-1998-relative-a-lorganisation-des-soins-en-cancerologie-dans-les-etablissements-dhospitalisation-publics-et-privés/>
29. SANT4 - Bulletin Officiel N°2005-3: Annonce N°34 [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
30. Les autorisations de traitement du cancer - Traitements du cancer : les établissements autorisés [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>
31. 2004-165.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
32. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-22-mai-2018-n-12-13-evaluation-des-expositions-professionnelles-un-levier-pour-la-prevention>
33. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier - APHP DAJ [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/>
34. Décret n°2001-97 du 1 février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie :Décrets en Conseil d'Etat). 2001-97 févr 1, 2001.
35. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:229:0023:0034:FR:PDF>

36. etape_pour_demarche_qualite.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/services-a-la-personne/Pour_les_pros/SE_DEVELOPPER/etape_pour_demarche_qualite.pdf
37. Fourcade A. La qualité des soins à l'hôpital. :5.
38. LOI n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière (1) - Légifrance [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000720668/>
39. Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée - Légifrance [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000742206/2020-10-18/>
40. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé - Légifrance [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023865866/>
41. Référentiels de management : l'ISO 9001, le management de la Qualité [Internet]. Qualité performance. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/referentiels-de-management-l-iso-9001-le-management-de-la-qualite>
42. Principes de mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_436583/fr/principes-de-mise-en-oeuvre-d-une-demarche-qualite-en-etablissement-de-sante
43. Netgen. Démarches qualité à l'hôpital : laquelle choisir ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-431/Demarches-qualite-a-l-hopital-laquelle-choisir>
44. Robert LP. 1.1.1 Définition de l'audit. 2015;10.
45. Guide-audit-1999.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/Guide-audit-1999.pdf>
46. Audit Interne [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.qualiteonline.com/dossier-3-audit-interne.html>
47. Les différents types d'audits qualité [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/les-differents-types-d-audits-qualite/>
48. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)

49. Décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication - Légifrance [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031933608>
50. PDF.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
51. PDF.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=LV>
52. Article R5104-20 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006799776/2004-08-07
53. Bonnes pratiques de pharmacie hospitaliere | Vie publique.fr [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/24925-bonnes-pratiques-de-pharmacie-hospitaliere>
54. bpph.pdf [Internet]. [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf>
55. Brossard D. Bonnes Pratiques de Préparations Préparations stériles. :17.
56. bo0707.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/upload/droit/bo0707.pdf>
57. 2014-168R.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-168R.pdf>
58. resolution_cm_res_2016_1_exigences_assurance_de_qualite_et_innocuite_medicaments_pre_pares_en_pharmacie.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_exigences_assurance_de_qualite_et_innocuite_medicaments_pre_pares_en_pharmacie.pdf
59. PIC/S [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.picscheme.org/>
60. sfpo A. Recommandations et Publications SFPO [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. 2015 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/>
61. Gerpac: Publications du GERPAC [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gerpac.net/plateforme/course/index.php?categoryid=11>
62. Postes de sécurité microbiologique. Postes de sécurité cytotoxique. Choix et utilisation - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202201>

63. Flux laminaire pour salle blanche pharmaceutique, salle blanche ISO 5 [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur:
http://www.euroflux.fr/produits/protection_rapprochee/produits/hottes_flux/

ANNEXE 1

Items	Oui	Non	NA	Élément(s) de preuve + Commentaire(s)
Documentation				
Principes				

Items		
Documentation	renseignée dans la procédure	risques
Principes	* Date d'application renseignée dans la procédure	* prenant en compte la toxicité intrinsèque de chaque substance active
- Accès rapide et facile à l'ensemble de la documentation nécessaire et relative à l'activité du personnel (dossier papier ou logiciel de gestion documentaire)	- Les versions mises à jour sont systématiquement diffusées à l'ensemble du personnel concerné	* prenant en compte l'exposition du personnel (quantité manipulée, caractéristiques physico-chimiques de la substance active, temps d'exposition, fréquence et type de contacts)
- La documentation électronique est	- Documentation complète et exhaustive	* prenant en compte l'exposition de l'environnement
* protégée pour éviter toute modification non autorisée	* Existence de procédures générales	* effectuée par l'employeur en collaboration avec le pharmacien gérant et le pharmacien responsable des préparations
* sauvegardée sur un 2ème support de sauvegarde pour éviter la perte de données	* Existence de dossiers de préparation (modes opératoires, fiches de fabrication)	- Existence d'un DUER (Document Unique d'Evaluation des Risques) rédigé par l'employeur
- La documentation papier est	* Existence de dossiers de lot (enregistrements)	* recensant les substances dangereuses utilisées au sein de l'URC
* dactylographiée	- Le style directif est obligatoirement utilisé pour les procédures, les instructions de travail et les modes opératoires	* prenant en compte le niveau d'exposition du personnel
* avec données manuscrites rares	- Existence d'une procédure générale de maîtrise des documents qualité (conforme aux règles de gestion documentaire inhérente à l'établissement)	Réception
-> lisibles	- Les analyses de risques et les justificatifs conduisant à des variations par rapport aux recommandations des BPP font l'objet d'une documentation	- Existence d'une procédure concernant la réception des produits (MPUP et DM)
-> indélébiles	- Existence d'une procédure dégradée (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)	* détaillant les contrôles à effectuer à la réception
-> auteur identifié	* en cas de panne informatique	* détaillant les modalités de l'étiquetage interne (si il existe)
- La documentation est organisée	* en cas de panne d'un équipement (utilisation d'une ZAC mobile ou fabrication en système clos ou contrat de sous-traitance ou transfert des patients vers une autre structure)	* détaillant les modalités de rangement et de stockage des MPUP et du matériel
* Existence d'un sommaire permettant de trouver facilement une procédure recherchée	Procédures générales	* détaillant la conduite à tenir en cas de réception d'emballages endommagés
* Procédures rangées de manière logique (par thème)	Analyse de risques du niveau d'exposition à une substance CMR	* détaillant les modalités de mise en quarantaine des produits à réception (si besoin)
- Chaque document est	- Existence d'une analyse de	- Existence d'un enregistrement de chaque réception (MPUP et DM)
* rédigé par une personne		
* vérifié par une 2ème personne		
* approuvé par une 3ème personne		
- La documentation est révisée régulièrement		
* Date de la dernière révision renseignée dans la procédure		
* Date de la prochaine révision		

- Existence d'un ordonnancier de réception pour les MPUP
Préparation
- Existence d'une procédure générale décrivant les spécificités de chaque type de produits préparés
* les cytotoxiques
* les anticorps
* les MTI
* les essais cliniques
- Existence d'une procédure décrivant les modalités d'utilisation de chaque équipement de l'URC
* les isolateurs
* les PSC (notamment les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur)
* les automates de préparation
Echantillonnage
- Existence d'une procédure d'échantillonnage (des MPUP et des préparations terminées)
* mentionnant clairement la ou les personne(s) en charge de cette opération
* détaillant la méthode et le matériel à utiliser
* précisant la quantité à prélever
* expliquant les précautions à prendre pour protéger
-> le personnel de toute contamination
-> la préparation de toute contamination ou détérioration
Contrôle
- Existence d'une procédure sur les contrôles des MPUP et des préparations terminées
* mentionnant clairement la ou les personne(s) en charge de cette opération
* détaillant la méthode et le matériel à utiliser
* précisant la quantité à prélever
* précisant les spécifications attendues
* expliquant les précautions à prendre pour protéger
-> le personnel de toute contamination
-> la MPUP ou la préparation de toute contamination ou détérioration
- Existence de contrôles en cours de préparation
- Existence d'un enregistrement de chaque contrôle

Environnement
- Existence d'une procédure détaillant la gestion des déchets de l'URC, en précisant la conduite à tenir
* avec les déchets contenant des cytotoxiques concentrés
* avec les déchets contenant des cytotoxiques dilués
* avec les déchets contenant des produits non cytotoxiques
* avec les déchets de thérapie génique (provenant des MTI)
- Existence d'une procédure détaillant les modalités de surveillance de l'environnement avec les seuils d'alerte
* pressions de la ZAC
* températures
* hygrométrie
* contaminations microbiologiques
* contaminations particulières
Matériel et Equipements
- Existence de procédures expliquant l'utilisation des équipements (si besoin)
- Existence d'une procédure détaillant les modalités de suivi des équipements (étalonnage, maintenance et entretien)
- Existence d'une procédure détaillant les opérations de qualification des équipements (dont les résultats permettent la validation des procédés de préparation et de contrôle)
- Les cahiers de suivi comportent
* les opérations réalisées (qualification, étalonnage, maintenance, entretien)
* les dates de réalisation de ces opérations
* l'identité des personnes ayant réalisées ces opérations (personnel interne ou société extérieure)
* le détail des actions correctives effectuées
Personnel
- Existence d'une procédure sur la formation du personnel
- Existence d'une procédure spécifique à l'habillage du personnel
- Existence d'une procédure sur l'hygiène du personnel

- Dans les URC comptant un seul pharmacien, existence d'un document prévoyant l'information du directeur de l'établissement (et éventuellement du directeur de l'ARS) et le remplacement en cas d'impossibilité pour le pharmacien responsable d'assurer les responsabilités pharmaceutiques
- Existence d'un document mentionnant l'obligation de signalement au pharmacien responsable de toute affection d'un membre du personnel qui pourrait constituer un risque de contamination des préparations, des locaux et du personnel
Libération pharmaceutique
- Existence d'une procédure sur la libération pharmaceutique des préparations terminées, des MPUP et des DM réceptionnés
Dossier de préparation
Existence d'un dossier de préparation pour chaque préparation de même composition qualitative, et dont les procédés de préparation et de contrôle sont identiques
Validité technico-réglementaire de la préparation
- Existence d'un enregistrement de la prise de décision concernant la réalisation ou non de la préparation
* justification de la préparation (absence d'alternative, ...)
* vérification de la voie d'administration
* analyse de faisabilité
-> stabilité
-> locaux adéquats
-> équipements adéquats
-> ressources humaines suffisantes et formées
* analyse de risque
* date de l'analyse
* signature d'un pharmacien de l'URC
- Existence d'une documentation des éléments confirmant la faisabilité de la préparation : recommandations en vigueur (RCP, ...) ou données du laboratoire fabricant la MPUP ou références bibliographiques
Mode opératoire

- Existence d'un mode opératoire pour chaque préparation, précisant	du document contenant le relevé de ces paramètres	de contrôles
* le local et les équipements adéquats à utiliser	* Les différents opérateurs sont identifiés	
* la ou les MPUP à utiliser (DCI ou nom commercial + forme pharmaceutique + dosage)	- Les enregistrements ou les références aux enregistrements de la préparation sont présents dans le dossier de lot (traçabilité papier ou traçabilité informatique) et apportent la preuve de la conformité aux instructions	* Mention de l'acceptation ou du refus de la préparation
* le solvant de reconstitution le cas échéant		* Date, identification et signature du pharmacien ayant libéré la préparation
* le solvant de dilution		- Autres documents
* le matériel à utiliser	Enregistrements extemporanés présents dans le dossier de lot	* Documents relatifs à la mise en échantillothèque (le cas échéant)
* les actions à effectuer dans un ordre chronologique et avec quel matériel	- Différents éléments sont à renseigner au moment de la préparation	* Documents relatifs aux contrôles de l'environnement
* les volumes à retirer (le cas échéant)	* MPUP mises en œuvre : dénomination, numéro de lot et péremption	Autres documents présents dans la documentation
* les volumes à prélever	* Préparation pharmaceutique : dénomination, dosage en substance active et forme pharmaceutique	- Existence d'un ordonnancier des préparations (informatique ou papier) avec les mentions suivantes
* les volumes à injecter	* Numéro de lot / d'ordonnancier de la préparation	* Numéros d'ordonnancier chronologiques et différents à chaque préparation
* les conditions de conservation de la préparation terminée	* Date de la réalisation de la préparation	* Date de réalisation
* le type de conditionnement à utiliser (le cas échéant)	* Nom du préparateur	* En cas de sous-traitance : nom, adresse et n° d'ordonnancier de la pharmacie sous-traitante
* les spécifications attendues si il existe un contrôle	* Nom du double-contrôleur	* Prescripteur
- Existence d'une procédure sur l'étiquetage des préparations terminées	* Nom et adresse de la pharmacie sous-traitante (en cas de sous-traitance)	* Service de soins
- Existence d'un modèle d'étiquette archivé pour chaque dossier de préparation.		* Nom et prénom du patient
Opérations de contrôles	* Date de péremption	* Dénomination de la préparation, dosage en MPUP, forme pharmaceutique et conditionnement
- Existence d'une description des contrôles à effectuer pendant et à la fin des préparations	* Quantité(s) ou volumes(s) à prélever	* Composition qualitative et quantitative, N° de lot et fournisseur de chaque constituant
- Existence d'une fiche de contrôle associée à chaque dossier de préparation	* Quantité(s) ou volumes(s) à injecter	* Identification du préparateur (même s'il s'agit d'un préparateur d'une pharmacie sous-traitante)
Dossier de lot	* Enregistrements ou double-contrôles des volumes mesurés	Archivage
Existence d'un dossier de lot documenté pour chaque préparation	* Ticket(s) de stérilisation (le cas échéant)	- Existence d'une procédure d'archivage mentionnant les durées de conservation de chaque type de documents
- Composition exhaustive du dossier de lot	* Éventuels commentaires, écarts aux procédures ou défauts observés par rapport à la réalisation de la préparation	* analyse de la prescription d'une préparation : durée minimum fixée par l'établissement
* Présence de la prescription (a minima une copie)	* Étiquette	* dossier de préparation : au moins 5 ans après la date de péremption du dernier lot du produit
* Présence de la fiche de fabrication	- Différents éléments sont à renseigner au moment des contrôles et de la libération pharmaceutique	
* Présence d'une étiquette	* Identification des opérateurs	
* Présence de la fiche de contrôle	* Résultats datés et signés des double-contrôles réalisés en cours de préparation	
* Présence de la fiche de libération pharmaceutique	* Résultats datés et signés des éventuels contrôles sur la préparation terminée (physico-chimiques, pharmacotechniques, microbiologiques, autres) en cas	
* Présence des documents relatifs aux réclamations et aux rappels (le cas échéant)		
* Présence du certificat de destruction (le cas échéant)		
* Présence des relevés des paramètres de la ZAC ou indication		

* dossier de lot : au moins 1 an après la date de péremption de la préparation
* documents d'un essai clinique : au moins 5 ans après la fin de l'essai ou son arrêt anticipé

* registres de préparations : au moins 10 ans
* registres des réceptions : durée minimum fixée par l'établissement (si applicable)

* documents qualité obsolètes (cahiers de suivi, enregistrements relatifs à la qualité, ...) : durée minimum fixée par l'établissement
--

Items
Personnel
Organisation de l'URC
- Existence d'un organigramme hiérarchique établi
- Existence d'un organigramme fonctionnel établi
- Le responsable de l'URC est un pharmacien praticien titulaire ou équivalent
Postes et Effectifs
Pharmacien(s)
- Titulaire d'un diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités ou de pharmacie industrielle et biomédicale ou de pharmacie (Décret PUI du 21/05/2019)
- Existence d'une fiche de poste (mentionnant notamment la responsabilité pharmaceutique de décision de réalisation d'une préparation)
- Existence d'un ou plusieurs pharmacien(s) formé(s) et capable(s) de remplacer le pharmacien responsable en cas d'absence
- Effectif en pharmacotechnie suffisant par rapport à l'activité de l'URC (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
Interne(s)
- Existence d'une fiche de poste
Externe(s)
- Existence d'une fiche de poste
Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH)
- Titulaire d'un diplôme d'état de Préparateur en Pharmacie
- Existence d'une fiche de poste
- Effectif en pharmacotechnie suffisant par rapport à l'activité de l'URC (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Existence d'un poste de coordination par tranche de 40 000 préparations/an (en s'appuyant sur les

recommandations de la SFPO)
- Présence d'un cadre, compte-tenu de l'activité et de l'organisation à adopter pour assurer le maintien de l'activité en toute circonstance (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
Agent de Service Hospitalier (ASH)
- Existence d'une fiche de poste pour l'activité de réception (si applicable)
- Existence d'une fiche de poste pour l'activité d'entretien et de nettoyage / désinfection
- Existence d'une fiche de poste pour l'activité de livraison
Responsabilités Pharmaceutiques mentionnées dans la fiche de poste
Management du système qualité
- Contrôle du respect des BPP
- Élaboration du dossier de préparation
- Validation du dossier de préparation
- Approbation et vérification des protocoles de chimiothérapie, des procédures et des modes opératoires (y compris les modifications)
- Surveillance et contrôle de l'environnement de préparation
- Organisation et surveillance des conditions du stockage des différents produits (MPUP, solvants, matériels, préparations terminées)
- Élaboration des procédures de sécurité et de protection
- Élaboration des procédures d'hygiène
- Planification de l'entretien des locaux
- Organisation et supervision des opérations de qualification, de maintenance et de réparation (le cas échéant)
- Formation du personnel
- Suivi des compétences du

personnel
- Participation à l'amélioration continue de la qualité (RMM, CREX, EPP, ...)
- Organisation de l'archivage des dossiers pendant la durée légale de conservation
- Participation aux appels d'offre et/ou sélection directe pour les fournisseurs, les prestataires et les sous-traitants le cas échéant
Réalisation de la préparation
- Élaboration et validation des fiches de fabrication (si applicable)
- Contrôle de l'application de ces fiches de fabrication
- Contrôle du bon déroulement du processus de préparation (différentes validations effectuées)
- Organisation et surveillance des conditions du stockage des préparations terminées
- Contrôle des dossiers de lots (évaluation et signature par une personne compétente et autorisée)
Contrôle de la qualité
- Acceptation ou refus des MPUP et du matériel
- Vérification de la réalisation de l'ensemble des contrôles requis
- Libération des préparations terminées
Formation
Formation Initiale
- Existence d'un processus de formation initiale pour chaque catégorie socio-professionnelle (pharmaciens, PPH, ASH)
- Existence d'un parcours de formation formalisé
* avec une partie théorique
* avec une partie pratique
- Existence d'une évaluation de la formation théorique pour la réalisation des préparations
* à la prise de poste (avant toute préparation)
* en cas d'inactivité \geq 6 mois

- Existence d'une évaluation de la formation pratique pour la réalisation des préparations
* à la prise de poste (avant toute préparation)
* en cas d'inactivité ≥ 12 mois (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
* en cas de changement de mode opératoire, d'équipement ou de ZAC
* en cas de dérive observée sur les pratiques
- Utilisation d'une grille d'évaluation formalisée
- L'évaluation du PPH comprend un test de remplissage aseptique, nécessaire à la validation de sa formation initiale
- Existence d'un document attestant la formation initiale des membres du personnel
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation des PPH à la réalisation de préparations stériles, dont la réalisation d'une préparation aseptique
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la manipulation des cytotoxiques
* avec une information spécifique sur les risques liés à la manipulation de ces produits
* avec une information sur les EPC et EPI à utiliser
* avec une information sur le dispositif de déclaration des accidents d'exposition
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la conduite à tenir en cas de bris de flacons de cytotoxiques
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la conduite à tenir en cas de bris de flacons d'anticorps
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la conduite à tenir en cas de bris de flacons de MTI
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la conduite à tenir en cas d'exposition à des cytotoxiques

- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la conduite à tenir en cas d'exposition à des anticorps
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la conduite à tenir en cas d'exposition à des MTI
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la manipulation et au devenir des déchets cytotoxiques
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la manipulation et au devenir des déchets provenant des MTI
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel à la manipulation et au devenir des déchets non cytotoxiques et non MTI
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel au nettoyage de l'environnement stérile, y compris en cas de contamination par des cytotoxiques
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation du personnel au contrôle de l'environnement
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation à l'habillage et à l'entrée dans la zone de préparation pour toutes les personnes susceptibles d'y entrer (personnel d'entretien compris)
- Existence d'un document attestant spécifiquement la formation au nettoyage de la ZAC de tout le personnel d'entretien
Formation Continue
- Existence d'un processus de formation continue pour chaque catégorie socio-professionnelle
- Existence d'un document attestant de la formation continue des membres du personnel
- Existence d'une réévaluation périodique du personnel (au minimum annuelle)
- Utilisation d'une grille de réévaluation formalisée
Hygiène

Existence d'une procédure présentant les instructions d'hygiène
- Dans l'ensemble du service
- Dans la ZAC plus particulièrement
Existence d'une procédure spécifique sur l'habillage, la désinfection avant l'entrée et le comportement dans les différentes zones de la ZAC
- Les étapes d'habillage et de lavage des mains suivent un ordre précis établi dans la procédure, dans le but de réduire la contamination des vêtements propres et de limiter l'entrée de contaminants dans les zones propres
- Existence d'instructions précises sur la technique de lavage des mains dans la procédure d'hygiène
- La procédure sur les instructions d'hygiène mentionne l'interdiction du port de bijoux, bracelets, montres
- La procédure sur les instructions d'hygiène mentionne l'interdiction du maquillage (incluant le vernis à ongle)
- La procédure sur les instructions d'hygiène mentionne l'interdiction de toute activité non hygiénique dans les zones de préparation et de stockage (incluant manger, boire, mâcher, fumer, consulter son téléphone portable, stocker des denrées ou des effets personnels)
Les équipements de protection individuelle (EPI) sont adaptés à la zone de travail et aux risques potentiels encourus
- Utilisation d'EPI (tenues, gants) à usage unique
- Utilisation de gants en nitrile ou en vinyle étant à proscrire afin d'assurer une protection efficace du personnel (en s'appuyant sur les recommandations du GERPAC)
- En cas de manipulation de substances CMR hors isolateur, la procédure précise que l'utilisation d'une surblouse, de manchons pour avant-bras et de gants est obligatoire
- En cas de risque de contamination respiratoire, la procédure précise que l'utilisation d'un masque FFP2 ou FFP3 est obligatoire

- En cas de risque d'éclaboussure ou de contact oculaire, la procédure précise que l'utilisation de lunette de protection ou d'écran facial est obligatoire	* Le tissu choisi pour l'équipement ne libère pas de fibres ou de particules (non tissé)	- Le suivi biologique de l'exposition du personnel, s'il existe, est organisé et supervisé par la médecine du travail
- La procédure décrit l'utilisation des EPI (le moment où ils sont utilisés, le moment où ils doivent être retirés, les conditions particulières de changement)	- Zone de classes A et B	- Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont utilisées lorsqu'elles sont connues
* la procédure prévoit un changement des gants au maximum toutes les 30 minutes lors de la manipulatins de cytotoxiques (en s'appuyant sur les recommandations du GERPAC)	* Cheveux / Barbe / Moustache couverts par une cagoule	- Application du code du travail concernant la protection des femmes enceintes ou allaitantes : elles ne sont pas affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents classés toxiques pour la reproduction (catégorie 1 ou 2)
* la procédure prévoit un changement immédiat des gants en cas de détection d'un point de rupture (en s'appuyant sur les recommandations du GERPAC)	* Cagoule insérée dans le col de la veste ou de la combinaison	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas de bris de flacons de cytotoxiques
* la procédure prévoit un changement immédiat des EPI (gants et tenues) en cas de souillure	* Port d'un masque couvrant le visage pour éviter l'émission de gouttelettes	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas de bris de flacons d'anticorps
- La procédure prévoit le jet des EPI utilisés (a minima à chaque sortie de la ZAC)	* Port de gants stériles et non poudrés (en latex ou en nitrile)	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas de bris de flacons de MTI
- Zone de classe D	* Veste et pantalon ou combinaison stériles	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un cytotoxique
* Cheveux couverts par un calot, une charlotte ou une cagoule selon la longueur	* Port de bottes stérilisées ou désinfectées	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Barbe couverte par un masque ou une cagoule	* Manchettes de la veste ou de la combinaison enserrées dans les gants	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Port d'un vêtement protecteur normal (blouse)	* Bas du pantalon ou de la combinaison enserré dans les bottes	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Port de chaussures dédiées à la zone et facilement lavables ou de surchaussures	* Le vêtement protecteur non tissé ne libère pas de fibres ou de particules	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
- Zone de classe C	* Le vêtement protecteur retient les particules émises par l'opérateur	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Cheveux couverts par un calot, une charlotte ou une cagoule selon la longueur	Suivi et protection du personnel	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Barbe et moustache couvertes par un masque ou une cagoule	- Existence d'un suivi du niveau d'exposition au danger	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Port d'un masque couvrant le visage pour éviter l'émission de gouttelettes	* défini dans une procédure	- Existence d'une procédure présentant les instructions de sécurité et la conduite à tenir en cas d'exposition d'un agent ou d'un patient (en dehors de l'administration prévue) à un anticorps
* Port de gants en latex ou en nitrile (pas de vinyle)	* effectué au minimum annuellement	- Présence d'une douche en cas d'exposition cutanée majeure aux cytotoxiques
* Port d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison serrée aux poignets et avec col montant	* pour chaque groupe de personnel	- Présence d'un lavabo en cas d'exposition cutanée mineure aux cytotoxiques
* Port de chaussures dédiées à la zone et facilement lavables ou de surchaussures	-> PPH(s)	- Présence d'une douche oculaire ou d'un dispositif de rince-œil en cas d'exposition oculaire aux cytotoxiques
	-> Agent(s) d'entretien	- Existence d'un kit "bris de flacon" et d'une trousse d'urgence établis après avis du médecin du travail (comportant matériel et procédure) présents en permanence dans l'URC
	-> Agent(s) assurant le contrôle qualité	
	- En cas d'augmentation du niveau d'exposition au danger, la procédure prévoit des mesures à mettre en œuvre afin de renforcer la protection du personnel ou l'arrêt de la préparation en cas d'exposition non maîtrisée	
	- Existence d'une surveillance médicale adaptée et régulière	
	- Existence d'un suivi des accidents du travail par la médecine du travail	
	- Existence d'un suivi des pathologies professionnelles par la médecine du travail	

- Existence d'un kit "bris de flacon" et d'une trousse d'urgence établis après avis du médecin du travail (comprenant matériel et procédure) présents dans chaque service de soins recevant des cytotoxiques

- La procédure prévoit le renouvellement sans délais d'un kit utilisé (en heures ouvrées comme en astreintes)

Prestataires

- Toutes les personnes extérieures amenées à entrer dans la ZAC sont informées des

procédures inhérentes à la ZAC

- Le pharmacien responsable est associé au choix des prestataires et à la rédaction du cahier des charges pour ces derniers

Items
Locaux et Matériels
Maîtrise des Risques
- Existence d'un document attestant d'une analyse de risque préalable à la construction de l'URC (prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et celle de l'environnement)
- Existence d'une restriction d'accès aux zones de préparation et de contrôle (seules les personnes autorisées par le pharmacien responsable peuvent pénétrer dans ces zones)
- Les locaux ou zones dans lesquels des substances CMR sont manipulées sont identifiés par une signalisation appropriée (pictogrammes a minima)
- Les préparations contenant des substances chimiques pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement sont effectuées dans des locaux dédiés
* les préparations non stériles sont réalisées dans un local différent de celui des préparations stériles si possible, ou dans une zone dédiée garantissant un niveau de confinement adapté si le local est commun
* les préparations des MTI ou MTI-PP à partir d'agents biologiques classés dans le groupe 1 sont réalisées dans un local différent de celui des préparations stériles si possible, ou dans une zone dédiée si le local est commun

* les préparations des MTI ou MTI-PP à partir d'agents biologiques classés dans le groupe 2 sont réalisées dans un local différent de celui des préparations stériles si possible, ou dans une zone dédiée si le local est commun après analyse de risque
* les préparations des MTI ou MTI-PP à partir d'agents biologiques classés dans les groupes supérieurs à 2 sont obligatoirement réalisées dans un local différent de celui des préparations stériles
- L'agencement des pièces permet un contact audio et/ou visuel entre les manipulateurs et les responsables afin de faciliter la mise en place rapide de mesures correctives en cas d'incident
- Existence d'un système approprié d'évacuation de l'eau et des fluides liquides contaminés afin de protéger l'environnement dans les locaux où sont manipulés des substances CMR
- Equipements (isolateur ou PSC) datant de moins de 10 ans ou procédure de renouvellement en cours en cas d'équipement datant de plus de 10 ans (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Tout équipement défectueux est identifié comme tel afin d'empêcher son utilisation, en attendant d'être remplacé ou retiré de la ZAC
Existence d'une procédure institutionnelle prévoyant la lutte contre les nuisibles (insectes, animaux)
Locaux
Présence de plusieurs pièces et/ou zones distinctes identifiées, fermées par des portes et de taille minimale adaptée et cohérente à l'activité de l'URC (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)

Surface totale : 100 m ² (≤ 40 000 préparations/an) ou 300 m ² (> 40 000 préparations/an)
Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)
- Zone identifiée
Zone de préparation
- Surface : 15 m ² par Poste de Sécurité Cytotoxique (PSC) et 25 m ² par isolateur double poste
- Zone identifiée
Zone de contrôle
- Surface : * Dans la ZAC : 12 à 15 m ² (≤ 40 000 préparations/an) ou 20 à 30 m ² (> 40 000 préparations/an) * Hors ZAC : 20 m ² (≤ 40 000 préparations/an) ou 20 à 30 m ² (> 40 000 préparations/an)
- Zone identifiée
Sas du personnel (avant l'entrée dans la zone de préparation)
- Surface : 5 m ² (≤ 40 000 préparations/an) ou 20 m ² (> 40 000 préparations/an)
- Zone identifiée
Zone(s) de stockage (hors ZAC)
- Surface : 20 m ² (≤ 40 000 préparations/an) à 30 m ² (> 40 000 préparations/an)
- Zone(s) identifiée(s)
Zone de supervision et surface administrative
- Surface : * Dans la ZAC : 40 à 60 % de la ZAC Préparation, avec un minimum de 15 m ² (≤ 40 000 préparations/an) ou de 50 m ² (> 40 000 préparations/an) * Hors ZAC : 12 m ² minimum
- Zone identifiée
Sas de réception / décontamination / décartonnage des produits (hors stockage, avant l'entrée dans la zone de préparation)

- Surface : 10 à 40 m2 selon l'activité	* Remontées en plinthes affleurantes pour éviter l'accumulation de poussières	- Le rapport d'analyse annuel est conforme aux BPP, à savoir que le nombre maximal autorisé de particules par m3 (de taille égale ou supérieur à) des différentes classes est :
- Zone identifiée	* Hauteur des plafonds limitée pour un accès facile (avec un escabot ou à l'aide d'un balai)	* Au repos :
Sas de transfert	* Faux plafonds scellés (pas de contamination par l'espace supérieur) et étanches (maintien du gradient de pression)	Classe A : 3520 (0,5 µm) et 20 (5 µm)
- Surface : 3 m2	* Toutes les parties de la pièce (hors plafonds) sont accessibles avec un balai	Classe B : 3520 (0,5 µm) et 29 (5 µm)
- Zone identifiée	* Pas d'éviers ni de canalisations dans les zones de classe A et B. En zone de classe C et D, les canalisations et gaines ne créent pas de recoins et tous les orifices sont scellés	Classe C : 352 000 (0,5 µm) et 2900 (5 µm)
Locaux supplémentaires pour la libération et la délivrance des poches		Classe D : 3 520 000 (0,5 µm) et 29 000 (5µm)
- Surface : 20 m2 (> 40 000 préparations/an)		* En activité :
- Zone identifiée		Classe A : 3520 (0,5 µm) et 20 (5 µm)
Locaux supplémentaires pour la sous-traitance (le cas échéant)		Classe B : 352 000 (0,5 µm) et 2900 (5 µm)
- Surface : 20 m2 (> 40 000 préparations/an)		Classe C : 3 520 000 (0,5 µm) et 29 000 (5µm)
- Zone identifiée		Classe D : Non défini
Zones annexes identifiées :	Zone de stockage	- L'entrée et la sortie de la ZAC se fait par des sas
- Vestiaires du personnel (avant l'entrée dans l'URC)	- Les zones de stockage (et de décartonnage) doivent permettre un confinement pour protéger personnel et environnement si besoin (elles pourront par exemple être placées en gradient de pression négatif par rapport aux pièces adjacentes)	- Existence d'un document précisant que les différentes portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps afin de participer au maintien du gradient de pression
- Local ménage / Zone de lavage	- Le respect des conditions de stockage est	- Existence d'un système de blocage des portes alterné mécanique ou électronique
- Local de stockage des déchets (avant destruction)	* contrôlé	- Existence d'une temporisation programmée pour permettre un rétablissement du gradient de pression dans le sas après ouverture d'une porte
- Sanitaires	* documenté	- Présence de sas (les passe-plats étant considérés comme des sas)
- Salle de repos	- Les MPUP et les DM sont rangés d'une manière logique (ordre alphabétique par exemple)	* entre une zone propre et une zone non classée
Organisation générale logique et adaptée à l'activité de l'URC	- Existence d'une séparation physique entre les différents produits pour prévenir le risque de contaminations croisées et les confusions	* entre deux zones classées de risque différent
- Le principe de "marche en avant" est privilégié (éviter tout croisement des flux de personnes, de produits et de matériels pour prévenir les contaminations)	- Les MPUP et les DM peuvent être stockés dans la zone de préparation, à condition que le stock soit bien identifié dans une zone dédiée, limité, qu'il n'entrave pas les opérations de préparation et de nettoyage et qu'il n'augmente pas le risque de bris de flacon	- Le sas du personnel est distinct du vestiaire du personnel
- Zones propres	- Existence d'une zone dédiée et identifiée pour le stockage des MPUP, DM ou préparations terminées en quarantaine, refusés, retournés ou rappelés	- Le changement tenue de ville / tenue de travail se fait dans le vestiaire du personnel
- Zones rangées		- L'habillage avec la tenue appropriée à la classe cible de la pièce de la ZAC dans laquelle le personnel rentre se fait dans le sas du personnel
- Zones éclairables		- L'habillage avec la tenue appropriée à la classe cible de la pièce de la ZAC dans laquelle le personnel rentre se fait dans le sas du personnel
- Les sanitaires ne communiquent pas directement avec la zone de préparation		- Les vêtements personnels ne sont pas amenés dans les sas personnel de la ZAC
- Les zones annexes (notamment les zones techniques avec les CTA) sont facilement accessibles et ne nécessitent pas le passage par les zones classées		- Existence d'indicateurs de différentiel de pression dans les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression
- Les sols / murs / plafonds / autres surfaces de la ZAC sont conçus pour permettre un nettoyage voire une désinfection facile	ZAC	
* Surfaces (murs, sols, plafonds) planes et lisses	- La ZAC utilisée pour préparer des médicaments stériles est composée de plusieurs classes (A, B, C et/ou D)	
* Les plans de travail sont lisses, imperméables, sans fissures		
* Pas de carrelage (difficulté de nettoyage des joints)		

- Maintien d'une pression positive dans la pièce de préparation par rapport aux sas et aux autres pièces attenantes (sauf exception en cas de manipulation de produits à risque pour le personnel et l'environnement, comme les produits pulvérulents)
- Maintien d'un différentiel minimum de pression
* ≥ 10 Pa entre la zone de préparation et les sas
* ≥ 15 Pa entre une zone classée et une zone non classée
- Maintien de la température ambiante dans la zone de préparation entre 18 et 23 °C (< 25°C)
- Maintien du taux d'humidité relative dans la zone de préparation entre 30 et 60 % (idéalement)
- Maintien du taux de brassage de l'air dans la zone de préparation
* entre 300 et 600 vol/h en classe A et B
* entre 30 et 40 vol/h en classe C
* entre 15 et 30 vol/h en classe D
- Documentation du schéma aéroulque de la zone de préparation et des zones contrôlées attenantes
- Maintien d'un air filtré en toutes circonstances
- Système de traitement de l'air muni de filtres appropriés type HEPA
- Bouches de soufflage et de reprise d'air positionnées de façon adaptée
- Le système de traitement de l'air permet le rejet de la totalité des effluents gazeux produits dans la ZAC à l'extérieur du bâtiment et à distance de la présence humaine
- Existence d'un système d'alarme détectant et enregistrant toute déficience dans l'alimentation en air filtré
Equipements
Présence de plusieurs équipements adaptés à l'activité de l'URC

- Au minimum 2 Centrale de Traitement d'Air (CTA) indépendantes pour garantir la continuité des préparations en cas de panne de l'une des deux (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Un système de traitement de l'eau
- Des équipements de préparation
* Au minimum un isolateur ou au minimum un Poste de Sécurité Cytotoxique (PSC) = hotte à flux laminaire
* Pas plus de 2 PSC dans une pièce si les conditions aéroulques ne le permettent pas (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Un stérilisateur nominatif avec un agent stérilisant autorisé (acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène) en cas d'utilisation d'un isolateur
- Des équipements de conservation des MPUP et des préparations terminées
* Enceintes réfrigérées
* Congélateurs
- Un système de contrôle des températures
- Un système de contrôle des pressions (pour la ZAC)
- Un système de contrôle de l'hygrométrie
- Un système de communication verbale fonctionnel (téléphone et/ou interphone) entre les différentes zones
Organisation générale logique et adaptée à l'activité de l'URC
- La préparation des différents types de produits (cytotoxiques / AC / MTI / EC) peut se dérouler de manière séparée (équipements de préparation distincts dans la mesure du possible ou préparation par "campagnes")
- En cas de préparation par "campagnes" = regroupement des préparations par type (cytotoxiques, AC, MTI, EC), la procédure prévoit un nettoyage / une décontamination des zones de préparation et/ou des équipements

- L'équipement métrologique / audiovisuel / informatique est autorisé dans la ZAC, sous réserve qu'il soit constitué de matériaux limitant l'émission de particules et qu'il présente une surface lisse, non poreuse, nettoyable, résistante aux produits de nettoyage voire de stérilisation
- Tous les câbles nécessaires au fonctionnement des appareils électriques sont couverts pour faciliter le nettoyage
Caractéristiques d'un PSC pour préparations stériles de cytotoxiques
- Avec un procédé de préparation aseptique, la zone de préparation est de classe A
- Avec un procédé de préparation aseptique, l'environnement immédiat est de classe B (en système ouvert) ou C (en système clos)
- Les documents techniques du PSC sont conformes aux BPP, à savoir que l'écoulement de l'air se fait
* dans un seul axe (horizontal ou vertical)
* dans une seule direction
* sur toute la surface du PSC
- Les documents techniques du PSC sont conformes aux BPP, à savoir qu'une alimentation en air filtré est maintenue en toutes circonstances
- Existence d'un affichage des vitesses ou des taux de performance en continu (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Existence d'un système d'alarme en cas de dysfonctionnement du système de traitement d'air du PSC
- Existence d'alarmes sonore et/ou visuelle en cas de perturbation du flux d'air (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Maintien d'une pression positive en toutes circonstances pendant l'activité de préparation
- Existence d'une procédure décrivant précisément l'utilisation d'un PSC, dont les entrées et sorties de MPUP, solvant et matériel afin de minimiser au maximum le risque de contaminations microbiologiques

	* changés régulièrement (selon la fréquence recommandée par le fabricant en fonction de l'activité)	- Qualification de l'ensemble des équipements de la ZAC selon les normes ISO14644-2 et ISO14644-3
Caractéristiques d'un isolateur pour préparations stériles de cytotoxiques	- Existence d'une procédure décrivant précisément l'utilisation d'un isolateur, dont les entrées et sorties de MPUP, solvant, matériel, préparations terminées et déchets afin de minimiser au maximum le risque de contamination microbiologique, et notamment	- Le certificat de qualification est conservé pendant toute la durée de vie de l'équipement
- Avec un procédé de préparation aseptique, la zone de préparation est de classe A, que l'isolateur soit en surpression ou en dépression	- Existence d'une procédure précisant que tout matériel, MPUP, poche de solvant, papier, stylo, ... entrant dans l'isolateur subit au préalable une stérilisation de contact	- La procédure de qualification prévoit une qualification d'installation, une qualification opérationnelle, une qualification de performance (précédées d'une qualification de conception à chaque acquisition d'un équipement)
- Avec un procédé de préparation aseptique, l'environnement immédiat est de classe C (pour un isolateur en dépression) ou D (pour un isolateur en surpression)	Système informatique adapté	- Requalification prévue dans la procédure en cas de modification des équipements, du matériel, d'une procédure de fonctionnement
- Les documents techniques de l'isolateur sont conformes aux BPP, à savoir que le système de ventilation est	- Le système informatique et les logiciels permettent la priorisation des demandes selon leur urgence si besoin est	- Fréquence minimale de requalification des équipements de la ZAC
* autonome	- Le système informatique et les logiciels garantissent le secret médical	* Vérification de la propreté particulière : 1x/an
* muni en amont et en aval de filtres HEPA	- Le système informatique et les logiciels permettent la sauvegarde et l'archivage des données selon la législation en vigueur (loi RGD)	* Vérification de la propreté microbiologique : 1x/an
* capable de placer l'isolateur en surpression ou en dépression selon les besoins de l'URC avec le différentiel de pression correspondant aux recommandations du fabricant	- Le système informatique et les logiciels s'intègrent dans le système d'assurance qualité de l'établissement	* Vérification de la conformité des isolateur(s)
- Les documents techniques de l'isolateur garantissent l'intégrité du fonctionnement de l'équipement après la réalisation d'une stérilisation par contact de l'intérieur de l'isolateur	- Le système informatique et les logiciels s'intègrent dans le système de sécurité informatique	-> Test d'étanchéité (selon la norme ISO 14 644-7) réalisé au minimum 1x/an et après chaque maintenance
- Le procédé de stérilisation de contact est validé	Ventilation	-> Intégrité / Vitesse / Débit des filtres HEPA : 1x/an
* en utilisant une charge représentative de l'activité habituelle de l'URC	- L'air des enceintes des isolateurs ou des PSC est extrait à l'extérieur de la ZAC et du bâtiment via des filtres charbon (épuration des vapeurs)	* Vérification de la conformité des stérilisateur(s)
* à l'aide d'indicateurs biologiques (cf chapitre 5.1.2 de la Pharmacopée Européenne)	- L'air entrant dans les isolateurs ou les PSC est filtré par des filtres HEPA (filtration mécanique des particules solides)	-> Contrôle microbiologique de stérilisation de contact lié à la charge de l'isolateur : minimum 1x/an et après chaque changement d'équipement et/ou de procédure
* en vaporisant un agent stérilisant dans l'isolateur et ses annexes	Qualification / Maintenance / Réparation des équipements	-> Essai du générateur d'agent stérilisant : minimum 1x/an et après chaque maintenance
- Le procédé de stérilisation de contact est documenté	Existence de programmes de qualification par un prestataire externe, permettant de garantir une maîtrise des contaminations chimiques, particulières et microbiologiques des locaux et de chaque équipement	* Vérification de la conformité des PSC(s)
- L'étanchéité de l'isolateur (constitué d'une paroi souple ou rigide) est régulièrement vérifiée et certifiée	- Qualification initiale obligatoire et documentée de tous les équipements avant utilisation	-> Intégrité / Vitesse / Débit des filtres HEPA : 1x/an
- Les gants de manipulation de l'isolateur sont		-> Laminarité du flux : 1x/an
* certifiés étanches		-> Absence de fuites hors du poste de travail : 1x/an
		* Vérification de la conformité des CTA
		-> Intégrité des filtres : 1 fois/an
		-> Taux de brassage horaire : 1 fois/an
		-> Taux de renouvellement de l'air neuf : 1 fois/an
		-> Vitesse de l'air + débit + différentiel de pression entre toutes les salles de la ZAC : 1

fois/an
* Vérification de l'état fonctionnel
-> des portes des SAS (notamment le mécanisme de blocage) : 1x/an
-> des alarmes : 1 fois/an
- La procédure relative au procédé de préparation aseptique (le cas échéant) précise les modalités de vérification du procédé : réalisation d'un test de répartition aseptique avant la 1ère utilisation d'un équipement et à chaque changement d'équipement et/ou de mode opératoire
Existence de contrats de maintenance préventive annuelle (au minimum) ou semestrielle (idéalement) et curative pour chaque équipement (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
Existence d'un cahier de suivi pour chaque équipement
Déroulement des opérations de qualification / entretien / maintenance / réparation cohérent avec l'activité de l'URC
- Existence d'un calendrier périodique établi par le pharmacien responsable pour ces différentes opérations
- La procédure prévoit l'information du pharmacien responsable pour toute intervention de personnel étranger au service (notamment pour l'entretien ou la maintenance des locaux et des équipements)
- La procédure prévoit l'enregistrement de toutes les interventions du personnel étranger à l'URC

Items
Préparation
Principes généraux
Organisation

- Existence d'un rapport écrit concernant le déroulement et le résultat de ces opérations remis au pharmacien responsable après chaque intervention (pour contrôle et validation) et archivé dans la documentation de l'équipement
- Des procédures organisent les opérations de qualification, d'entretien, de maintenance et de réparation afin de ne pas remettre en cause la sécurité du personnel, la qualité des produits stockés, la qualité des préparations, le fonctionnement de la ZAC et donc l'activité de l'URC
Nettoyage / Désinfection des locaux
Mesures générales
Existence d'une procédure pour l'entretien des locaux (lavage, nettoyage)
Mesures particulières de nettoyage approfondi pour la ZAC
- Existence d'une procédure spécifique au nettoyage approfondi de la ZAC (hors zones de classe A), n'altérant pas la qualité des dispositifs de filtration de l'air
- Existence d'une validation documentée du choix de la solution désinfectante et de son système de diffusion ou de dispersion utilisée pour diminuer la contamination microbienne
- Fréquences de nettoyage /désinfection des surfaces (hors zone de classe A) précisées dans la procédure
* Plans de travail : nettoyage quotidien
* Surfaces fréquemment touchées (poignées de porte et interrupteurs notamment) : nettoyage quotidien
* Sols : nettoyage quotidien
* Murs : nettoyage trimestriel

- Personnel en charge des préparations sous le contrôle du pharmacien responsable de l'URC (ou d'un pharmacien nommé par le pharmacien responsable en cas d'absence)
--

* Plafonds : nettoyage trimestriel
* Surface externe des équipements : nettoyage mensuel
* Accessoires (étagères et placards notamment) : nettoyage mensuel
- Existence d'une procédure spécifique au nettoyage des zones de classe A
- Fréquences de nettoyage / désinfection des surfaces en zone de classe A précisées dans la procédure
* Surfaces internes de l'enceinte (plan de travail et parois)
-> Nettoyage en début de chaque séance de préparation
-> Nettoyage immédiat en cas de souillure avérée ou suspectée du plan de travail ou des parois
-> Nettoyage à la fin de chaque séance de préparation
* Bac de rétention sous le plan de travail pour les PSC
-> Nettoyage hebdomadaire
-> Nettoyage immédiat en cas de renversement liquide
- Utilisation d'une solution détergente pour nettoyer
- Utilisation d'une solution désinfectante pour désinfecter
- Les zones de classe A sont nettoyées par le personnel en charge des opérations de préparation
- Technique de nettoyage des zones de classe A mentionnée dans la procédure : toujours nettoyer dans un sens (exemple : de gauche à droite) sans revenir sur la partie déjà nettoyée, et de la partie la plus propre à la partie la plus sale (généralement : du fond vers l'avant = zone de préparation)
- En cas de souillure d'une surface ou d'un équipement, la procédure astreint à un nettoyage immédiat
- Existence d'un suivi documenté de ce nettoyage / désinfection

- Présence systématique d'un pharmacien thésé pendant les heures ouvrables pour toute opération de préparation ou de dispensation (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Préparations réalisées par du personnel qualifié au sens du CSP, c'est-à-dire des

préparateurs en pharmacie ou des pharmaciens	* nettoyage du plan de travail	- Les récipients ou matériels utilisés sont également identifiés ou identifiables de manière univoque tout au long de la préparation
Stockage des MPUP et des DM	* changement du champs	- Seules les préparations de médicaments anticancéreux sont autorisées dans les locaux de l'URC
- Existence de zones de stockage contrôlées conformes aux conditions de stockage fixées par le fabricant pour chaque produit	* changement des gants	Réalisation de la préparation conforme aux BPP
* Zone(s) à TA	* changement du matériel souillé	- La procédure générale sur les préparations de l'URC précise les principes suivants
* Enceinte(s) réfrigérée(s)	- La durée consécutive de manipulation est définie dans une procédure, avec un maximum de 2h par préparateur (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)	* une seule préparation à la fois sur une même zone de travail
* Congélateur(s) à -20 °C et à -80°C le cas échéant	- Isolateurs et PSC en dépression en cas de manipulation de produits pulvérulents	* un seul et même manipulateur pour une préparation
* Lieux secs (à l'abri de l'humidité)	- Pose et purge de tubulures avec des produits non cytotoxiques pour éviter la contamination du personnel lors de la mise en place de la perfusion	* pas d'interruption de tâche au cours d'une même préparation
* Lieux propres (absence de poussière)	- Gestion des déchets et protection de l'environnement	* le respect systématique du mode opératoire de la préparation
- Le matériel à usage unique stérile est conservé de façon à ne pas remettre en cause sa stérilité	* Tous les déchets contaminés par une substance CMR sont disposés dans des récipients spéciaux et étanches réservés à cet effet	* le mode opératoire visible pour le manipulateur pendant toute la durée de la préparation afin qu'il soit scrupuleusement appliqué
- Stockage organisé et ordonné (ordre alphabétique, bac de rangement, etc)	* Tous les containers contenant des déchets CMR sont identifiés par une étiquette mentionnant la présence de produits CMR	* la présence systématique et obligatoire d'un double contrôle (a minima visuel) ou d'un enregistrement
- Rotation des stocks respectée ("First in, first out")	* Les déchets cytotoxiques concentrés (médicaments avant préparation, reste de médicaments préparés, médicaments périmés) et les préparations diluées (non administrées ou partiellement administrées) rejoignent la filière d'incinération à 1200 °C	* une trace manuscrite ou informatique des double contrôles (a minima visuels) et des enregistrements
* Les produits venant d'être réceptionnés sont placés à l'arrière de la zone de stockage prévue	* Les déchets souillés par des résidus de médicaments cytotoxiques (DM utilisés pour la préparation et l'administration, poches et tubulures vides, compresses, ...) peuvent rejoindre la filière d'incinération autour de 850 °C	* pas d'opération de maintenance en cours de préparation
* Les produits choisis pour la préparation sont ceux placés à l'avant de la zone de stockage prévue	* La durée de stockage des déchets est limitée dans le temps	- La procédure générale sur les préparations de l'URC précise les tâches préliminaires à effectuer avant de débiter une préparation
- Seuls les produits situés dans la zone de stockage des produits réceptionnés sont utilisés pour la préparation	* Les eaux et effluents en provenance des locaux de préparation sont éliminés dans une filière spécifique ou traités	* respect du vide de chaîne
- Seuls les produits stockés informatiquement peuvent être utilisés pour lancer une préparation	- Tous les éléments (MPUP, préparations terminées ou non) sont clairement identifiés ou identifiables tout au long de la préparation	* vérification de la propreté de la zone de travail
Prévention des risques adaptée à une URC		* vérification de la conformité des contrôles de l'environnement avant manipulation
- Le nombre de personnes présentes dans la ZAC est limité au strict minimum		-> pressions de la ZAC
- Les flux de personnes et les mouvements sont méthodiques et limités au strict minimum		-> température
- Tout le matériel et les MPUP sont décartonnés au préalable puis introduits dans la ZAC par un sas de transfert		-> hygrométrie
- Utilisation d'un champs protecteur pendant les opérations de préparation		* vérification de la présence d'un dispositif de récupération des déchets identifié et prêt à l'utilisation
- Utilisation de compresses ou de lingettes par le manipulateur pour éviter la dispersion de gouttes de MPUP ou de solvant en-dehors des contenants utilisés (ex : seringues)		-> pour les déchets concentrés
- En cas de contamination de l'environnement de préparation		

-> pour les déchets dilués et le matériel utilisé en contact avec un cytotoxique	- Préparation réalisée d'une manière continue, sans conservation de préparations intermédiaires, sauf justification technique (auquel cas la préparation intermédiaire est clairement identifiée)	- Les étapes suivant celle de filtration stérilisante sont obligatoirement réalisées dans un environnement aseptique de classe A
* vérification de la présence de l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation	- Gestion des reliquats	- Utilisation de filtre à usage unique
- La procédure générale sur les préparations de l'URC précise les éléments à vérifier systématiquement sur les MPUP et le matériel par le préparateur pendant la préparations	* Les reliquats stables sont conservés selon leurs conditions de conservation et identifiés	- Utilisation de filtre à pores de diamètre nominal inférieur ou égal à 0,22 µm (ou possédant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes)
* Dénomination (DCI ou non commercial)	* Les reliquats non stables sont jetés dans la poubelle des déchets concentrés à la fin de la préparation	- Détention et archivage des certificats de conformité de chaque lot de filtre des fournisseurs
* Dosage	* existence d'un document de suivi des reliquats (papier ou informatique)	- Existence d'un document attestant la compatibilité physico-chimique de chaque molécule à filtrer (document officiel du laboratoire commercialisant la substance active, publication, ...)
* Forme pharmaceutique	- L'étiquetage est réalisé dès la fin de la préparation (juste après la mise en place du bouchon sur la poche) afin d'éviter tout mélange de préparation	- Mise en place d'une pré-filtration sur un filtre antibactérien dans les cas où il est impossible de limiter la contamination microbienne initiale de la substance active
* Lot	Procédé de préparation de médicaments stériles	- Existence d'une procédure sur la gestion des anomalies au cours du processus de filtration
* Péremption	Stérilisation terminale (méthode de choix selon la Pharmacopée)	- Intégrité des filtres à vérifier régulièrement
* Qualités organoleptiques	- Stérilisation par la chaleur humide avec un autoclave dédié (méthode de choix, sauf justification)	Préparation aseptique (méthode de choix en cas d'utilisation de spécialité pharmaceutique stérile comme MPUP)
-> Limpidité en cas de solution	- Existence d'un document attestant la possibilité de stérilisation pour chaque MPUP (document officiel du laboratoire commercialisant la substance active, publication, ...)	- Il existe une validation du procédé de préparation aseptique
-> Absence de particule ou de précipité visible en cas de solution	- Enregistrement systématique des paramètres de chaque cycle de stérilisation	* documentée
-> Absence de changement de coloration	- Le conditionnement final de la préparation répond aux exigences de la Pharmacopée pour les produits stériles	* comprenant un test de remplissage aseptique (simulation qui reprend toutes les étapes du procédé) à l'aide de milieux de culture, effectué par un préparateur déjà formé
-> Absence de déphasage en cas d'émulsion	Filtration stérilisante	- Utilisation de matériels de préparation stériles
-> Etat physique des poudres	- Technique privilégiée seulement pour les substances actives ne pouvant faire l'objet d'une stérilisation terminale	* Matériel à usage unique stérile
* Intégrité des emballages pour les produits stériles	- Le reste du matériel utilisé pour la préparation subit une stérilisation appropriée	* Passage dans un stérilisateur préalable à la préparation
* Date de péremption de la stérilité des emballages	- La filtration est effectuée aussi près que possible du point de remplissage	* Préparation au sein d'une ZAC
* Reliquats (le cas échéant) : dénomination, dosage, forme pharmaceutique, lot, péremption		- Préparation aseptique selon un procédé de transfert en système clos (méthode de choix)
- Respect par le manipulateur		* Le transfert du produit stérile est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvement permettant l'absence de contact avec l'environnement
* de la procédure d'habillage pour rentrer dans la ZAC		
* des procédures d'hygiène pour rentrer dans la ZAC		
* des procédures de protection et de sécurité dans la ZAC		
- Prélèvement et manipulation des MPUP		
* prélèvement et injection des volumes de MPUP ou de solvants réalisés dans des conditions stériles		
* prélèvement et injection des volumes de MPUP ou de solvants n'entraînant pas la contamination de l'environnement		
* délai entre prélèvement et injection le plus court possible, afin de limiter le risque de contamination		

-> Aiguille stérile ou spike ou microspike
-> Seringue
-> Tubulure stérile
-> Autre dispositif de transfert stérile
* Caractéristique du contenant initial des MPUP
-> Contenant initial avec bouchon en élastomère percutable à plusieurs reprises et/ou équipé de dispositifs de transfert (à privilégier)
-> Ampoule possible mais avec prélèvement dans un environnement de classe A
* Utilisation possible de reliquats stériles et apyrogènes
-> Reliquats de MPUP stériles et reconstitués de manière stérile
-> Stabilité dans le temps documentée (durée précisée)
-> Conditions de conservation garanties et documentées (température, lumière, hygrométrie, mouvement)
* Préparation terminée = solutions ou systèmes dispersés stériles issus d'une ou plusieurs opérations (dissolution, dilution, transfert) réalisées en système clos et conditionnés dans un contenant stérile et adapté à l'administration sans opération de transfert supplémentaire

- Préparation aseptique selon un procédé en système ouvert (procédé associé à une filtration stérilisante si cela est possible, avec filtre stérilisant à 0,22 µm)
Livraison des préparations
- Les préparations sont emballées dans un contenant étanche et assez solide, permettant d'exclure toute dissémination ou contamination du contenu lors du stockage ou du transport
- Les préparations qui nécessitent une protection de la lumière sont emballées, stockées et transportées dans un contenant les protégeant des rayons UV
- Les conditions de stockage et de transport des préparations terminées sont contrôlées (température, hygrométrie)
Réattribution des préparations terminées
- Existence d'une procédure encadrant la réattribution d'une préparation terminée pour un patient à un autre patient
- La procédure exclue du circuit de réattribution toute préparation dont les conditions de conservation sont incertaines entre le départ et le retour à l'URC

- La procédure mentionne une vérification de l'intégrité de l'emballage et de la poche de préparation avant toute réattribution
- La procédure pose les principes de la réattribution
* la réattribution d'une préparation terminée s'appuie systématiquement sur une nouvelle prescription
* la réattribution est documentée à la fois dans le dossier de lot de la préparation initiale et à la fois dans celui de la nouvelle préparation
* un ré étiquetage est effectué
* les écritures réglementaires (ex : ordonnancier de dispensation) sont modifiées pour correspondre à la nouvelle préparation
- La procédure prévoit des nouveaux contrôles pendant la manipulation en cas de modification de dose
- La procédure prévoit une nouvelle libération pharmaceutique

Items
Contrôles de la qualité pharmaceutique
Organisation des contrôles
- La documentation spécifique aux contrôles comprend
* les procédures d'échantillonnage
* les procédures de contrôle (précisant méthode, matériel et spécifications)
* les enregistrements
* les rapports ou certificats d'analyse avec les résultats
* les rapports ou certificats de validation des méthodes de contrôle

* les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage, la qualification et la maintenance des équipements de contrôle
* les enregistrements des contrôles de l'environnement
- Dans la mesure du possible, les procédures de contrôle prévoient une activité de contrôle indépendante de l'activité de préparation
- Personnel qualifié
* documentation de la formation initiale aux contrôles
* documentation de la formation continue aux contrôles
* documentation des réévaluations périodiques
- Les procédures de contrôle précisent les produits concernés par les contrôles pour chaque préparation (MPUP, Solvant, Préparation intermédiaire,

Préparation terminée)
- La procédure précise que les contrôles sont réalisés par une personne différente de celle réalisant la préparation (sauf exceptions justifiées et documentées)
- Les procédures de contrôles précisent que les équipements utilisés sont
* qualifiés initialement
* requalifiés périodiquement
* entretenus régulièrement
- Pour chaque équipement de contrôle, on dispose d'un dossier comprenant
* une notice d'utilisation (instructions techniques)

* des procédures de qualification et/ou de maintenance préventive et/ou curative à effectuer en interne
* le contrat de qualification et/ou de maintenance préventive et/ou curative à effectuer par un prestataire externe
* les résultats (certificats) des différentes opérations de qualification ou de maintenance
* une carte de contrôle (lorsque l'appareil s'y prête) sur laquelle sont reportés les paramètres des contrôles critiques afin d'identifier rapidement les dérives instrumentales
Référentiels
- Les procédures des contrôles effectués au sein de l'URC s'appuient sur l'un des référentiels suivants (exceptés les contrôles visuels effectués pendant la préparation et les contrôles de l'environnement)
* Pharmacopée Européenne (référentiel officiel)
* Pharmacopée Française, dont le Formulaire National (référentiel officiel)
* Pharmacopées des autres états membres de l'UE
* Pharmacopées d'états hors UE
* Méthodes des fabricants et/ou des fournisseurs
* Méthodes décrites dans la littérature scientifique
* Méthodes développées en interne par l'établissement
- Existence d'une documentation attestant la validation des méthodes analytiques au sein de l'établissement avant mise en œuvre
- La validation des méthodes des référentiel non officiels suit un référentiel de validation de méthode d'analyse (ex : ICH)
- Les résultats d'analyses fournies par le fournisseur extérieur sont conformes aux normes NF ISO 14644 et NF ISO 14698 pour les contrôles de l'environnement
Contrôles analytiques
- En cas de contrôle analytique quantitatif, l'écart limite acceptable est de + ou - 10 % de la quantité théorique

- Mise en place d'alerte pour prévenir les dérives des méthodes analytiques
- Étalons pour contrôles analytiques
* Utilisation des étalons de référence requis si ils sont disponibles (avec certificat d'origine archivé)
* Utilisation d'étalons secondaires adaptés si les étalons de référence sont indisponibles (avec certificat de qualification archivé)
- Réactifs et solutions titrées pour contrôles analytiques
* Existence d'une procédure régissant préparation, étiquetage, conservation et péremption
* Le préparateur de ces solutions est identifié
- Existence d'un essai de stérilité
Contrôle des produits à la réception
- Existence d'une procédure précisant les contrôles à effectuer à la réception des MPUP et des DM et l'obligation de refus si les produits sont non conformes
* vérification de la concordance des produits réceptionnés par rapport à la commande
* vérification de l'intégrité physique du conditionnement primaire (notamment pour s'assurer du maintien de la stérilité pour le matériel stérile à usage unique)
* vérification de l'intégrité du système d'inviolabilité
* vérification de la présence de la péremption sur le conditionnement primaire et la validité de cette date
* vérification du respect des conditions de conservation des MPUP pendant le transport
- La procédure précise qu'un certificat d'analyse doit être détenu pour chaque lot de MPUP réceptionné (excepté pour les spécialités pharmaceutiques et solvants commercialisés)
* certificat signé par le fournisseur
* certificat mentionnant les nom et adresse du fabricant d'origine
* certificat mentionnant le référentiel des contrôles effectués

* certificat à demander expressément au fournisseur en cas d'absence lors de la réception initiale du lot
* vérification de la présence du marquage CE pour les DM
- En cas de refus de la réception, la procédure prévoit un renvoi au fournisseur dans les plus brefs délais ou une destruction après autorisation du fournisseur, avec génération d'un certificat de destruction
- Existence d'une procédure précisant les contrôles à effectuer à la réception de préparations sous-traitées à un autre établissement
Surveillance des contaminations microbiologiques et chimiques
Documentation
- Une procédure définit les seuils d'alerte de contamination
* particulière
* microbiologique (seuils prenant en compte la nature du germe détecté et son potentiel de dissémination)
- Une procédure prévoit des actions correctives en cas de dépassement des seuils d'alerte
Suivi des contaminations chimiques de surface établi dans une procédure, permettant de valider la méthode de préparation (en s'appuyant sur les recommandations de la SFPO)
- Suivi au minimum annuel par des prélèvements
* sur les mêmes points (dans les locaux, les équipements de préparation et de contrôle)
* sur les mêmes molécules témoins
Suivi des contaminations microbiologiques établi dans une procédure
- Environnement de classe A
* Prélèvement d'air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail : quotidien pendant la session de travail
* Prélèvement par empreinte sur le gant manipulateur au contact du produit : quotidien en fin de session de travail
* Plan de prélèvements (plusieurs points précis définis dans la procédure) par contact à l'intérieur de la zone de classe A :

hebdomadaire	recommandées	- La procédure prévoit un contrôle des isolateurs avant de débiter chaque session de production
* Plan de prélèvements d'air "actif" par aérobiocollecteur dans toutes les zones de classe A : mensuel	* ≤ 10 UFC/m ³ pour l'échantillon d'air	* Pression de l'enceinte par lecture directe
- Environnement immédiat à la classe A	* ≤ 5 UFC/4 heures pour les boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre	* Intégrité des gants par examen visuel
* Prélèvement d'air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail : à surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement	* ≤ 5 UFC/plaque pour les géloses de contact de 55 mm de diamètre	- La procédure prévoit un contrôle des PSC avant de débiter chaque session de production
* Plan de prélèvements (plusieurs points précis définis dans la procédure) par contact à l'intérieur de la zone voisine de la classe A : mensuel	* ≤ 5 UFC/gant pour les empreintes de gant	* Vitesse du flux par lecture directe
* Plan de prélèvements d'air "actif" par aérobiocollecteur dans toutes les zones voisines de la classe A	- Les limites de contamination microbiologique de la zone de classe C prévues dans les procédures sont celles recommandées	- La procédure prévoit des contrôles réguliers (répétés aussi souvent que nécessaire)
-> classe B : mensuel	* ≤ 100 UFC/m ³ pour l'échantillon d'air	Contrôle des préparations
-> classe C : trimestriel	* ≤ 50 UFC/4 heures pour les boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre	- La procédure de contrôle des préparations précise les différents contrôles à effectuer sur la préparation
-> classe D : semestriel	* ≤ 25 UFC/plaque pour les géloses de contact de 55 mm de diamètre	* Contrôle des aspects pharmaceutiques
- La procédure de suivi des contaminations microbiologiques prévoit une augmentation de la fréquence et du nombre de contrôles en cas de contamination avérées répétées	- Les limites de contamination microbiologique de la zone de classe D prévues dans les procédures sont celles recommandées	-> Technique de manipulation du préparateur
- La procédure prévoit des prélèvements microbiologiques supplémentaires après les opérations	* ≤ 200 UFC/m ³ pour l'échantillon d'air	-> Respect des règles d'asepsie
* de qualification	* ≤ 100 UFC/4 heures pour les boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre	-> Respect du protocole prévu
* de maintenance	* ≤ 50 UFC/plaque pour les géloses de contact de 55 mm de diamètre	* Contrôle des aspects physico-chimiques (couleur, précipité, dosages qualitatifs et quantitatifs)
* de nettoyage / désinfection	- La procédure prévoit un système afin que les méthodes de prélèvements utilisés en activité n'interfèrent avec la protection des zones	* Contrôle des aspects microbiologiques (prélèvements)
- Les limites de contamination microbiologique de la zone de classe A prévues dans les procédures sont celles recommandées	- La qualité des milieux de culture utilisés n'est pas modifiée par la stérilisation de contact (nécessité d'une preuve documentée)	* Contrôle des enregistrements
* < 1 UFC/m ³ pour l'échantillon d'air	Surveillance du fonctionnement de la ZAC	- La procédure de contrôle des préparations précise également les éléments critiques de la préparation à contrôler par double-contrôle par une tierce personne (a minima) ou intelligence artificielle ou enregistrements
* < 1 UFC/4 heures pour les boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre	- La procédure prévoit un contrôle de l'environnement avant de débiter chaque session de production (avec un relevé manuel ou électronique au minimum quotidien)	* Identité du patient (correspondance prescription / fiche de fabrication)
* < 1 UFC/plaque pour les géloses de contact de 55 mm de diamètre	* Différentiels de pression	* MPUP et Solvants
* < 1 UFC/gant pour les empreintes de gant	* Température ambiante	-> DCI ou nom commercial
- Les limites de contamination microbiologique de la zone de classe B prévues dans les procédures sont celles recommandées	* Températures des enceintes réfrigérées	> Forme pharmaceutique
	* Températures des congélateurs	-> Dosage ou concentration
	* Hygrométrie	-> Lot
		-> Péremption
		* Volumes
		-> à retirer
		-> à prélever
		-> à injecter
		* Matériel utilisé

* Étiquetage (correspondance avec la prescription)
Libération pharmaceutique
- Existence d'une procédure de libération pharmaceutique des préparations terminées prenant en compte
* le dossier de lot de la préparation
* les résultats des contrôles de l'environnement
-> température
-> pressions
-> hygrométrie
* les conditions du cycle de stérilisation (le cas échéant)
* les double-contrôles réalisés pendant la préparation
* la correspondance entre la prescription, la fiche de fabrication et l'étiquetage

* la conformité aux spécifications attendues de la préparation terminée
-> couleur / transparence
-> limpidité / précipité
* l'examen du conditionnement final (sachet hermétique, protection UV si besoin)
* la vérification de l'étiquetage
* le respect des procédures d'assurance qualité
-> personnel habilité
-> locaux et équipements adaptés
Péréemption et Stabilité
- Concernant la date de péréemption d'une préparation, elle est
* obligatoirement mentionnée sur la préparation terminée
* basée sur les données scientifiques de stabilité des mélanges

* déterminée à partir du moment du lancement informatique de la préparation ou de l'injection de la MPUP dans le solvant
- Existence d'une procédure prévoyant le contrôle des conditions de stockage jusqu'à administration des préparations
- Existence d'une documentation sur les interactions contenant-contenu
* Les matériaux utilisés comme contenant ont été choisis au préalable et n'interagissent pas avec le contenu des préparations
* Ces choix s'appuient sur les données de la littérature, sur les données des fournisseurs ou sur des études internes validées

Items
Sous-traitance
Cadre réglementaire défini
- Existence d'un contrat écrit entre le donneur d'ordre et le sous-traitant (que l'on sous-traite ou que l'on soit le sous-traitant) spécifiant
* les obligations
-> du donneur d'ordre
-> du sous-traitant
* les responsabilités
-> du donneur d'ordre
-> du sous-traitant
* les tâches dévolues
-> au donneur d'ordre
-> au sous-traitant
* les exigences
-> du donneur d'ordre
-> du sous-traitant
- Le contrat de sous-traitance respecte le CSP et les BPP
- Le contrat de sous-traitance peut-être temporaire en cas de panne des équipements
- Existence d'un contrat unique global (dans la mesure du possible) ou de contrats réunis

consultables ensembles
- Le contrat précise la possibilité d'inspection de l'activité de sous-traitance par les autorités compétentes
Activités du donneur d'ordre
- Existence d'une preuve documentée
* des autorisations nécessaires du sous-traitant à la réalisation de l'activité demandée, notamment la reconstitution des cytotoxiques pour les opérations de préparations
* des compétences nécessaires du sous-traitant à la réalisation de l'activité demandée
* de l'application des BPP par le sous-traitant
* de la présence d'un système d'assurance qualité au sein de l'URC du sous-traitant
- Existence d'une documentation du contrôle à réception par le donneur d'ordre des préparations sous-traitées, dont les éléments suivants
* concordance entre la prescription et la préparation
* conformité de l'étiquetage
* intégrité physique du conditionnement

* respect des conditions de conservation pendant le transport (enregistrements des sondes de température à archiver, abri de la lumière à vérifier)
Activités du sous-traitant
- Le sous-traitant est en mesure d'effectuer l'activité de préparation contractualisée
* Locaux adaptés = présence d'une ZAC
* Équipements et matériels adaptés = PSC ou isolateur
* Autorisation de reconstitution des cytotoxiques délivrée par l'ARS
* Personnel compétent au sens du CSP et formé
* Système d'assurance qualité mis en place
- Existence d'une procédure prévoyant un signalement immédiat au pharmacien donneur d'ordre en cas d'éléments susceptibles de remettre en cause la libération de la préparation (découverte d'erreur a posteriori)
- Le contrat stipule l'impossibilité de sous-traitance de la préparation par le sous-traitant à un tiers
- Le contrat stipule la possibilité de sous-traitance du contrôle et du transport par le sous-traitant à un tiers

- En cas de sous-traitance à un tiers, le donneur d'ordre en est informé (contrat et/ou courrier officiel)
- Le contrat précise que le sous-traitant est en charge de la rédaction de la totalité du dossier de préparation
- Réalisation de la libération pharmaceutique
* Existence d'un certificat de libération
* Certificats datés et signés par le pharmacien sous-traitant responsable des préparations
* Certificats envoyés au donneur d'ordre avec la préparation terminée
Contrat
- Toutes les activités à effectuer par le sous-traitant sont mentionnées dans le contrat
- Le contrat mentionne la possibilité pour le sous-traitant de refuser la réalisation d'une préparation sous réserve d'une justification écrite
- Les modalités de communication et de commande entre les 2 parties sont précisées et formalisées
* existence d'une procédure ou d'un document
* procédure validée par les deux parties
- Les aspects techniques du contrat sont établis par des pharmaciens compétents en matière de pharmacotechnie (BPP) et de sous-traitance
- Le contrat détaille clairement les responsabilités et les tâches à effectuer pour chaque étape du processus de préparation
* Préparation et conditionnement (dont l'étiquetage)
* Contrôle
* Libération pharmaceutique
* Suivi des conditions de conservation
* Transport
* Gestion des non conformités
* Rappels de lots
- Le contrat possède une durée de validité

- Le contrat précise que la responsabilité de dispensation revient au pharmacien donneur d'ordre, impliquant un contrôle et une validation après réception des activités sous-traitées (préparation, contrôle, transport)
- Le contrat prévoit la possibilité d'un audit du sous-traitant par le donneur d'ordre
- Le contrat prévoit la possibilité pour le donneur d'ordre de consulter les documents concernant la préparation sous-traitée (en cas de demande)
Sous-traitance des opérations de préparation
- Le sous-traitant doit réaliser la totalité des opérations de préparation
* préparation
* conditionnement
* étiquetage
- Les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant sont spécifiées dans le contrat
- Le contrat stipule que le donneur d'ordre fournit toutes les informations dont le sous-traitant a besoin pour réaliser les préparations (prescription de la préparation, analyse pharmaceutique)
Étiquetage conforme au CSP et réalisé par le sous-traitant
* Identité du patient (nom / prénom / date de naissance)
* Nom de la préparation (DCI)
* Dosage de la préparation
* Forme pharmaceutique de la préparation
* Numéro d'enregistrement de la préparation
* Date de péremption
* Modalités de conservation
* Nom de la pharmacie sous-traitante
* Nom de la pharmacie donneuse d'ordre
- Le numéro d'ordonnancier est ajouté sur l'étiquette par le donneur d'ordre au moment de la dispensation
- Les délais de réalisation des préparations sont mentionnés dans le contrat
* pour les préparations habituelles
* pour les préparations urgentes
- Les modalités de réattribution des préparations sont à contractualiser

Sous-traitance des opérations de contrôle
- Le recours à l'activité de sous-traitance des contrôles est justifié par l'absence d'équipements et de matériels adéquats et/ou si les contrôles sont rares
- Le contrat stipule que le donneur d'ordre fournit toutes les informations dont le sous-traitant a besoin pour réaliser les contrôles (dossier de lot, enregistrements)
- Délivrance par le sous-traitant d'un certificat d'analyse comportant
* les résultats qualitatifs avec leur spécifications
* les résultats quantitatifs avec leur spécifications
* les méthodes d'analyse utilisées
* les référentiels utilisés
* Une mention de conformité ou de non-conformité de la préparation
* la date du contrôle
* la signature du responsable du contrôle
Sous-traitance du transport
- Le contrat précise les durées moyennes de transport des préparations
* pour les préparations habituelles
* pour les préparations urgentes
- Le contrat précise les moyens de conservation des préparations (frigo, congélateur, etc.)
- Le contrat prévoit un suivi des conditions de conservation (enregistrements des températures)
- Le contrat indique précisément
* le lieu de prise en charge des préparations
* le lieu de livraison des préparations
* les personnes habilitées à réceptionner les préparations
* les lieux et délais de rupture de charge s'ils existent
- Le contrat mentionne la possibilité d'un recours et les délais
- En cas d'utilisation d'un service de colis postaux, les conditions de conservation et le délai de livraison sont compatibles avec la préparation

- Le contrat prévoit l'utilisation d'emballage (ou conditionnement secondaire) hermétique et solide afin de permettre un transport sécurisé (à la fois pour la préparation, pour le transporteur et pour l'environnement)
Le contrat précise
* que le transport des préparations terminées doit s'effectuer dans des conteneurs ou paquets clos
* que ces conteneurs ou paquets sont scellés ou munis d'un dispositif de fermeture assurant la même sécurité
* que l'identification et l'adresse de l'expéditeur doivent être mentionnés (sur l'ordre de mission, le colis, ...)

* que l'identification et l'adresse du destinataire doivent être mentionnés (sur l'ordre de mission, le colis, ...)
- Les conditions de transport particulières (température, absence de mouvement, protection de la lumière) doivent être stipulées dans le contrat et garanties par le transporteur
* enregistrements du suivi des températures
* contrôle de la durée du transport
* maintien de l'obscurité
* maintien de l'immobilité des conteneurs
Autres activités réalisées par des prestataires de service
- En l'absence de réalisation en interne à l'URC, possibilité de sous-traitance (sous couvert d'un

contrat)
* pour la maintenance :
-> des systèmes de traitement de l'air
-> des systèmes de traitement de l'eau
-> des isolateurs
-> des PSC
-> des stérilisateurs
* pour la surveillance des ZAC
* pour la mise à disposition des consommables stériles (vêtements, articles de conditionnement)
* pour la manipulation et l'élimination des déchets
-> cytotoxiques
-> non cytotoxiques

Items
Réclamations et Rappels de Préparation
Réclamations
- Existence d'une procédure de gestion et d'analyse des réclamations (défaut d'un dispositif, erreur, ...)
* avec un système de recueil (fiche de déclaration de NC ou d'EI informatique ou papier)
* avec un système d'enregistrement (tableau excel, dossier informatique ou papier, ...)
* avec un système de traitement
-> prévoyant une gestion immédiate avec la conduite à tenir (consignes ou rappel)
-> prévoyant une gestion a posteriori avec CREX, RMM, EPP, ...
- Pour chaque réclamation, la procédure prévoit
* l'identification de la cause du problème ayant entraîné la réclamation

* la mise en place d'une action immédiate pour résoudre le problème (dont le rappel de la préparation)
* la mise en place de mesure(s) corrective(s) pour éviter que le problème constaté ne se reproduise
* la modification des procédures par le pharmacien le cas échéant
- Les analyses et les actions sont enregistrées dans le dossier de lot de la préparation ayant fait l'objet de la réclamation
Rappels de préparation(s)
- Existence d'une procédure de gestion du rappel de la ou des préparation(s) défectueuse(s), prévoyant
* un circuit précis
* un retrait immédiat et la mise en quarantaine de la préparation en cas de défaut jugé grave et pouvant porter atteinte à la santé
* la déclaration à l'autorité compétente de tout EI grave (notamment la pharmacovigilance). Autre ?

(prescripteur, pharmacien, établissement)
- La procédure prévoit la gestion des préparations rappelées
* identification des préparations comme en "quarantaine" ou "à détruire"
* stockage dans une zone de quarantaine dédiée en respectant les modalités de conservation de la préparation incriminée, dans l'attente d'une conduite à tenir (envoi pour analyses complémentaires ou destruction)
* décision pharmaceutique documentée de destruction de la préparation (certificat de destruction)
- Existence d'un numéro d'identification interne (ex : n° d'ordonnancier) pour chaque préparation, permettant une identification rapide
- Utilisation des formulaires ANSM en vigueur pour les déclarations de pharmacovigilance (PV)

Auto-Inspection
Auto-inspection

- Le système d'assurance qualité prévoit une auto-inspection ayant pour but la vérification du respect des BPP (via une

procédure accompagnée d'une grille d'évaluation)
--

- Le système d'assurance qualité prévoit une auto-inspection régulière
- La procédure gérant l'auto-inspection précise que les auto-inspections sont conduites par des personnes compétentes mais n'intervenant pas directement dans le procédé observé
- Présence d'une documentation complète
* traçabilité de la personne ayant réalisé l'auto-inspection
* compte-rendus des auto-inspections, avec les mesures correctives proposées le cas échéant
* compte-rendus sur les résultats des mesures prises à la suite des auto-inspections, le cas échéant

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.