

Application du décret du 21 mai 2019 au sein du préparatoire de la pharmacie Sainte Marguerite : audit qualité, propositions d'amélioration et demande d'autorisation

Alexandre Bacci

▶ **To cite this version:**

Alexandre Bacci. Application du décret du 21 mai 2019 au sein du préparatoire de la pharmacie Sainte Marguerite : audit qualité, propositions d'amélioration et demande d'autorisation. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03035500

HAL Id: dumas-03035500

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03035500

Submitted on 2 Dec 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.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 9 octobre 2020

Par M. Alexandre BACCI
Né le 11 septembre 1992 à Ajaccio (2A)

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 :

Application du décret du 21 mai 2019 au sein du préparatoire de la pharmacie Sainte Marguerite : audit qualité, propositions d'amélioration et demande d'autorisation.

----oOo----

JURY :

Président : Pr. RATHELOT Pascal

Membres : Dr. JEAN Christophe
Dr. BERTAULT-PERES Pierre
Dr. SOULAIROL Ian
Dr. LIMONIER Anne-Sophie

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travailler. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Christophe JEAN,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci de m'avoir conseillé et guidé, merci également pour ton aide et tes conseils durant mes stages mais également pendant la réalisation de cette thèse.

A Monsieur Pierre BERTAULT-PERES,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci pour tous vos conseils. Merci également pour ces longues discussions sur le thème de la Pharmacie hospitalière mais également sur bien d'autres sujets plus intéressant les uns que les autres.

A Madame Anne-Sophie LIMONIER,

Merci d'être présente pour juger mon travail. Merci pour toutes ces années passées durant tout notre cursus. Merci pour tous ces bons moments partagés, à Nice, en Corse ou ailleurs je n'en garde que des bons souvenirs.

A mes parents,

Merci de m'avoir corrigé, guidé, épaulé et de m'avoir transmis cet intérêt pour toutes les choses qui nous entourent. Merci de m'avoir soutenu dans mes choix et d'avoir cru en moi. On ne se le dit pas souvent mais, je vous aime !

A mon frère,

« Polo » merci d'avoir été là pour moi et de m'avoir conseillé lorsque cela était nécessaire. Merci également à Clémence qui par sa sympathie, sa rigueur et sa bonne humeur a su en faire quelqu'un d'encore meilleur.

A mes grands-parents,

A ceux qui sont toujours là et ceux qui n'y sont plus, merci de m'avoir toujours soutenu et couvert d'amour. Vous avez sans nul doute participé à ce que je suis aujourd'hui.

A la famille Sauve,

Hélène, Jean-Charles et Délina, merci pour votre sympathie, votre générosité sans faille et pour l'accueil que vous m'avez réservé au sein de votre famille. Merci aussi à Christine, Fafou, Greg et Jeanne pour votre sympathie et les bons moments que nous passons régulièrement ensemble.

A mes amis,

Simon, merci à toi qui, par ta manière directe de dire les choses, a su en tant qu'ami, me faire évoluer, changer tu as su également faire preuve de bienveillance et de compassion à mon égard quand cela était nécessaire. Impossible de te citer sans citer tes parents Marc et Patricia qui m'ont toujours accueilli comme leur fils, merci à vous trois. Merci à Pierrick (mais aussi à Michelle et Jean-Marc !) avec qui j'ai partagé presque toutes mes années collège et lycée. Merci à Arnaud, Caroline, Clémence, Letizia, Alex H (partenaire de baby et de P1), Thomas RB (ami mais également coach et conseil nutrition), Léonard (meilleur ingé son que je

connaisse), Julien et Christelle les deux amis et parents exemplaires, Mathieu et Mégane (qui sont toujours là et avec qui c'est toujours un plaisir de partager des moments).

Merci à toi Laura (ma Chjinina), tu as toujours été là pour moi et c'est toujours un plaisir de passer des bons moments avec toi lors de mes retours ponctuels sur l'ile, et merci à Florian avec qui je partage de nombreuses passions.

Merci à Don-Paul pour tous ces bons moments passés ensemble merci pour ces moments de partage que ça soit en Rando ou ailleurs.

Alex Corsi, l'autre Corse avec qui – ce n'est pas un secret – c'est toujours un plaisir de partager des sorties, qu'elles soient en voiture, en bateau, à vélo ou à pied, merci également de m'avoir présenté ce PO avec qui c'est toujours un plaisir de partager de bons moments.

Merci également à tous ceux qui n'étaient à l'origine « que » les amis de mon frère mais qui sont devenus les miens, merci à Matthias (la terza qui embellie chacune de nos interprétations musicales), Antoine F (la force tranquille), Christophe (« comm'uniti manager »), Antoine V (acolyte de ski et de pêche), merci pour votre sympathie et les bons moments que nous partageons à chaque fois.

Merci à tous les membres de la « fafa »,

Vous m'avez accueilli dans votre groupe avec gentillesse et bienveillance. Merci à Benoit (capable de guérir n'importe quels maux avec ses mains de fée), Rodolphe (qui a fait beaucoup de progrès sur la ponctualité), Chafic (Chaficu Lawandu pour les intimes, qui n'est qu'amour, joie, gentillesse et tarte à la viande), Lucas (organisateur émérite d'évènements et Vilebrequin de la fafa), Pierre (qui va bientôt nous revenir avec l'accent « du sudeuh ouest »), Alex H (le bon vivant toujours partant pour faire la fête), Julian (qui ne cesse de nous impressionner par ses prises de pêcheur semi-pro, promis après la thèse je me mets sur la fabrication d'un vivier). Merci à Morgane, Valou, Marion, Val, Julia, Marie, Alice, Clara, Chloé, Léa pour votre joie de vivre et votre énergie inépuisable.

Aux collègues devenus copains puis amis,

A James et Anne-Sophie, les amis niçois qui m'ont suivi durant tout mon cursus depuis la deuxième année de Pharmacie et avec qui c'est toujours un plaisir de passer des moments. A

Morgane, mélange équimolaire de caractère bien trempé et de sympathie sans faille. A Marie qui était là dès le début et qui a finalement choisi de soigner le meilleur ami de l'homme mais aussi tous les autres. A Maxime et Matthieu « les insulaires » avec qui je ne cesse de passer de bons moments. Thomas P (le sage), Charlotte (la déterminée), Mathilde (la râleuse pour tout et en toutes circonstances), JB (le crossfiter d'une gentillesse « inébranlable »), Tiffany (la gardannaise la plus « sympatchique » de toute la région PACA), Hortense (la lyonnaise toujours en forme) et Cyril, Caro et Adri les externes modèles !

A l'ensemble de l'équipe de l'hôpital Sainte-Marguerite,

Valérie Amirat-Combralier, merci pour vos conseils et pour le partage de votre manière rigoureuse et pertinente d'appréhender le métier de pharmacien hospitalier. Merci également à Célia pour ta sympathie et tes conseils. Merci à Muriel, Louis-Éric, Marie-France, Aurélie, Julie, Marie-Jo, Dominique, Catherine, Sylvie, Séverine, Elodie, Paul, Robert.

Enfin merci à Anouk,

Merci d'être entrée dans ma vie et de m'avoir soutenu dès le début, merci pour ta gentillesse, ta douceur, ta patience, ton organisation, pour ces moments que nous avons déjà partagés et pour ceux qui nous restent à partager. Je te le dis quotidiennement mais je te le redis encore une fois, ce n'est jamais trop parait-il, je t'aime.

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	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
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	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 COSMETOLOGIE	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. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	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. Edouard 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 CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise 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-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE 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 TABELE, 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

« 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 MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 18

LISTE DES TABLEAUX 19

LISTE DES FIGURES 20

LISTE DES ANNEXES 21

INTRODUCTION 22

PARTIE 1 : GENERALITES 24

1 Historique de la pharmacie hospitalière 24

1.1 Evolution historique du statut du pharmacien à l'hôpital 24

1.2 Loi du 8 décembre 1992 et notion de pharmacie à usage intérieur 25

1.2.1 Notion d'utilisation temporaire d'utilisation. 26

1.2.2 Historique et évolution de l'autorisation de mise sur le marché 27

1.2.3 AMM et information pharmaceutique 28

1.2.4 Limites de l'AMM 29

1.3 Décret du 26 décembre 2000 29

1.3.1 Notion géographique 29

1.3.2 Réglementation de l'activité pharmaceutique 30

1.3.3 Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles 31

1.4 Décret du 21 mai 2004 32

1.4.1 Assouplissement géographique 32

1.4.2 Etablissement d'un cadre légal au sujet de la rétrocession 32

1.4.3 Modification des conditions d'octroi, de transfert ou de suppression 32

1.5 Décret du 3 octobre 2007 33

1.5.1 Modification des dispositions générales pour l'implantation d'une pharmacie à usage intérieur 33

1.5.2 Evolution des activités des PUI 34

1.5.3 Evolution de l'autorisation de création ou de transfert 34

1.6 Ordonnance du 15 décembre 2016 35
2 Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 35
2.1 Assouplissement de l'implantation géographique 35
2.2 Restructuration des missions des PUI 36
2.3 La pharmacie clinique et son cadre juridique 36
2.4 Notion de coopération 37
2.5 Ajustement de la procédure d'autorisation 38
3 Référentiels et supports 39
3.1 Pharmacopée européenne et formulaire national 39
3.1.1 Pharmacopée européenne 39
3.1.2 Formulaire national 39
3.2 Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière 40
3.3 Bonnes pratiques de préparation 40
PARTIE 2 : PUI DE L'HÔPITAL SAINTE-MARGUERITE ET PREPARATOIRE CENTRAL 42
1 Présentation et analyse des résultats du préparatoire hospitalier de l'hôpital Sainte-Marguerite à Marseille 42
1.1 Généralités 42
1.2 Activité et état des lieux 42
1.2.1 Préparations non stériles 43
1.2.2 Préparations stériles 44
1.3 Evolution de l'activité du préparatoire 45
1.4 Gestion pratique du préparatoire 50
1.4.1 Traitement des commandes 50
1.4.2 Bilan des commandes réalisées au sein de l'AP-HM 51
1.4.3 Bilan des commandes pour les hôpitaux externes à l'AP-HM 52
1.4.4 Gestion des non-conformités 52
1.5 Essais cliniques 54

1.6 Gestion de la crise COVID-19 54
PARTIE 3 : LA QUALITÉ 56
1 Définition et historique 56
1.1 Définition de la qualité et de l'assurance qualité 56
1.1.1 La Qualité 56
1.1.2 L'assurance qualité 57
1.2 Histoire de la qualité 57
1.2.1 La qualité à l'hôpital 59
2 Management de la qualité 61
2.1 Les principes de management de la qualité 62
2.1.1 L'orientation client 62
2.1.2 L'engagement de la direction 62
2.1.3 L'implication du personnel 62
2.1.4 L'approche processus 63
2.1.5 L'amélioration 64
2.1.6 La prise de décision fondée sur des preuves 66
2.1.7 Le management des relations avec les parties intéressées 66
2.2 Démarche qualité 66
2.2.1 Démarche qualité au sein de l'AP-HM 68
2.3 Gestion documentaire 69
2.3.1 Gestion du système documentaire 69
2.3.2 Documentation qualité 70
2.4 Evaluation de la qualité 72
2.4.1 Indicateurs de processus 72
2.4.2 Revues de processus et de direction 72
2.4.3 Audits internes 73
3 Audit qualité au sein du préparatoire central de la PUI de l'hôpital sainte Marguerite 74

4 Présentation des items non-conformes. 77
4.1 Locaux et hygiène 77
4.2 Personnel 77
4.3 Appareillage 78
4.4 Système documentaire et SMQ 78
4.5 Matières premières et conditionnement 78
4.6 Aspect technico-réglementaire des préparations 80
4.7 Conformité et gestion des préparations terminées 80
PARTIE 4 : AMELIORATIONS ET DOSSIER ARS 82
1 Amélioration des outils de gestion 82
1.1 Gestion des stocks 82
1.1.1 Présentation du Visual Basic pour application (VBA) 82
1.1.2 Création du document de gestion de stock à l'aide du logiciel Excel® et VBA 83
1.2 Gestion des matières premières 85
1.3 Gestion des échantillons 85
1.4 Gestion des commandes 86
2 Amélioration des pratiques 87
2.1 Optimisation des protocoles de fabrication 87
2.1.1 Révision des modes opératoires 87
2.1.2 Uniformisation des feuilles de fabrication 89
2.1.3 Mise à jour de l'appareillage pour les préparations liquides 89
2.1.4 Mise à jour de l'appareillage pour les préparations sèches 90
2.2 Amélioration de l'étiquetage 91
2.2.1 Uniformisation et mise en conformité des étiquettes 91
2.3 Echanges avec le SCQIP 92
2.4 Etudes de faisabilité 92

2.5 Création et mise à jour de procédures 93
3 Mise en conformité des locaux 93
3.1 Mise à jour des affichages 93
3.1.1 Renouvellement de l'étiquetage des armoires de stockage 93
3.2 Réorganisation des matières premières 94
3.2.1 Séparation des matières premières hospitalières et magistrales 94
3.2.2 Identification des matières premières dangereuses et manipulation 94
3.3 Réparations et projet de restructuration des locaux 96
3.3.1 Préparatoire non stérile 96
3.3.2 Zone à atmosphère contrôlée 97
4 Présentation du dossier ARS pour les préparations comportant des risques particuliers. 101
CONCLUSION 105
BIBLIOGRAPHIE 107
ANNEXES 111

LISTE DES ABREVIATIONS

AP-HM : Assistance publique des Hôpitaux de Marseille

CSP : Code de la Santé Publique

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CH : Centre Hospitalier

DCI : Dénomination Commune Internationale

HAS : Haute Autorité de Santé

SCQIP : Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique

T2A : Tarification à l'Activité

PH : Préparation Hospitalière

PM : Préparation Magistrale

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

ARS : Agence Régionale de la Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des préparations hospitalières non stériles disponibles à l'AP-HM..... 44
Tableau 2. Liste des préparations hospitalières stériles disponibles à l'AP-HM. 45
Tableau 3 : Répartition des items audités..... 75
Tableau 4 : Comparaison des différents types d'EPC 95

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Activité de préparation depuis 2014 à la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite..... 46
Figure 2 : Total des préparations magistrales depuis 2014 47
Figure 3 : Total des préparations hospitalières produites depuis 2014 48
Figure 4 : Répartition des types de préparations réalisées depuis 2014 49
Figure 5 : Répartition des non-conformités des préparations hospitalières. 53
Figure 6 : Evolution du concept de qualité au cours du temps. 59
Figure 7 : Organisation cyclique du management de la qualité.(35) 61
Figure 8 : Carte d'identité d'un processus.(36) 63
Figure 9 : Schéma des interactions entre macro-processus.(37) 64
Figure 10 : Le cycle PDCA ou Roue de Deming.(38) 65
Figure 11. Etapes de mise en place d'une démarche qualité. (40) 67
Figure 12. Cycle des documents qualité. (45) 70
Figure 13. Représentation pyramidale du système documentaire 71
Figure 14 : Taux de conformité cumulé au préparatoire central. 76
Figure 15: Fenêtre de gestion des stocks 84
Figure 16 : Plan du préparatoire avant et après restructuration 96
Figure 17 : Plan de la ZAC avant et après restructuration 99
Figure 18 : Dossier de demande d'autorisation (ARS PACA) 102
Figure 19 : Ensemble des informations et documents à fournir à l'ARS par le préparatoire. 104

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des établissements pouvant disposer d'une pharmacie à usage intérieur. .. 111
Annexe 2 : Formulaire de demande d'ATU nominative jusqu'en décembre 2019. 112
Annexe 3 : Mise à jour des BPP de 2007. 113
Annexe 4 : Exemple d'étude de stabilité du SCQIP. 113
Annexe 5 : Logigramme de traitement de commande. 114
Annexe 6 : Résumé des commandes des sites AP-HM et hors AP-HM. 115
Annexe 7 : Diagramme illustratif de la pensée de Philip Crosby. 116
Annexe 8 : Document papier anciennement utilisé pour la gestion des stocks de 2014 à 2018. 116
Annexe 9 : Document Excel® utilisé pour la gestion des stocks du préparatoire hospitalier. 117
Annexe 10 : Registre des échantillons des préparations hospitalières. 118
Annexe 11 : Exemple d'un bon de livraison du préparatoire central. 119
Annexe 12 : Nouvelle feuille de fabrication informatisée. 120
Annexe 13 : Evolution de l'étiquetage des préparations hospitalières. 120
Annexe 14 : Liste de certains produits CMR ainsi que leur identification au sein des armoires de stockage. 121
Annexe 15: Plan coté du préparatoire non stérile..... 122
Annexe 16 : Plan coté du préparatoire stérile..... 123
Annexe 17 : Tableau de suivi de prélèvement de la ZAC par le CLIN 124
Annexe 18 : Tableau de suivi de maintenance hotte ETRAF 124
Annexe 19 : Tableau de suivi de maintenance de la hotte à flux laminaire par l'entreprise Eolia 125
Annexe 20 : Procédure d'étalonnage de pipette de précision au sein du préparatoire 125
Annexe 21 : Rapport de certification de balance de précision PRECISA XT220A 126
Annexe 22 : Rapport de contrôle qualité du PSM (T2) du préparatoire stérile..... 128

INTRODUCTION

Cinq siècles ont été nécessaires pour que soit reconnu le rôle indispensable de la pharmacie au sein de l'hôpital, pour que soit considéré à sa juste valeur le rôle du pharmacien hospitalier. Au fil des années la pharmacie hospitalière a évolué et s'est vu attribuer des tâches très diverses (1). La pharmacie à usage intérieur (PUI) des établissements de santé a été définie pour la première fois dans la loi n°92-1279 (2). Cette loi charge notamment la PUI, « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention ainsi que la dispensation des médicaments ».

Le nouveau décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur, modifie la liste des établissements, structures ou organismes autorisés à disposer d'une pharmacie à usage intérieur (Annexe 1). Il précise les conditions d'implantation et de fonctionnement de pharmacie à usage intérieur et notamment au sein de groupement de coopération sanitaire ou de groupement hospitalier de territoire. Il modifie les activités qui peuvent être autorisées et liste celles comportant des risques particuliers dont l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans. Par ailleurs ce décret soumet à une simple déclaration auprès de l'autorité administrative les modifications non substantielles de l'autorisation initiale.

A travers l'analyse de ce nouveau décret nous allons tenter d'expliciter les changements que celui-ci va engendrer au niveau de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite. Cela permettra, en s'appuyant sur un rapport d'audit établi par le service central de la qualité et de l'information pharmaceutique (SCQIP), d'établir une liste exhaustive des améliorations à mettre en place afin d'être en parfaite conformité à la suite des nouvelles réglementations et ainsi être apte à formuler une nouvelle demande d'autorisation auprès de l'ARS.

La première partie de ce travail s'intéressera aux généralités concernant la pharmacie hospitalière en abordant l'impact de ce nouveau décret au sein de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite. Nous parlerons de l'histoire de la pharmacie hospitalière, de la réglementation et de l'évolution des obligations qui incombent aux PUI mais également des différents référentiels qui nous servent de support en pratique au quotidien au sein du préparatoire central de l'AP-HM.

En deuxième partie nous présenterons le préparatoire hospitalier de la PUI de l'hôpital sainte Marguerite en mettant en évidence son activité toujours croissante et les enjeux de son maintien en parfaite conformité. Nous présenterons les données que nous avons recueilli qui illustrent l'évolution de son activité durant ces deux dernières années. Cela permettra de mettre en exergue sa position de préparatoire central de l'AP-HM et de la région Sud-Est par l'intermédiaire de conventions passées avec d'autres hôpitaux.

En troisième partie nous aborderons la notion de qualité en présentant ses différents aspects, ses grands principes et son importance au sein d'une structure hospitalière comme l'AP-HM. Nous présenterons l'audit qui a été réalisé au sein du préparatoire central de la PUI Sainte-Marguerite par le Service Central de la Qualité et de l'Information pharmaceutique afin de mettre en évidence tous les points clés en rapport avec la qualité et la conformité des pratiques et de l'ensemble des locaux.

Dans la quatrième et dernière partie nous ferons une rétrospective des améliorations que nous avons apporté au préparatoire central durant ces deux dernières années ainsi que des celles prévues. Nous aborderons tous les aspects du préparatoire. Ces actions entrent dans une démarche globale ayant pour but de constituer un dossier complet permettant de soumettre une nouvelle demande d'autorisation auprès de l'ARS dans l'objectif de continuer à exercer et ainsi poursuivre la fabrication des préparations hospitalières et magistrales.

PARTIE 1 : GENERALITES

1 Historique de la pharmacie hospitalière

1.1 Evolution historique du statut du pharmacien à l'hôpital

Le premier document connu publié en rapport avec la pharmacie est la loi relative à l'école de Salerne, promulguée par Frédéric II en 1224 et elle reconnait d'une part les droguistes qui doivent se procurer à leurs frais ce dont les médecins peuvent avoir besoin, et d'autre part les apothicaires qui vendent uniquement les substances et médicaments simples. (3) La corporation des apothicaires acquiert en France une existence officielle avec l'ordonnance royale de 1514. Les hôpitaux sont autorisés à créer une pharmacie pour leurs besoins intérieurs et la pharmacie hospitalière bénéficie ainsi d'un régime dérogatoire toujours présent dans la loi du 8 décembre 1992.

La nomination et la révocation des pharmacies sont soumises aux mêmes règles que celles des médecins à partir de l'ordonnance du 31 octobre 1821 (art. 18). L'article 16 de la loi du 21 décembre 1941 prévoit que les pharmaciens au même titre que les médecins et chirurgiens sont nommés par le préfet sur proposition du directeur régional de la santé et de l'assistance et choisis sur une liste d'aptitude à la suite d'un concours sur épreuves ou sur titres.

Il faut attendre 1987 pour que le statut de « Pharmacien à l'hôpital » soit commun à celui des médecins et reconnu comme « praticiens hospitaliers ». Les pharmaciens hospitaliers ont vu évoluer leurs fonctions. Après avoir préparé des substances médicamenteuses, ils sont devenus des dispensateurs de médicaments préparés industriellement. Leur responsabilité est liée à l'opportunité de la dispensation. Dans ce sens, ils sont les garanties d'une bonne prescription. Les pharmaciens devenus praticiens hospitaliers disposent de la légitimité statutaire pour exercer cette nouvelle fonction qui renforce la qualité de prescription du médecin.

1.2 Loi du 8 décembre 1992 et notion de pharmacie à usage intérieur

La loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 vient introduire dans le code de la santé publique la notion de pharmacie à usage intérieur mais définit également diverses catégories de médicaments au rang desquels les préparations magistrales, hospitalières et officinales. Cette loi va également définir d'autres préparations de manières précise comme les produits officinaux divisés, les spécialités pharmaceutiques, les médicaments immunologiques (eux même divisés en deux catégories : les allergènes et les vaccins toxines ou sérums) et enfin les médicaments radiopharmaceutiques. Cette loi abroge également la notion de « délivrance » au profit de celle de « dispensation ».

Selon l'article L.595-1 l'activité des pharmacies à usage intérieur est limitée à l'usage particulier des malades traités dans les établissements où elles ont été constituées. Cet article défini également les missions historiques des pharmacies à usage intérieur qui sont notamment chargées d'assurer l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets et matériels médicaux stériles. Les notions de communication, d'information et de participation à des actions susceptibles de concourir à la qualité et à la sécurité des produits relevant de la compétence pharmaceutique sont également mises en avant dans les missions des PUI.

Dans cette loi de 1992, l'article L595-5 stipule que lorsque les besoins pharmaceutiques d'un établissement ne justifient pas l'existence d'une pharmacie, des médicaments, produits ou objets destinés à des soins urgents peuvent, par dérogation, être détenus et dispensés sous la responsabilité d'un médecin attaché à l'établissement ou d'un pharmacien ayant passé convention avec l'établissement. Avant la conclusion de ladite convention, l'établissement en communique pour avis le texte à l'autorité administrative et au conseil de l'ordre des pharmaciens. Cette notion de dérogation qui peut paraitre surprenante de nos jours sera d'ailleurs abrogée par l'ordonnance n°2000-548 du 15 juin 2000 relative à la partie législative du code de la santé publique.

D'autre part cette loi aborde la réglementation des médicaments et produits soumis à autorisation en précisant que toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur doit faire l'objet,

avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par le ministre chargé de la santé.

Il semble alors pertinent de rappeler l'évolution de ces médicaments et produits en faisant un point sur l'historique et l'évolution des autorisations et notamment celle d'utilisation temporaire et celle de mise sur le marché.

1.2.1 Notion d'utilisation temporaire d'utilisation.

L'article L. 601-2 de cette loi de 1992 intègre ce qui correspond aujourd'hui à la notion d'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament dans 3 cas bien définis :

a) si ces médicaments sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché

b) s'ils sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé et susceptible de se substituer à eux

c) s'ils sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger.

Tout comme c'est le cas aujourd'hui, l'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée, par le ministre chargé de la santé, avec l'accord préalable du titulaire des droits d'exploitation du médicament ou à la demande du médecin traitant. Cette autorisation peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

<u>Il existe deux types d'autorisation temporaire d'utilisation :</u>

- L'ATU nominative : autorisation délivrée pour un seul patient nommément désigné, et sous la responsabilité du médecin prescripteur qui en faisait la demande auprès de l'ANSM via un formulaire spécifique cerfa (Annexe 2). Il est toutefois important de noter que depuis Janvier 2020 la demande d'ATUn ne peut se faire que par

l'intermédiaire de la plateforme e-saturne et non plus par fax comme il en était coutume jusqu'à la fin de l'année 2019.

- L'ATU de cohorte : concerne des groupes ou sous-groupes de patients, traités et surveillés suivant certains critères tels que définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'information. Cette autorisation est délivrée au titulaire d'exploitation qui doit en faire la demande et s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. (4)

Les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont ainsi dispensés par la PUI au sein de l'établissement de santé et sont pris en charge à 100 % pour le patient désigné et ce pendant toute la validité de l'ATU.

1.2.2 Historique et évolution de l'autorisation de mise sur le marché

L'idée d'un contrôle sur les médicaments remonte à la révolution. Il s'agissait à l'époque de lutter contre le charlatanisme en interdisant la vente de médicaments dont la formule n'était pas connue. De nombreuses lois principalement fiscales sont ensuite venues obliger les industriels à rendre transparente la formule des médicaments qu'ils commercialisaient mais jusqu'alors aucun contrôle obligatoire préalable à la mise sur le marché n'existait. Il faudra attendre la loi du 11 septembre 1941 pour que soit instaurée une obligation préalable à l'exploitation de toute spécialité pharmaceutique : le visa ministériel. Pour obtenir ce visa ministériel, l'industriel devait démontrer non seulement que son produit présentait une certaine innocuité, mais aussi qu'il possédait un caractère de nouveauté. Ce visa conférait à son titulaire un droit exclusif d'exploitation, le médicament n'étant, à l'époque, pas brevetable. L'autorisation de mise sur le marché au sens moderne du terme qui exclut toute considération relative à la protection des droits de la propriété industrielle mais qui repose sur les notions de conformité à la formule, innocuité et efficacité thérapeutique n'apparait que lors de la mise en place d'un nouveau visa amené par l'ordonnance du 4 février 1959. (5)

A l'origine expressément exclus du champ d'application de l'A.M.M. par la directive de 1965, les dérivés sanguins stables (albumine, immunoglobulines, certains facteurs de la coagulation), les médicaments immunologiques (sérums, vaccins et allergènes), les médicaments radiopharmaceutiques ainsi que certaines catégories de médicaments

homéopathiques sont désormais concernées par cette obligation d'A.M.M. comme tout autre médicament préparé industriellement.

Outre cette extension du champ d'application de l'A.M.M., la progression de l'Europe au sujet du médicament s'est traduite par la mise en place de procédures communautaires d'enregistrement et par l'harmonisation des conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Cela a mené à la création de l'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament (EMEA) qui accueille le comité des spécialités pharmaceutiques chargé de l'évaluation des dossiers de demande d'AMM au niveau communautaire. De plus, depuis 1998, trois procédures d'enregistrement (une nationale et deux communautaires) sont proposées à l'industriel qui souhaite commercialiser un médicament sur le territoire de l'union européenne.

Depuis 1996, les conditions d'octroi d'une AMM ont évolué et ne se contentent plus d'une simple preuve d'innocuité relative et d'un intérêt thérapeutique, mais le laboratoire doit non seulement démontrer la qualité, la sécurité et surtout l'efficacité de son médicament. Cette efficacité pourra être quantifiée lors des essais cliniques menés pendant le développement du produit et se devra de répondre à la définition « d'amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive de l'état de santé ou de bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament a priori explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmaceutiques ».

1.2.3 AMM et information pharmaceutique

Toute demande d'AMM se doit d'être accompagnée d'un document dénommé Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ainsi que du projet de conditionnement et du projet de notice. Ce RCP comporte l'ensemble des informations nécessaires à l'utilisation du produit, son identification, sa délivrance et sa conservation. Véritable carte d'identité du médicament ce RCP servira également de trame pour la construction de supports destinés à l'information du corps médical, mais également au public et aux patients. Sur l'ensemble de ces documents vont apparaitre les informations concernant le médicament telles qu'elles ont été approuvées par la commission d'AMM.

1.2.4 Limites de l'AMM

A l'issue des essais cliniques réalisés lors du développement du médicament, ce dernier sera alors utilisé par une population bien plus importante que celle des essais ce qui engendrera de manière quasi systématique des déclarations d'effets indésirables non prévus et non mentionnés dans le RCP. Cela soulève alors la problématique des prescriptions hors AMM. Même si légalement les obligations des prescripteurs sont les suivantes : « dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées » (6) la prescription hors AMM reste une situation complexe qui ne se justifie que dans certaines situations bien particulières si aucune alternative médicamenteuse appropriée n'est disponible :

1. Dans le cadre de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM qui mentionne que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable, en se basant sur des données scientifiques au sujet de l'efficacité et de la sécurité du médicament.
2. Si le prescripteur juge qu'il est indispensable d'utiliser ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique d'un patient en s'appuyant sur des données scientifiques fiables.

1.3 Décret du 26 décembre 2000

1.3.1 Notion géographique

Dans le décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur, l'article R. 5104-9 stipule qu'il ne peut être autorisé qu'une seule pharmacie à usage intérieur par site géographique d'implantation d'un établissement de santé ou médico-social ou des établissements membres d'un syndicat inter hospitalier. On entend par site géographique tout lieu où sont installées des structures habilitées à assurer des soins et non traversé par une voie publique. Une pharmacie à usage intérieur peut ainsi disposer de locaux implantés sur plusieurs emplacements distincts situés dans un même site géographique, notion qui évoluera légèrement lors du décret du 21 mai 2004 puisque la notion « un même site géographique »

sera remplacée par « un ou plusieurs sites géographiques », on note ici le début d'une certaine flexibilité quant à l'implantation des pharmacies à usage intérieur.

L'article R.5104-10 de ce décret rappel qu'une PUI peut ainsi desservir plusieurs sites géographiques à une condition bien définie : que la dispensation des médicaments, objets ou dispositifs médicaux stériles puisse être assurée au moins une fois par jour et dans des délais permettant de répondre aux demandes urgentes. En respectant ces conditions, cela permet en outre l'implantation d'une pharmacie à usage intérieur dans tout lieu dépendant d'un établissement de santé ou d'un syndicat inter-hospitalier en vue d'approvisionner les autres PUI de cet établissement.

Cas particulier des établissements pénitentiaires :

La pharmacie doit se situer en dehors des locaux de détention et elle est obligatoire dès lors que l'établissement ne peut pas être desservi quotidiennement par la PUI de l'établissement de santé désigné ou bien si le service public n'y assure pas les soins.

1.3.2 Réglementation de l'activité pharmaceutique

La parution du décret n° 2000-1316 relatif aux pharmacies à usage intérieur a réglementé de manière différente les préparations magistrales et hospitalières, soumettant par exemple ces dernières à autorisation préfectorale.

Pour les préparations magistrales et hospitalières, les pharmacies doivent disposer des équipements propres à assurer les contrôles adaptés sur les matières premières d'une part et sur les produits finis d'autre part. Dans le cadre des préparations hospitalières, un certain nombre de contrôles sont cependant nécessaires et dictés par la pharmacopée Européenne qui constitue le support de référence. Une pharmacie à usage intérieur peut alors dans certains cas confier des opérations de contrôle à un laboratoire sous-traitant par un contrat écrit qui fixe les responsabilités respectives des parties. Dans tous les cas le pharmacien en charge de la gérance doit s'assurer que le laboratoire sous-traitant possède les capacités et les moyens suffisants et justifier de ce recours auprès de l'inspection compétente.

1.3.3 Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

Le décret n°2000-1316 vient intégrer la notion de comité du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) qui sera reprise dans l'article L-5126-5 du code de la santé publique et finalement complété par la loi n°2002-73 du 17 janvier 2002 qui définit précisément les intérêts et objectifs du COMEDIMS au sein de chaque établissement de santé.

Dans ces établissements, le comité aura pour objectif de participer à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles. Cela permettra d'établir des listes de médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement. Cela permettra également de proposer des recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles et de luttes contre l'iatrogénie médicamenteuse (7). Ce comité se réunira au moins trois fois par an et élaborera un rapport d'activité annuel. Celui-ci sera ensuite transmis à la commission médicale de l'établissement concerné, au directeur de l'établissement ainsi qu'au conseil d'administration. La composition de ce COMEDIMS ainsi que les modalités de désignation de leurs membres, l'organisation et les règles de fonctionnement sont définies par l'assemblée délibérante de l'établissement de santé après avis du président de la commission médicale d'établissement. La durée du mandat des membres du comité est de 4 ans renouvelable et sa composition est la suivante :

Le COMEDIMS se compose d'un maximum de vingt personnes, le nombre de pharmaciens doit être compris entre 33% et 50% de l'effectif de médecins le constituant, le président du comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) ou son représentant doit également être présent. D'autres personnes doivent également composer ce comité notamment : le correspondant local de matériovigilance, le responsable du centre régional de pharmacovigilance et un préparateur en pharmacie désigné.

1.4 Décret du 21 mai 2004

1.4.1 Assouplissement géographique

Le Décret N° 2004-451 du 21 mai 2004 intègre une notion géographique élargie puisqu'il autorise une pharmacie à usage intérieur à disposer de locaux implantés sur plusieurs emplacements distincts et ce, sur un ou plusieurs sites géographiques.

1.4.2 Etablissement d'un cadre légal au sujet de la rétrocession

Depuis le 1er juillet 1982, les PUI dispensaient de nombreux médicaments non disponibles dans les officines appelés « médicaments réservés à l'usage hospitalier » à des patients en ambulatoire. Il faudra attendre la loi du 8 décembre 1992 pour que, par dérogation, certains médicaments puissent être vendus au public dans les établissements de santé qui disposent d'une PUI. C'est alors en 2004 que sont modifiées les conditions de prescription puis de délivrance de nombreux médicaments en vue de faciliter l'accès des patients à ces médicaments. Une liste sera même établie par l'arrêté du 17 décembre 2004 notifiant les médicaments pouvant être rétrocédés. Cette liste sera ensuite mise à jour régulièrement et publiée au journal officiel (JO). (8)

1.4.3 Modification des conditions d'octroi, de transfert ou de suppression

Ce décret du 21 mai 2004 vient modifier celui du 26 décembre 2000. Il sépare les autorisations d'une part pour les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les syndicats interhospitaliers ainsi que les établissements pénitentiaires qui dépendent maintenant du directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation de la région du lieu d'implantation prévu. Pour les établissements médico-sociaux et les établissements de chirurgie esthétique, ils dépendent du préfet du département du lieu d'implantation prévu. Ces autorisations qui étaient jusqu'à présent délivrées par le préfet de département sont réparties

de manière différentes et sont délivrées après avis du directeur général des affaires sanitaires. (9)

Ce décret vient rajouter l'article R.5104-25-1 qui parle spécifiquement de la stérilisation des dispositifs médicaux, en stipulant que « Lorsque la modification envisagée consiste à assurer tout ou partie de la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'un autre établissement […] le dossier accompagnant la demande ne comporte que les éléments d'informations permettant au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation d'apprécier la nature et l'importance des besoins de l'établissement qui sollicite la prestation ainsi que les moyens dont dispose, à cet effet, l'établissement de santé, le syndicat interhospitalier ou le groupement de coopération sanitaire qui sollicite l'autorisation ». (10)

Enfin ce décret intègre les établissements de chirurgie esthétique au sein des établissements de santé.

1.5 Décret du 3 octobre 2007

1.5.1 Modification des dispositions générales pour l'implantation d'une pharmacie à usage intérieur

Peut être implanté une pharmacie à usage intérieur dans un lieu dépendant d'un établissement ou d'un syndicat ou groupement en vue de dispenser des médicaments, des produits, mais également des dispositifs médicaux stériles à des patients pris en charge par :

- Des structures d'hospitalisation à domicile
- Des unités de dialyse à domicile

Tout cela en vue de permettre aux pharmacies approvisionnées de respecter les conditions de dispensation et les délais permettant de répondre aux demandes urgentes. (11)

1.5.2 Evolution des activités des PUI

Ce décret vient ajouter des nouvelles missions légales pour les pharmacies à usage intérieur avec notamment :

- « La vente de médicaments au public dans les conditions prévues à l'article L. 5126-4 »
- « La réalisation de préparations magistrales ou hospitalières, la reconstitution de spécialités pharmaceutiques ainsi que la stérilisation de dispositifs médicaux pour le compte d'autres établissements ou de professionnels de santé libéraux, dans les conditions prévues aux cinquième et sixième alinéa de l'article L.5126-2 et à l'article L.5126-3 » (12).

1.5.3 Evolution de l'autorisation de création ou de transfert

L'autorisation de création ou de transfert est toujours délivrée par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation de la région du lieu d'implantation prévu. Cependant celle-ci se veut bien plus précises quant aux activités, à la notion géographique et au temps de présence pharmaceutique et mentionne notamment :

- « Le ou les sites d'implantation de la pharmacie et le ou les emplacements de ses locaux »
- « Les activités assurées sur chacun des sites d'implantation ainsi que, le cas échéant :
    - Le ou les autres sites géographiques desservis,
    - La zone géographique d'intervention des structures d'hospitalisation à domicile ou des unités de dialyse à domicile,
    - Les établissements ou professionnels de santé bénéficiaires des prestations assurées
    - Les dérogations accordées en vertu des 1° et 4° de l'article R. 5126-10 ainsi que les conditions dans lesquelles les activités considérées sont assurées. »
- « Le temps de présence du pharmacien chargé de la gérance, exprimé en demi-journées hebdomadaires ». (13)

1.6 Ordonnance du 15 décembre 2016

Il faudra attendre l'ordonnance n°2016-1729 entrant en vigueur le 1er juillet 2017 pour la modification en profondeur de l'article L.5126-6 qui replace le pharmacien au centre de la gestion et de la sécurisation du circuit du médicament. Celui-ci redéfinit par exemple les conditions d'utilisation des médicaments et des dispositifs médicaux par les établissements de santé disposant d'une PUI. Il cadre les droits et les limites de ces PUI à propos des possibilités de rétrocession.

2 Décret n°2019-489 du 21 mai 2019

Ce nouveau décret du 21 mai 2019 relatif aux autorisations des PUI fait relai à l'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016 prise en application de l'article 204 de la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé. Jusqu'ici, le droit des PUI n'était pas réputé pour sa souplesse et sa facilité de mise en œuvre. Différentes problématiques se posaient pour la majeure partie des établissements de santé et des pharmacies rattachés à ces derniers. Parmi celles-ci : la notion de site géographique, la qualification des pharmaciens, la notion d'exclusivité des services d'une pharmacie à l'établissement auquel elle est rattachée. Afin de répondre à ces problématiques et de rendre le droit concernant les pharmacies à usage intérieur plus lisible ce décret vient mettre à jour un certain nombre de points que nous allons expliciter ci-après.

2.1 Assouplissement de l'implantation géographique

Jusqu'à présent les locaux dépendants d'une pharmacie devaient se trouver au sein de la même structure que la pharmacie à laquelle ils étaient rattachés. Depuis le 21 mai 2019 une PUI peut être autorisée à disposer de locaux implantés sur plusieurs emplacements distincts dépendants d'un ou plusieurs établissements, services, ou organismes à condition que soient garanties la qualité et la sécurité de la réponse au besoin pharmaceutique des personnes prises

en charge (14). Cela va en outre permettre de simplifier des situations complexes et répondre à de réelles problématiques de terrains parfois difficiles à régulariser.

2.2 Restructuration des missions des PUI

Ce décret revoit la structuration des missions confiées aux PUI qui selon les anciennes dispositions manquaient parfois de clarté. L'ordonnance dont émane cette mise à jour des textes de loi a permis d'identifier les missions complémentaires que peut exercer une PUI.

Parmi toutes les tâches assurées par la PUI, certaines sont dorénavant considérées comme des activités comportant des risques particuliers comme les préparations hospitalières et magistrales, la reconstitution de spécialités pharmaceutiques, la mise sous forme appropriée de médicaments de thérapie innovante, la préparation de médicaments radiopharmaceutiques, la préparation de médicaments expérimentaux, la préparation de dispositifs médicaux stériles (faisant partie des DM re-stérilisables).

Ces activités sont désormais soumises à une demande d'autorisation pour une durée de 5 ans (15). Ces modifications constituent les changements les plus notables de cette réforme. Cette autorisation à durée limitée permettra d'un côté de faire des réévaluations des autorisations préalablement délivrées mais également d'aboutir à une logique de restructuration de l'offre territoriale hospitalière sur ces activités qui selon l'établissement ne serait pas forcément justifiées ou suffisamment sécurisées. Cela permettra finalement aux agences régionales de santé d'avoir une vue plus globale sur les établissements hospitaliers et leurs compétences respectives.

2.3 La pharmacie clinique et son cadre juridique

Depuis l'ordonnance du mois de décembre 2015, il avait été introduit implicitement la pharmacie clinique comme mission de principe qui se devait d'être une compétence que toutes les PUI devaient être en mesure d'avoir. La plupart des établissements de santé disposant des infrastructures et du personnel nécessaire ont donc enclenché le pas et se sont orientés vers une mise en place progressive mais certaine de la pharmacie clinique par le biais

de conciliations médicamenteuses, d'éducations thérapeutiques et de consultations pharmaceutiques. Cependant les objectifs et l'amplitude du travail du pharmacien dans la réalisation de la pharmacie clinique restaient flous.

L'article R. 5126-10 de ce nouveau décret vient donc apporter une définition légale et matérielle à cette activité à travers 5 catégories d'actes :

1. L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets relevant du monopole des pharmaciens ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients.
2. La réalisation de bilans de médication
3. L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage.
4. Les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients.
5. L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficience des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments.

A noter tout de même qu'à part l'expertise pharmaceutique, l'ensemble de ces actions peuvent s'exercer dans le cadre de l'équipe de soins. Il est important de noter également que la PUI peut assurer ces missions ou une partie de celles-ci pour son propre compte ou dans le cadre de coopérations pour le compte d'autres PUI. L'établissement d'un cadre juridique autour de la pharmacie clinique précise donc les missions des pharmacies à usage intérieur et de ce fait élargit le périmètre de responsabilité du pharmacien gérant.

2.4 Notion de coopération

Au travers de l'article L. 5126-1-II du code la santé publique il est posé un principe général de coopération sur les missions obligatoires des PUI (16). A cela s'ajoute une obligation de coopération via le GHT mais également l'obligation de mettre en place un projet « d'organisation en commun » (17) des activités de pharmacie. Ces ouvertures permises par ces nouveaux textes de loi permettront notamment – au sein d'un même GHT – pour une pharmacie hospitalière, de répondre aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charges par les établissements parties ou groupements ne disposant pas d'une PUI.

L'article R.5126-9-II du code de la santé publique vient quant à lui compléter les dispositions ci-dessus en indiquant qu'une pharmacie à usage intérieure peut être autorisée à assurer exclusivement l'approvisionnement des autres pharmacies à usage intérieur d'un même établissement ou des établissements parties, associés ou membres d'un même GHT.

Le « III » de ce même article précise que dans les deux cas la pharmacie peut exercer une ou plusieurs de ses missions intrinsèques mais cela est soumis à autorisation.

2.5 Ajustement de la procédure d'autorisation

Le décret vient moduler les différentes procédures d'autorisation.

Il permet d'alléger les déclarations concernant les modifications mineures dans le fonctionnement d'une PUI qui ne feront plus l'objet que d'une simple déclaration à l'ARS. En effet seules les modifications dites « substantielles » seront désormais soumises à une autorisation de l'ARS. La liste de ces modifications est la suivante :

- Exercice d'une nouvelle mission
- Exercice d'une nouvelle mission ou d'une nouvelle activité par la PUI pour le compte d'une autre PUI dans le cadre de coopérations.
- Modification des locaux affectés à une activité soumise à une autorisation limitée à 5 ans (activités comportant des risques particuliers)
- Desserte par la PUI d'un nouveau site d'implantation de l'établissement, du service, de l'organisme ou du groupement dont elle relève

Cependant, pour l'ensemble de ces modifications soumises à autorisation, le dossier de demande devra désormais intégrer les activités, confiées à une autre PUI ou exercées pour le compte d'une autre PUI notamment dans le cadre des GHT. Il devra également comporter les effectifs de personnels, la description des moyens en équipements et du système d'information permettant la réalisation des missions et activités (18). Ces dispositions sont nouvelles et permettront certainement d'assurer une adéquation entre les moyens déployés par une PUI et les activités de cette dernière.

L'objectif sous-entendu de ces mesures serait donc de permettre au pouvoir réglementaire d'apporter une vision territoriale et de structuration de l'offre pharmaceutique hospitalière

inédite. Comme l'explicite l'article R.5126-28 du CSP « le directeur général de l'agence régionale de santé se prononce sur la demande d'autorisation au regard, d'une part, des besoins de la structure et des moyens dont dispose la pharmacie à usage intérieur et, d'autre part, compte tenu de l'offre de services de santé et des besoins du territoire ».

3 Référentiels et supports

3.1 Pharmacopée européenne et formulaire national

3.1.1 Pharmacopée européenne

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage de référence en matière de contrôle qualité des médicaments. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base scientifique au contrôle qualité durant toute la vie des médicaments.

Ces normes sont juridiquement contraignantes (ce qui est expressément stipulé dans la convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne et dans les législations pharmaceutiques nationales et de l'UE). Les normes qualité de la Pharmacopée Européenne deviennent d'application obligatoire à la même date dans tous les états parties à la convention (19). La 10ème édition de la Pharmacopée Européenne a été publiée en juillet 2019 et est entrée en application en janvier 2020. Celle-ci regroupe des normes officielles qui s'appliquent durant les processus de développement et de production des médicaments. Ces normes traitent de la composition qualitative et quantitative ainsi que des essais et des contrôles à effectuer sur les médicaments et les matières premières utilisées pour leur production.

3.1.2 Formulaire national

C'est un recueil de formules utilisées par les pharmaciens hospitaliers et officinaux pour les préparations pharmaceutiques. Il a été publié pour la première fois en 1974 (20). Ce

formulaire est un support technique qui s'intègre à la Pharmacopée Française et qui vise à standardiser et homogénéiser la qualité des préparations réalisées en petites séries. Ce document permet en outre d'en assurer la qualité en fournissant des méthodes de contrôles pour les formules décrites, formules auxquelles le pharmacien devra se conformer.

3.2 Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière

Les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) furent établis initialement par la directive 91/336 CEE du 13 janvier 1991 puis retranscrites en France et mises en vigueur par l'arrêté du 20 janvier 1992. Cependant, il faudra attendre le mois de juin 2001 pour voir apparaitre la première édition officielle des BPPH (21). Ces bonnes pratiques s'appliquent aux établissements de santé, syndicats interhospitaliers, et établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur.

Les BPPH sont des textes opposables qui abordent tous les aspects de la pharmacie hospitalière :

- La gestion de la qualité : notion grandissante et indispensable à la pratique quotidienne et indissociable de l'efficience recherchée au fur et à mesure du développement de la pharmacie hospitalière
- La gestion du personnel : l'organisation, l'hygiène, la protection mais aussi la formation du personnel.
- Les locaux et matériel des PUI : répartition des zones et des locaux par rapport à leur fonction : réception, stockage, distribution, dispensation, préparation…
- Lignes directrices particulières : la préparation des dispositifs médicaux stériles.

3.3 Bonnes pratiques de préparation

A travers la décision du 5 novembre 2007 les bonnes pratiques de préparations (BPP) sont applicables aux pharmacies d'officine mentionnées à l'article L. 5125-1 et aux pharmacies à usage intérieur des établissements mentionnés à l'article L. 5126-1 afin de garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques. Ces bonnes pratiques doivent s'appliquer à tous les

types de préparations (officinales, magistrales, hospitalières, préparations de médicaments expérimentaux, préparations nécessaires pour la recherche biomédicale et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques).

Ce guide constitué de 3 parties expose les principes généraux de préparation et de leur contrôle. Il expose également la gestion de la qualité, la documentation, les rappels de lots ainsi que les conditions pour la sous-traitance, des lignes directrices communes aux officines et PUI et des lignes directrices spécifiques s'appliquant uniquement aux PUI.

Depuis le mois de juillet 2019 un texte public a été ouvert pour la mise à jour des BPP. Ces nouvelles BPP comporteront 9 chapitres contre 5 auparavant (Annexe 3). Cette mise à jour reprend les grands principes des précédentes BPP en précisant un certain nombre de point comme (22) :

- La proposition d'outils « pratiques » :
    - Analyse de risque des préparations (en catégorisant les préparations)
    - Dossiers de préparations
- La notion de LOT
    - Définition
    - Taille du lot limitée à 250 patients (et non plus 300 unités comme c'était le cas jusqu'à présent)
    - Contrôle à adapter en fonction du nombre d'unité par lot
- Le contrat de sous-traitance (libération pharmaceutique)
- Les préparations stériles
    - Règle qui s'ajoute aux chapitres généraux
    - Indication de fréquence des contrôles d'environnement
- Notion d'auto-inspection et revu de qualité de préparation.

PARTIE 2 : PUI DE L'HÔPITAL SAINTE-MARGUERITE ET PREPARATOIRE CENTRAL

1 Présentation et analyse des résultats du préparatoire hospitalier de l'hôpital Sainte-Marguerite à Marseille

1.1 Généralités

Le préparatoire de l'hôpital Sainte-Marguerite est composé de deux pièces principales, une destinée à la fabrication des préparations non stériles, et l'autre dite zone à atmosphère contrôlée (ZAC) destinée à la fabrication des préparations stériles.

La partie au rez-de-chaussée se compose d'espaces de rangements pour le stockage des contenants (pots, flacons, etc…), matières premières ou encore excipients solides et liquides, ainsi que tout le matériel nécessaire à la réalisation des préparations dans des conditions strictes d'hygiène et de propreté (casaques, sur-chaussures, charlottes, masques). L'autre partie du préparatoire située au premier étage est constituée d'un SAS (permettant le changement et l'habillage des utilisateurs) et d'une deuxième pièce comportant une hotte à flux laminaire afin de permettre la réalisation de préparations hospitalières stériles (collyres) dans des conditions d'asepsie strictes.

1.2 Activité et état des lieux

Le pôle pharmacie de l'AP-HM s'est engagé dans une démarche de sécurisation des préparations pharmaceutiques. Cette démarche engagée et validée par l'ensemble des équipes pharmaceutiques des différents sites de l'AP-HM a permis de faire évoluer les préparations jusqu'alors magistrales (préparations réalisées de manière extemporanée pour une prescription

et pour un patient donné) en préparations hospitalières (préparations réalisées de manière anticipée pour plusieurs patients en respectant la méthodologie de fabrication et de contrôle telle que décrite dans la Pharmacopée Européenne). Cette évolution et harmonisation dans les procédés de fabrication et de sécurisation a permis de répondre à une demande croissante de préparations. L'activité se répartie en deux grands types de préparations hospitalières : les préparations hospitalières non stériles, et les préparations hospitalières stériles.

1.2.1 Préparations non stériles

Les préparations non stériles se présentent principalement sous forme de gélules, solutions buvables, suspensions buvables et sirops. Elles sont en majeure partie destinées à une population pédiatrique où elles ont un intérêt tout particulier notamment dans le cas ou :

- La galénique du princeps disponible est incompatible avec la prescription
- La molécule prescrite ne possède pas de dosage adapté à cette population d'âge extrême
- Les excipients présents dans le princeps ne sont pas compatibles avec une utilisation en pédiatrie (présence d'alcool, etc.).

Cependant, d'autres préparations sont destinées à des populations adultes comme les suspensions buvables et gel buccaux de Décontamination Digestive Sélective (DDS) qui sont utilisés pour des patients en réanimation et dont l'utilisation a fait l'objet de publication qui ont pu prouver un réel intérêt dans la prise en charge des patients intubés durant de longues période avec une diminution des risques d'infections pulmonaires d'issue parfois fatale (par colonisation bactérienne pulmonaire d'origine digestive).

Le tableau ci-dessous regroupe la liste des préparations hospitalières non stériles actuellement disponibles à l'AP-HM.

Préparation hospitalières non stériles		
Type	Nom de la préparation	Dosage
DDS	Gel buccal 30 ml	/
DDS	Suspension buvable 10 ml	/
DDS	Suspension buvable 120 ml	/
Gélule	Acide ursodésoxycholique 20 mg	20 mg
Gélule	Allopurinol	300 mg
Gélule	Amiodarone	5 mg - 20 mg - 50 mg - 100 mg
Gélule	Carbidopa	200 mg
Gélule	Clonidine	20 µg
Gélule	Erythromycine	20 mg
Gélule	Fludrocortisone	10 µg
Gélule	Furosémide	2 mg
Gélule	Mélatonine	2 mg
Gélule	Nicardipine	0,5 mg - 2 mg - 5 mg
Gélule	Pilocarpine	5 mg
Gélule	Sildenafil	2 mg
Gélule	Spironolactone	2,5 mg / 10 mg
Gélule	Warfarine	0,2 mg
Solution buvable	Acide ursodesoxycholique	10 mg/ml
Solution buvable	Betaxolol	1 mg/ml
Solution buvable	Caféine	4 mg/ml
Solution buvable	Clonidine	0,01 mg/ml
Solution buvable	Hydrochlorothiazide	5 mg/ml
Solution buvable	Mélatonine	1 mg/ml
Solution buvable	Morphine	0,1 mg/ml - 0,2 mg/ml - 1 mg/ml
Solution buvable	Sildénafil	5 mg/ml
Solution buvable	Spironolactone	5 mg/ml
Solution cutanée	Acide borique	3%

Tableau 1. Liste des préparations hospitalières non stériles disponibles à l'AP-HM.

1.2.2 Préparations stériles

Les préparations de collyres stériles représentent une part importante des préparations réalisées au sein du préparatoire central de l'AP-HM et leur fabrication demande une bonne organisation afin de s'assurer que les prérequis nécessaires à l'utilisation de la hotte à flux laminaire et des locaux stériles soient parfaitement respectés (nettoyage avant et après chaque utilisation, désinfection des surfaces etc.). Ces préparations répondent à une demande de la part des services d'ophtalmologie, ainsi, trois molécules antibiotiques (gentamicine,

pipéracilline, vancomycine) et deux molécules antifongiques (amphotéricine B, voriconazole) ont été sélectionnées afin de fournir des solutions de collyres renforcés pour le traitement des urgences thérapeutiques ophtalmiques. Actuellement, aucune de ces molécules n'est disponible sur le marché avec une galénique compatible avec une utilisation oculaire (exceptée la gentamicine). La ticarcilline jusqu'ici utilisée dans le traitement « TGV » (ticarcilline, gentamicine, vancomycine) : traitement de référence des infections oculaires graves, a été remplacée par la pipéracilline face à une problématique d'approvisionnement de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP). Des collyres de néosynephrine sont également fabriqués à une concentration de 1,25% adaptée à une population pédiatrique et ils sont utilisés pour le dépistage de la rétinopathie chez les nouveau-nés.

Le tableau ci-dessous regroupe la liste des préparations hospitalières stériles actuellement disponibles à l'AP-HM.

Préparations hospitalières stériles		
Type	**Nom de la préparation**	**Dosage**
Collyre	Amphotéricine B	5 mg/ml
Collyre	Gentamicine	14 mg/ml
Collyre	Néosynéphrine	1,25%
Collyre	PHMB	0,2 mg/ml
Collyre	Pipéracilline	20 mg/ml
Collyre	Vancomycine	50 mg/ml
Collyre	Voriconazole	10 mg/ml

Tableau 2. Liste des préparations hospitalières stériles disponibles à l'AP-HM.

1.3 Evolution de l'activité du préparatoire

Afin de répondre à une problématique économique toujours plus importante mais également en vue d'améliorer l'efficience par une meilleure gestion du personnel, des matières premières, des ressources matérielles et pour améliorer la qualité et la sécurité des préparations réalisées, depuis 2014 le pôle pharmacie de l'AP-HM a fait le choix de centraliser les préparations hospitalières au sein de l'hôpital Sainte-Marguerite.

Comme l'illustre la figure ci-dessous, l'activité du préparatoire n'a cessé d'augmenter depuis 2014 avec une production qui a été multipliée par plus de 6 la première année en passant de 1620 préparations en 2014 à 10433 en 2015. Cette nette progression depuis la centralisation s'explique par la mise en place de nouvelles préparations chaque année, par une demande croissante de la part des différents services de l'AP-HM, mais également par une nouvelle activité de sous-traitance de production pour d'autres hôpitaux de la région. Avec cette démarche, l'AP-HM propose aujourd'hui des préparations hospitalières répondant à une réelle demande et devient ainsi attractive vis à vis des autres hôpitaux qui jusqu'ici se fournissaient auprès d'autres structures.

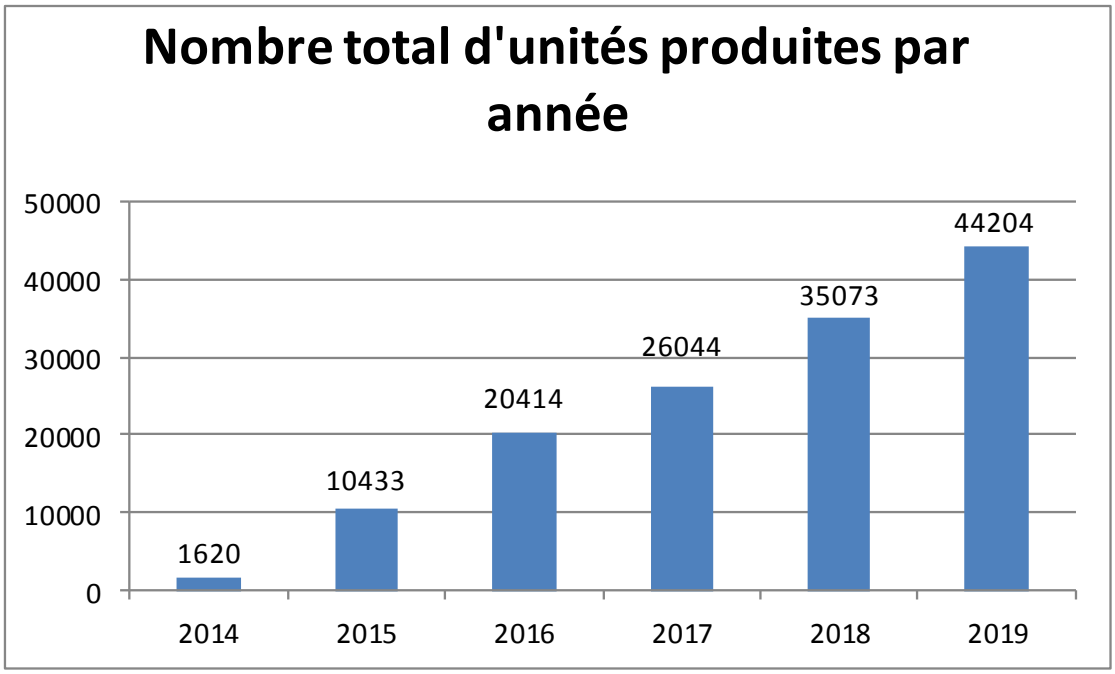


Figure 1 : Activité de préparation depuis 2014 à la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite.

Sur la figure ci-dessous représentant l'évolution du nombre d'unités de préparations magistrales depuis 2014 nous pouvons voir que, dans la première partie de la courbe, l'activité peut se superposer à l'évolution suivie par la totalité des préparations magistrales réalisé au sein du préparatoire central entre 2014 et 2017.

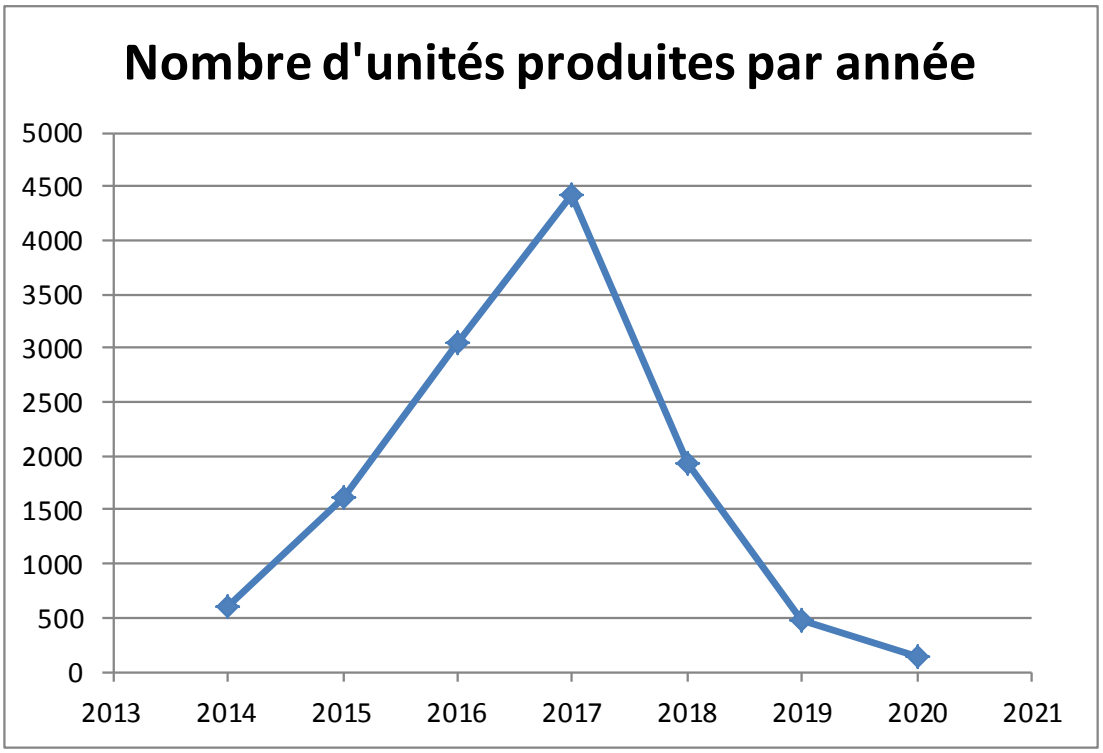


Figure 2 : Total des préparations magistrales depuis 2014

Cette évolution est cohérente avec la modification des pratiques ayant eu lieu durant ces années puisque la réalisation des préparations magistrales durant les astreintes pharmaceutiques de l'hôpital de la Timone a été transférée sur celles de l'hôpital Sainte-Marguerite afin de partager la charge de travail et ainsi d'améliorer la sécurité des préparations. Dans la deuxième partie de la courbe, le nombre d'unités de préparations magistrales diminue nettement entre 2017 et 2020. Cette inflexion de la courbe est également cohérente avec l'évolution des pratiques et le désir des équipes pharmaceutiques de remplacer progressivement les préparations magistrales les plus courantes par des préparations hospitalières bien plus sécurisées et contrôlées. Entre 2017 et 2019, les préparations de solutions buvables d'hydrochlorothiazide, d'acide ursodesoxycholique et de clonidine qui constituaient la majeure partie des préparation magistrales réalisées lors des astreintes ont été

mises au point et transformées en préparations hospitalières afin de sécuriser davantage les préparations. De plus en extrapolant les résultats de l'année 2020, cette décroissance continue de se poursuivre pour atteindre des valeurs encore plus basses qu'au début de la mise en place du préparatoire central.

La figure ci-dessous montre l'évolution du nombre d'unités de préparations hospitalières produites par année au préparatoire de la PUI de l'hôpital sainte Marguerite. Nous pouvons remarquer que le coefficient directeur de la droite entre l'année 2017 et 2018 est le plus grand ce qui met en évidence la plus forte croissance depuis la mise en place du préparatoire central.

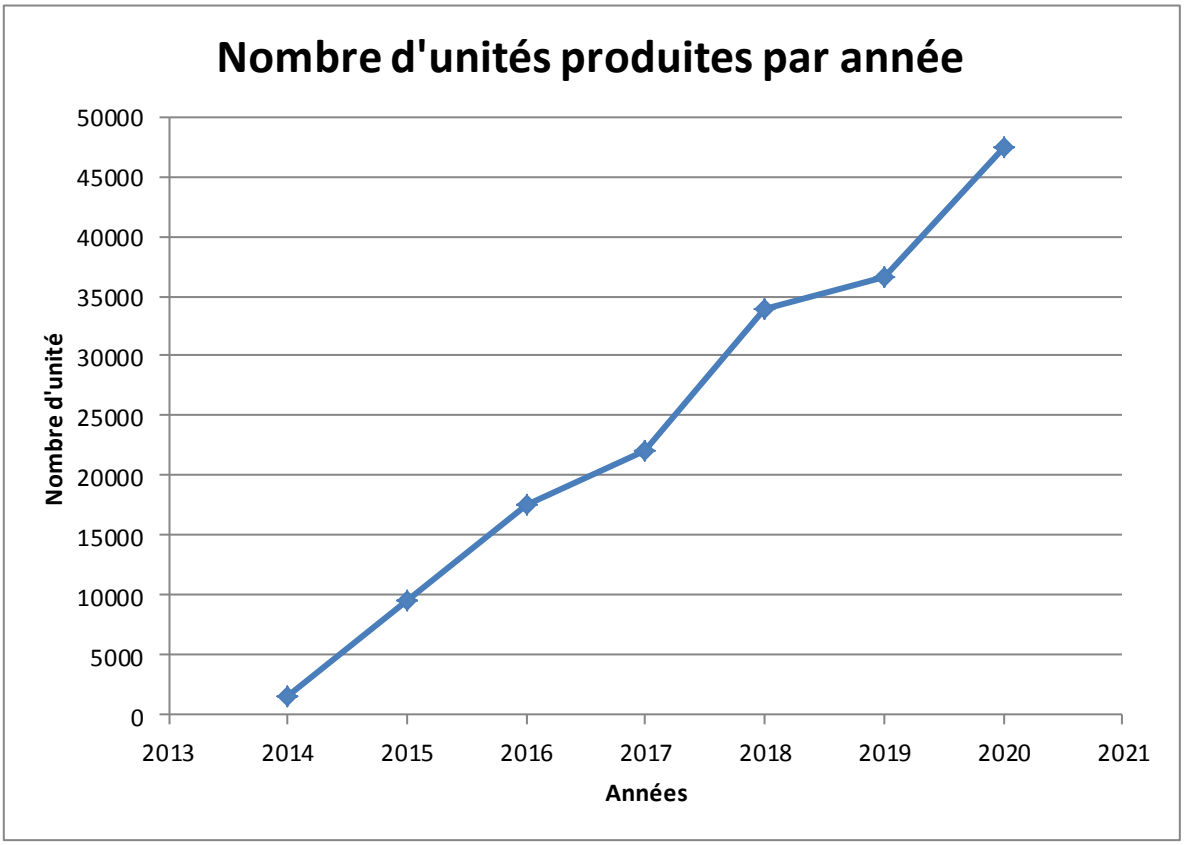


Figure 3 : Total des préparations hospitalières produites depuis 2014

Cette évolution est cohérente avec les résultats de la figure précédente et le développement de l'activité de sous-traitance qui ne cesse de s'accroitre. D'autre part, nous pouvons visualiser sur cette courbe qu'entre 2018 et 2019 l'activité n'a que très légèrement évolué car un grand nombre de préparations hospitalières ont été mises en place entre 2017 et 2018. Enfin, en

extrapolant le nombre de préparations réalisées sur l'année 2020, l'activité a nettement augmenté entre 2019 et 2020. Cela s'explique par la pandémie de COVID-19 (Coronavirus Disease 19) face à laquelle le préparatoire a réagi activement en produisant des préparations adaptées à la crise sanitaire et aux demandes des différents services de l'AP-HM. Durant cette période l'activité du préparatoire a augmenté de 64% par rapport à l'année 2019 en produisant un total de 16540 unités contre 10087 unités en 2019 sur la période allant du mois de mars au mois de mai.

Les préparations hospitalières stériles bien que 6 fois moins importantes (en quantité) que les préparations hospitalières non stériles s'élèvent tout de même à 2490 unités par an, ce qui représente 15% de la totalité des préparations réalisées au sein du préparatoire.

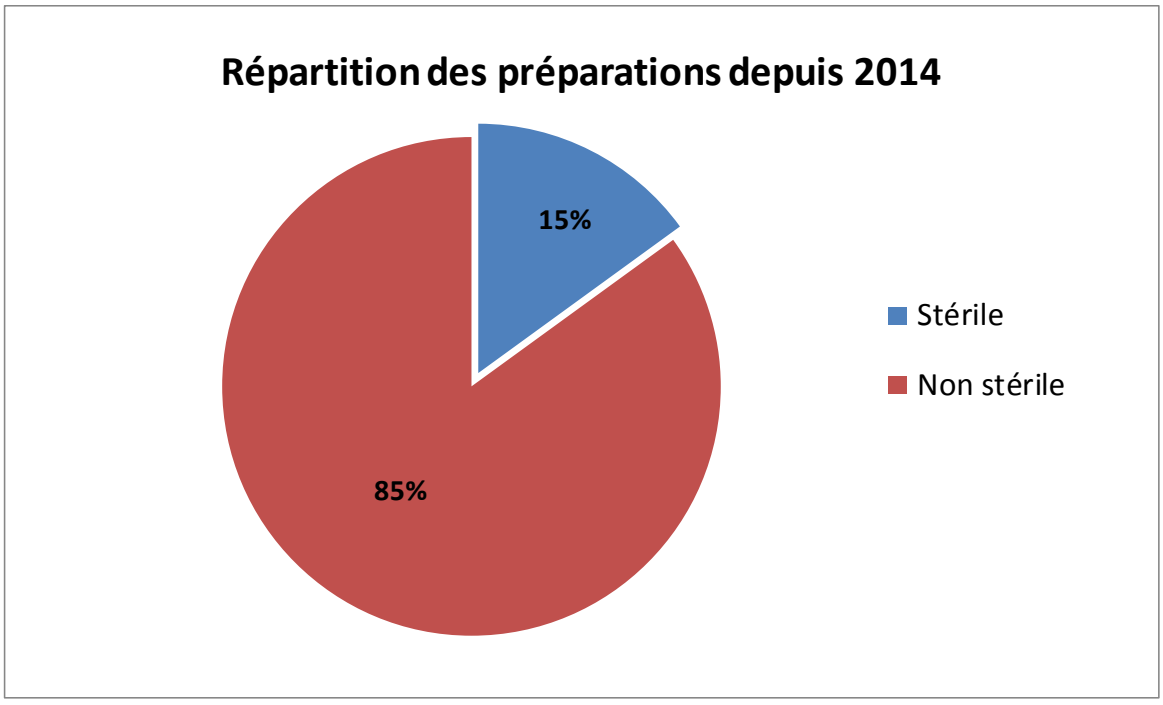


Figure 4 : Répartition des types de préparations réalisées depuis 2014

La production d'un lot de collyres est comprise entre 40 et 100 unités ce qui, comparé aux autres préparations hospitalières n'est pas très important. Cependant sur un aspect économique et financier, les collyres représentent une part importante des préparations hospitalières du fait que le prix de fabrication d'une unité de collyre varie entre 6,70 euros et

22,37 euros (cout élevé des matières premières, des conditionnements stériles, du matériel utilisé et du temps pharmaceutique nécessaire). (23)

1.4 Gestion pratique du préparatoire

Les préparations hospitalières sont gérées grâce à un document Excel® dont la mise en place a fait l'objet d'un long travail de recherche et de développement qui sera explicité dans la quatrième partie de cet ouvrage. Jusqu'à présent la gestion du stock se faisait de manière manuscrite, cette méthode était source de confusion en plus de manquer d'efficacité. Cet outil informatique nous permet une meilleure gestion des stocks avec une visibilité sur les numéros de lots, les dates de péremption, et un historique complet des dispensations, des non-conformités de lots et des « pertes et casses ».

1.4.1 Traitement des commandes

Les commandes réalisées par les autres sites, qu'elles soient AP-HM ou hors AP-HM débutent de la même manière : par la réception d'un bon de commande par fax. C'est l'interne en poste qui est responsable du traitement et de la préparation de la commande. Il s'assure d'abord que les préparations demandées soit en stock, en nombre suffisant et que les dates de péremptions soient suffisamment longues. Ensuite, les différentes informations concernant la commande (type de préparation, nom de la préparation, quantité dispensée et nom du site demandeur) sont inscrites dans un ordonnancier de dispensation. L'interne édite ensuite le bon de commande reprenant l'ensemble des informations de la commande mais également les différents lots dispensés, les dates de péremption, la date d'expédition de la commande ainsi que le responsable de la préparation de la commande.

Une fois toute la partie documentaire terminée, la commande est préparée. Les commandes sont séparées en 3 parties selon qu'elles doivent être conservées à température ambiante (gélules), au réfrigérateur (solutions buvables, sirops, suspensions, DDS …) ou au congélateur (collyres). Les préparations thermosensibles sont expédiées dans une glacière, accompagnées d'eutectiques afin de respecter la chaine du froid et ainsi éviter toute excursion de température.

Cas particulier des collyres :

Pour améliorer la conservation et ainsi diminuer la fréquence de production et d'augmenter les quantités produites pour chaque lot, les études de stabilités des collyres ont été faites en trois étapes. Après leur fabrication, les collyres (excepté ceux de néosynephrine) sont stockés au congélateur pour une durée allant jusqu'à six mois, ils sont alors étiquetés avec une étiquette provisoire permettant d'une part de les identifier et d'autre part de limiter les confusions et ainsi éviter les dispensations accidentelles. A l'issue de cette période de congélation de trois mois, les collyres sont stockés au réfrigérateur et ils font l'objet d'un ré-étiquetage avec une nouvelle date de péremption conforme aux études de stabilités et résultats rendus par le Laboratoire Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique (SCQIP). Ces nouvelles dates de péremption varient en fonction de la stabilité de chaque préparation et vont de 7 jours pour la ceftazidime B à 2 mois pour le voriconazole (Annexe 4).

L'étape suivante est la libération pharmaceutique, le pharmacien va contrôler la commande, en vérifiant les quantités, les numéros de lots et dates de péremption. La commande est alors validée et signée puis mise au départ. La commande est ensuite facturée ce qui permet de mettre à jour le stock et de transférer les produits informatiquement. Les différents documents édités durant la préparation de la commande sont archivés (bon de commande, bon de livraison, preuve de transfert) ce qui permet une traçabilité et un historique consultable en cas de problème. Un logigramme en annexe illustre les différentes étapes du traitement d'une commande (Annexe 5).

1.4.2 Bilan des commandes réalisées au sein de l'AP-HM

L'utilisation du document Excel® pour la gestion du stock a permis un recueil de données depuis sa mise en place. Au total 614 commandes ont été passées par les différentes PUI de l'AP-HM. En tout, 303 concernaient des commandes de produits stériles. En termes de lignes de dispensation, cela représente 2350 lignes délivrées. En 22 mois le nombre moyen de commande est de 28 commandes par mois, sachant qu'une commande comporte en moyenne 4 spécialités différentes. Les PUI qui ont passé le plus de commandes sont celles de la Timone et celle de l'hôpital Nord avec respectivement 170 et 207 commandes sur la période. Cela s'explique en partie car ce sont deux hôpitaux qui possèdent des services de réanimation et dont l'utilisation des préparations hospitalières fait partie des habitudes de services.

Cependant la conception n'est pas loin derrière avec 158 commandes dont la majeure partie est constituée de collyres de néosynephrine et de collyres renforcés.

Un résumé des données recueillies depuis la mise en place du document Excel® est présenté en annexe (Annexe 6).

1.4.3 Bilan des commandes pour les hôpitaux externes à l'AP-HM

La PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite a signé deux conventions avec deux hôpitaux militaires de la région depuis la fin de l'année 2018. Ces deux hôpitaux sont l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Lavéran à Marseille et l'HIA Saint-Anne à Toulon et les conventions concernent exclusivement la sous-traitance de fabrication pour les préparations hospitalières. L'HIA Saint-Anne et l'HIA Lavéran commandent respectivement des DDS et des collyres renforcés de gentamicine, pipéracilline et vancomycine. Même si aujourd'hui, l'activité de sous-traitance ne représente qu'une petite partie des commandes du préparatoire central, ces chiffres sont voués à évoluer puisque certains autres hôpitaux ont d'ores et déjà fait des demandes de devis en vue de potentielles convention. Cela s'explique d'une part par la qualité et la diversité des préparations proposées au sein de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite et d'autre part grâce à une réévaluation des couts au plus juste.

1.4.4 Gestion des non-conformités

Un fichier d'activité réunissant le nombre d'unités préparées par spécialité est tenu à jour grâce à l'ordonnancier. Depuis l'utilisation du document Excel® nous avons accès à l'historique de toutes les préparations réalisées, que les résultats analytiques et bactériologiques soient conformes ou non. Cette base de données est incrémentée régulièrement et elle nous permet d'une part de comprendre ce qui a fait défaut lors de la préparation, et, d'autre part d'améliorer les pratiques afin de permettre une diminution des non-conformités.

Du 1er janvier 2019 au 30 juin 2020 un total de 3716 unités de préparations hospitalières sont revenus non conformes pour diverses raisons dont :

- Hétérogénéité dans la préparation
- Teneur non conforme
- Colonisation bactérienne

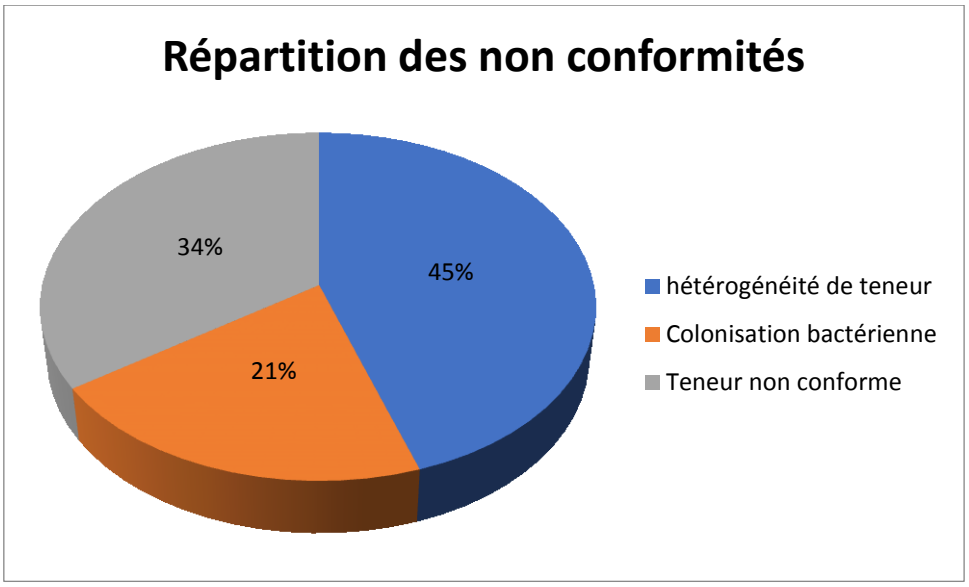


Figure 5 : Répartition des non-conformités des préparations hospitalières.

Le nombre d'unités de préparations réalisées pendant cette même période s'élève à 66576, ce qui donne un pourcentage final de non-conformité de 5,6%. Ces chiffres sont à comparer avec les résultats d'une précédente analyse réalisée sur l'année 2018-2019 qui mettait en évidence 7,4% de lots non conformes. Ces résultats sont encourageant et montrent que les différentes actions mises en place (décrites dans la partie 4) au sein du préparatoire participent à l'amélioration et à la sécurisation des préparations en limitant les erreurs et ainsi diminuant la proportion de non-conformités.

1.5 Essais cliniques

En plus des préparations hospitalières et magistrales réalisées, la fabrication des gélules dans le cadre d'essais cliniques est réalisée au sein de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite. Cela représente une part importante de l'activité puisqu'elle compte environ 74 000 unités par an. La réalisation de ces préparations demande une importante rigueur en termes de fabrication mais également de contrôles (doubles contrôles systématiques à toutes les étapes critiques de la préparation). En pratique cela consiste en la préparation de lots de principes actifs par sur-encapsulation mais également de lots de placébo. De nouveaux essais cliniques sont toujours mis en place régulièrement et l'activité continue de s'accroitre.

1.6 Gestion de la crise COVID-19

A partir du mois de Mars 2020 le quotidien des hôpitaux a été considérablement modifié à cause de la crise sanitaire liée au Coronavirus Sars-Cov2. A la suite de l'annonce du confinement tout le fonctionnement des hôpitaux français a été repensé afin de focaliser les efforts et de mobiliser les équipes autour des services d'urgences, de réanimation et de prise en charge des patients COVID. Le préparatoire a contribué à sa manière aux efforts demandés en intégrant en plus de ses activités habituelles la fabrication d'autres préparations comme :

- Le reconditionnement de flacons de gel hydro alcoolique : comme dans la plupart des hôpitaux, nous manquions de gel hydroalcoolique, nous avons donc reconditionné en moyenne 50 flacons de 500 ml de gel hydroalcoolique quotidiennement à partir de bidon de 5 litres.
- Fabrication de suspensions buvables d'hydroxychloroquine : sur demande des services de réanimation de la Timone, nous avons réalisé des préparations de suspension buvable d'hydroxychloroquine à 40mg/ml pour permettre une administration aux patients intubés ou dans l'incapacité de déglutir.
- Fabrication de gélules d'acétate de Zinc : toujours à la suite d'une demande des services de réanimation de la Timone, nous avons fabriqué une grande quantité de gélules d'acétate de Zinc à 50mg.

En plus des préparations réalisées pendant cette période et directement liés à la Covid-19 d'autres préparations ont vu leur consommation augmenter comme les DDS. Celles-ci étant utilisées principalement en services de réanimation chez les patients intubés durant de longues périodes, il est logique que leur utilisation ait augmentée. Cette période a donc demandé une grande implication et une grande rigueur de la part des équipes face à une activité en hausse de plus de 60% entre les mois de mars et de mai 2020.

PARTIE 3 : LA QUALITÉ

1 Définition et historique

1.1 Définition de la qualité et de l'assurance qualité

1.1.1 La Qualité

Selon l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) la qualité se définit comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système ou d'un processus à satisfaire les exigences des clients et autres parties intéressés » (24). Une précision est apportée quant aux termes employés en précisant que « caractéristiques » est un trait distinctif et que « exigences » est un besoin ou une attente formulée, généralement implicite ou obligatoire (25).

A travers ces données il est aisé de comprendre les objectifs de la qualité : la satisfaction des besoins exprimés et implicites des utilisateurs, d'un produit et d'un service, mais également de la société qui impose des exigences à travers les lois, les réglementations et les codes afin de permettre et d'assurer une bonne gestion interne de l'organisme. Il est possible de parler de maitrise de la qualité si la qualité attendue et la qualité perçue coïncident, en limitant les insatisfactions, le hasard, les non-conformités mais également la « surqualité ».

En pratique on distingue deux « formes » de qualité :

- La qualité dite « externe » : dont les principaux bénéficiaires sont les clients d'un organisme et ses partenaires extérieurs. Cette qualité vient apporter une satisfaction aux clients en leur fournissant des produits et/ou des services en conformité avec leurs attentes dans un but de fidélisation.
- La qualité dite « interne » : dont les bénéficiaires sont la direction et tout le personnel de l'organisme. Celle-ci a pour but d'améliorer le fonctionnement et la maitrise interne de l'organisme. L'objectif est alors la mise en œuvre de moyens efficaces permettant

une description fidèle de l'organisation afin de repérer, d'analyser et de limiter les dysfonctionnements.

1.1.2 L'assurance qualité

L'assurance qualité constitue une partie du management de la qualité qui implique une approche « proactive » ayant pour but de mettre en place, dans le cadre d'un système qualité, un ensemble d'activités préétablies et systématiques pour qu'un produit ou un service soit conforme aux exigences (26). Cette assurance qualité permet de garantir aux acteurs externes (clients distributeurs, partenaires) un niveau de qualité minimum. Dans le cadre de la normalisation, ce niveau est généralement attesté par une norme de la famille ISO 9000. La rédaction d'un cahier des charges, des différentes procédures ainsi que de la démarche de certification en veillant au respect de la mise en œuvre de ces procédures et des éléments de la norme ISO choisie constitue ce que l'on nomme l'assurance qualité (27).

1.2 Histoire de la qualité

Les premières traces retrouvées concernant la qualité remontent à l'époque des pharaons (28). Cette notion est longtemps restée abstraite et mal définie, en effet jusqu'au milieu du vingtième siècle elle était encore simplement synonyme de résultat d'un travail bien fait. Ce n'est qu'à postériori de la seconde guerre mondiale que l'économie de marché a fait son apparition avec l'avènement de la production de masse et l'intensification de la concurrence entre producteurs. Dès lors la marque est devenue un signe absolu de qualité d'un objet.

Afin d'être compétitifs les producteurs ont dû s'organiser pour améliorer le niveau de qualité des objets fabriqués. La première étape a été ce que l'on nomme aujourd'hui le contrôle de la qualité. En fin de chaine de production, avant que les produits ne soient vendus aux clients, une inspection des produits finis était réalisée afin d'éliminer toutes les non-conformités. Ces contrôles se sont renforcés, sont devenus plus stricts, plus fréquents ce qui permis d'obtenir un niveau de qualité supérieur au fil des années.

Le troisième quart du vingtième siècle fut marqué par l'apparition d'une nouvelle notion : l'assurance qualité. Celle-ci est à l'opposé du contrôle de la qualité puisqu'elle vient impacter la mise en place d'un produit afin d'améliorer le process de fabrication et ainsi réduire les couts de production. Cette notion est indissociable de celle de contrôle de la qualité car une assurance qualité efficace permettra de diminuer le nombre de produits non conformes. Le concept du « zéro défaut » a été développé par Philip Crosby au même titre que la définition du coût de la non-qualité. Le diagramme en Annexe 7 permet d'illustrer la pensée de Crosby (29).

L'amélioration globale d'un produit fini passe par l'amélioration de chacune des étapes de fabrication et le contrôle de tous les paramètres entrant dans sa composition. Cela passe par la gestion et la maitrise des matières premières, les contrôles, les appareils de mesure et les non-conformités. Afin d'optimiser et de structurer la recherche de ces paramètres fut créée la règle des 5M :

- Matière : matières premières, documents et données d'information
- Matériel : toutes les machines, équipements, outils, logiciels et technologies utilisées.
- Méthode : permet de décrire la manière de faire et définit les bonnes pratiques de travail.
- Main d'œuvre : tout ce qui concerne le personnel
- Milieu : concerne l'environnement de travail et les paramètres environnementaux qui peuvent avoir un impact direct ou indirect sur les produits ou prestations réalisées.

Aujourd'hui les deux notions précédemment évoquées ont laissé place au « management de la qualité ». Cette notion a une portée plus large sur la qualité d'un produit ou d'une prestation. La satisfaction d'un client n'est plus uniquement associée à la qualité intrinsèque d'un produit, elle dépend de l'aspect esthétique, de la fiabilité, du coût et du service rendu. Cette dernière notion implique une relation de confiance entre le client et la personne qui produit le service, il est donc primordial que les équipes soient sensibilisées à cette volonté de qualité. En conséquence, le management des personnes devient un facteur clé du succès dans la mise en œuvre du management de la qualité (30).

La figure ci-dessous illustre l'évolution du concept de qualité au cours du temps avec les trois grandes évolutions que sont le contrôle, l'assurance et le management de la qualité.

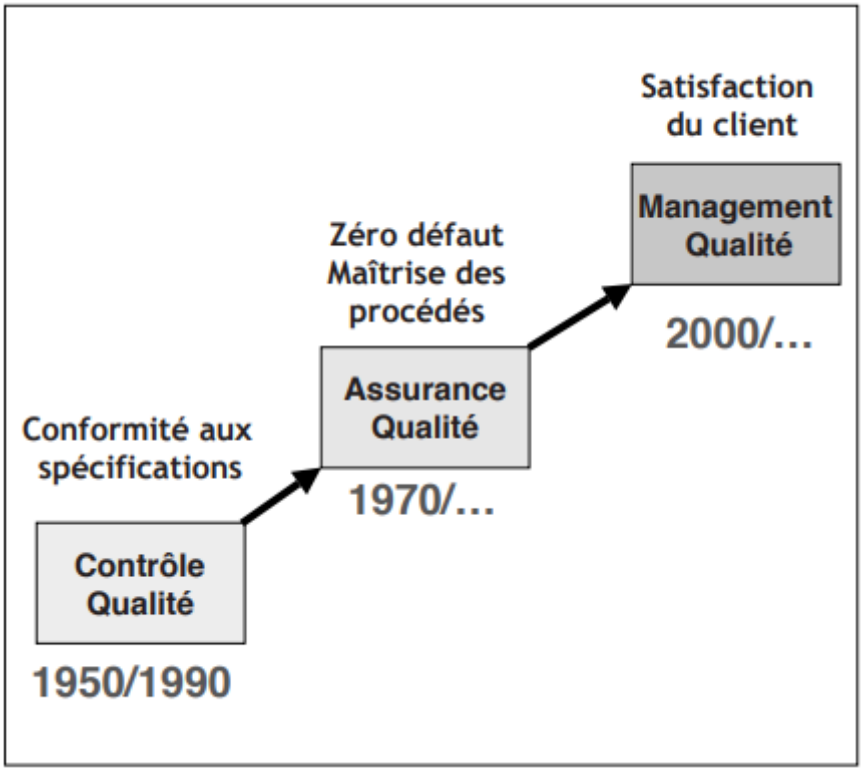


Figure 6 : Evolution du concept de qualité au cours du temps.

1.2.1 La qualité à l'hôpital

Cette notion existe depuis bien longtemps dans le domaine de la santé puisque le serment d'Hippocrate y faisait déjà référence 400 ans avant J-C. A l'époque, la qualité des soins concernait uniquement la qualité des pratiques dont la formation et la qualification des médecins étaient garantes. Cependant les exigences de la part des patients mais également des autorités n'ont cessé d'augmenter menant à une médiatisation de la santé, une judiciarisation de la médecine et une concurrence inter-établissements.

En France, la démarche qualité telle que décrite dans l'industrie s'est progressivement développée dans les hôpitaux et s'est mise en place à partir des années 90 grâce à la parution de différentes lois comme celle du 31 juillet 1991 qui porte sur la réforme des hôpitaux (31). Cette loi prévoyait la mise en place d'une politique visant à garantir la qualité de la prise en charge du patient, cependant la mise en place d'une telle démarche qualité demandait des

moyens en matériel et en personnel important que beaucoup d'hôpitaux n'avaient pas, ce qui a constitué le facteur limitant de son développement (32).

Afin de confronter les hôpitaux à l'amélioration de la qualité des soins et de prise en charge des patients, l'ordonnance du 24 avril 1996 fut publiée avec pour objectif d'obliger les établissements de santé à s'engager dans une procédure d'évaluation externe de la qualité : l'accréditation. Cette accréditation délivrée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) avait pour but d'évaluer objectivement les pratiques afin d'en permettre l'amélioration pour satisfaire les attentes des usagers (ici, les patients).

Ce n'est qu'en 2004 que fut créée la Haute Autorité de Santé (HAS) qui constituera l'instance indépendante et consultative de référence à caractère scientifique. La HAS vient donc suppléer l'ANAES à ses missions avec pour objectifs de garantir l'amélioration de la qualité des soins, le renforcement des liens entre les différents acteurs du système de santé et la transparence de l'information médicale. De manière concomitante à la création de la HAS, le terme d'accréditation sera remplacé par celui de certification.

Cette procédure de certification évolue au fil des années afin de s'adapter à la réalité du terrain concernant la qualité et la sécurité des soins. Cette certification qui, en 2007 ne s'intéressait qu'à mesurer la mise en place de démarches d'amélioration continue de la qualité ainsi que le niveau de qualité atteint par l'établissement de santé s'oriente aujourd'hui (et ce depuis 2014) vers une démarche de certification continue et d'une quantification de l'efficience (33).

2 Management de la qualité

Notion définie comme « l'ensemble des activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité » (34).

La figure 7 illustre l'organisation cyclique du management de la qualité qui dresse la liste exhaustive de toutes les notions nécessaires à la maîtrise et à l'amélioration de la qualité :

- Etablissement de la politique qualité
- Etablissement des objectives qualités
- Création de processus en vue d'atteindre les objectifs fixés
- Planification de la qualité.

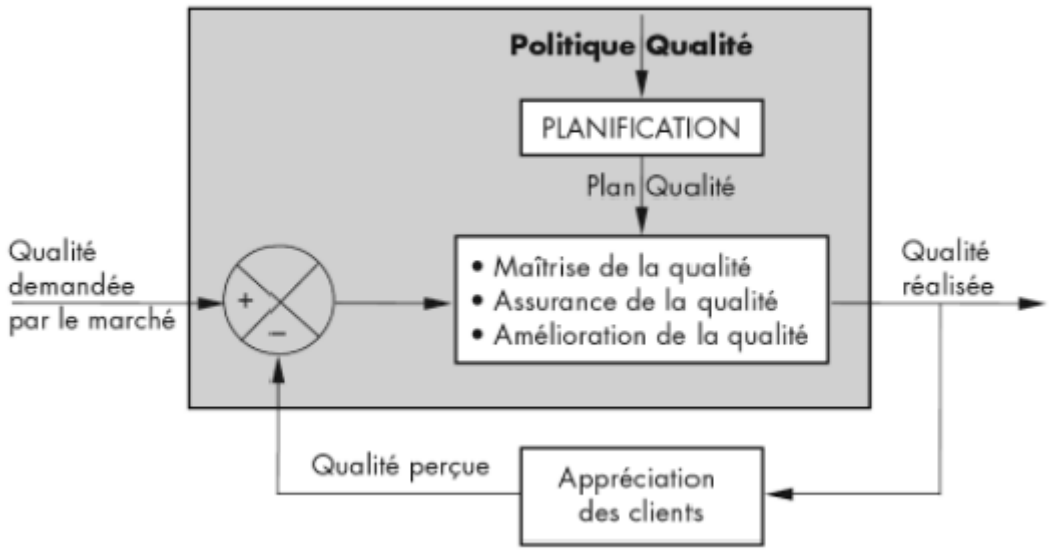


Figure 7 : Organisation cyclique du management de la qualité. (35)

2.1 Les principes de management de la qualité

2.1.1 L'orientation client

L'orientation client représente un des principaux objectifs du management de la qualité qui a pour but de comprendre les besoins des clients afin de répondre à leurs exigences et d'aller même au-delà de leurs attentes. Cette réponse permet d'améliorer la confiance des clients envers l'entreprise ou l'organisme et chaque interaction permet de créer une opportunité de s'améliorer et ainsi de s'adapter aux besoins futurs des clients.

2.1.2 L'engagement de la direction

Le rôle de la direction d'une entreprise ou d'un organisme a un rôle prépondérant car c'est elle qui doit permettre de :

- Définir clairement les objectifs afin d'orienter les équipes.
- S'assurer de la disponibilité des ressources avec toujours pour but la réalisation des objectifs.
- Impliquer le personnel en créant des conditions favorables et par le biais d'une définition précise des objectifs.

2.1.3 L'implication du personnel

L'implication du personnel ne se limite pas à sa définition littérale mais englobe également la compétence et la valorisation du personnel, trois notions essentielles pour l'amélioration des capacités d'un organisme à fournir une réelle valeur ajoutée. Le personnel contribue de manière majoritaire à la réussite d'une démarche qualité par sa bonne connaissance du métier et par sa capacité d'implication afin d'améliorer les compétences de l'entreprise dans son ensemble. Le rôle de la direction dans l'implication du personnel mais également dans la valorisation et dans l'encouragement va permettre à ce dernier de s'approprier davantage les éléments de la démarche qualité par exemple dans le cas de création de documents, de

supports, ou d'achat de matériel. Cette étape constitue donc le prérequis d'un engagement dans une démarche qualité.

2.1.4 L'approche processus

Cette approche représente un autre grand principe du management de la qualité et il consiste à considérer l'activité globale d'une entreprise ou d'un organisme comme un ensemble de processus et sous-processus corrélés entre eux. Un processus intègre deux notions : les éléments d'entrée (ou input) et leur transformation en éléments de sortie (ou output). Les différents processus établis se doivent d'interagir entre eux afin d'assurer une cohérence dans la démarche et de répondre aux objectifs définis par la direction de l'entreprise.

Un processus n'est pas quelque chose de figé, il est voué à être critiqué, redéfini, mesuré et amélioré. Afin de faire vivre un processus et d'en tirer le meilleur il faut que les notions périphériques soient bien définies telles que les objectifs, les éléments d'entrée et de sortie, le pilotage de processus (qui permet d'assurer son efficience) et les indicateurs de performance.

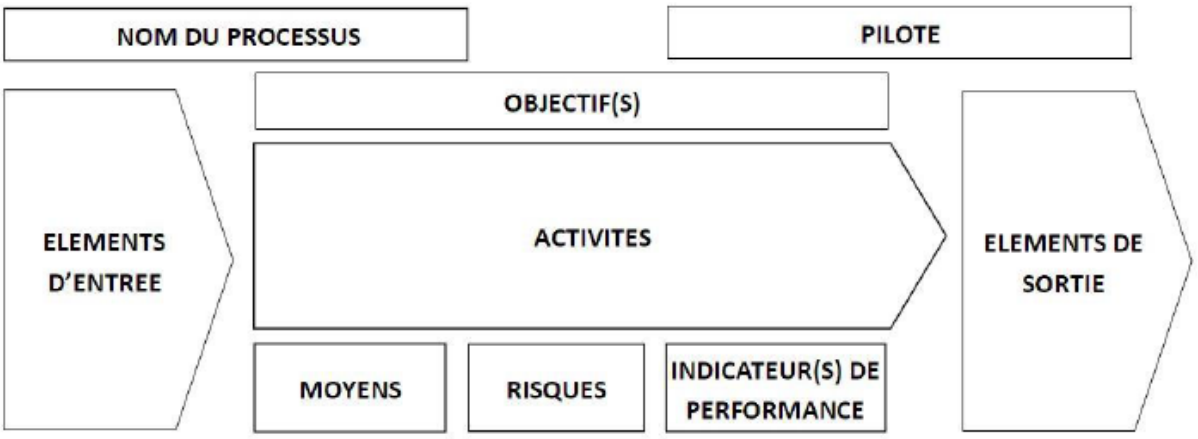


Figure 8 : Carte d'identité d'un processus. (36)

Trois grandes catégories de processus se distinguent appelées les « macro-processus » :

- Les processus opérationnels (ou de réalisation) avec comme source le besoin explicité d'un client pour atteindre la satisfaction de ce dernier.
- Le processus de management (ou de pilotage) qui est l'homonyme du management de la qualité mais directement au sein d'un processus, celui-ci permet d'améliorer et de contrôler en permanence le système.
- Les processus supports qui à eux seuls n'ont pas d'impact direct sur la satisfaction client mais qui permettent d'assurer une réalisation complète et efficace des processus de réalisation.

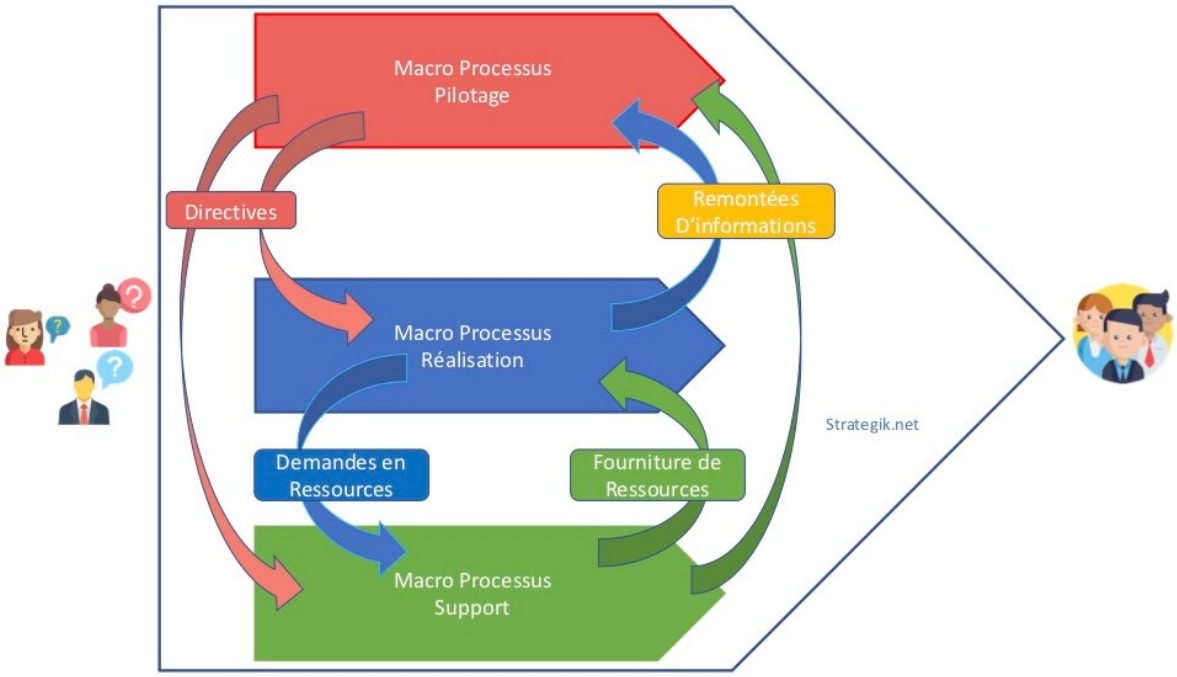


Figure 9 : Schéma des interactions entre macro-processus. (37)

2.1.5 L'amélioration

L'amélioration représente la clé du succès d'un organisme. Cette démarche a pour objectif de ne cesser de progresser afin d'atteindre un niveau supérieur en terme de maitrise de la qualité. Cela passe par l'utilisation d'un système de management de la qualité efficient qui permet une amélioration continue de l'organisation mais également des prestations fournies. Ce principe

du management de la qualité peut être facilement illustré par un schéma souvent utilisé : la roue de Deming. Ce cycle « PDCA » comporte 4 étapes qui s'enchainent successivement de manière continue et infinie.

- Plan (planifier) : consiste à définir précisément les objectifs du système et les processus afin de fournir des résultats cohérents avec les exigences des clients mais également avec les exigences du système qualité de l'entreprise. Cette étape a également pour but de planifier les tâches afin d'établir un « plan d'action ».
- Do (faire) : suite logique de l'étape précédente, cette étape a pour but de mettre en œuvre les actions planifiées. Ces actions peuvent provenir de différentes analyses ou évaluations internes ou externes.
- Check (vérifier) : permet d'évaluer si les actions menées ont été efficaces par l'utilisation d'indicateurs, d'observations ou de mesures.
- Act (agir) : dernière étape du cycle, cette étape consiste à identifier les causes des non-conformités ou des écarts avec les objectifs attendus et ainsi rechercher des pistes d'amélioration pour pérenniser les résultats en améliorant l'efficience. Cette dernière étape enclenche naturellement un nouveau cycle en redémarrant par la planification des améliorations à apporter.



Figure 10 : Le cycle PDCA ou Roue de Deming. (38)

2.1.6 La prise de décision fondée sur des preuves

L'objectif de cette approche est de « réduire l'incertitude inévitable lors des prises de décisions, en s'appuyant sur des données objectives, ou l'on regarde les causes pour comprendre les effets » (39). Ces données se doivent d'être analysables et facilement compréhensibles. Différents outils peuvent aider pour la prise de décision :

- Le QQOQCCP : permet la description succincte mais exhaustive d'une situation : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi.
- La méthode des 5 M : Matières premières, Matériel, Main d'œuvre, Méthode, Milieu.
- Le PDCA : roue de Deming
- Les cartes de contrôle : permettent la surveillance des opérations par le contrôle des caractèristiques en veillant à leur stabilité et leur conformité aux spécifications. Elles s'appliquent à des caractéristiques mesurables.

2.1.7 Le management des relations avec les parties intéressées

Dans cette approche, les « parties intéressées » fait référence à l'ensemble des acteurs susceptibles d'influencer ou d'être influencés par les activités de l'entreprise. Cela englobe : les banquiers, les fournisseurs mais également la réglementation ainsi que la norme ISO9001.

C'est l'échange entre l'entreprise et les parties intéressées qui permettra une amélioration des performances. Certaines peuvent même représenter un risque significatif mettant en jeu la pérennité de l'organisation si leurs attentes et leurs besoins ne sont pas pleinement satisfaits. Pour répondre à ce type de problématique, une identification et une hiérarchisation selon le niveau d'influence, d'intérêt et de priorité sera indispensable.

2.2 Démarche qualité

La démarche qualité représente une approche organisationnelle et un mode de management issue de l'industrie, permettant d'une part la résolution de dysfonctionnements et d'autre part l'amélioration continue de la qualité dans le seul but de satisfaire les clients. Cette démarche

participative permet en outre l'amélioration du fonctionnement global d'une entreprise. La mise en place de cette démarche s'appuie sur les grands principes du management de la qualité.

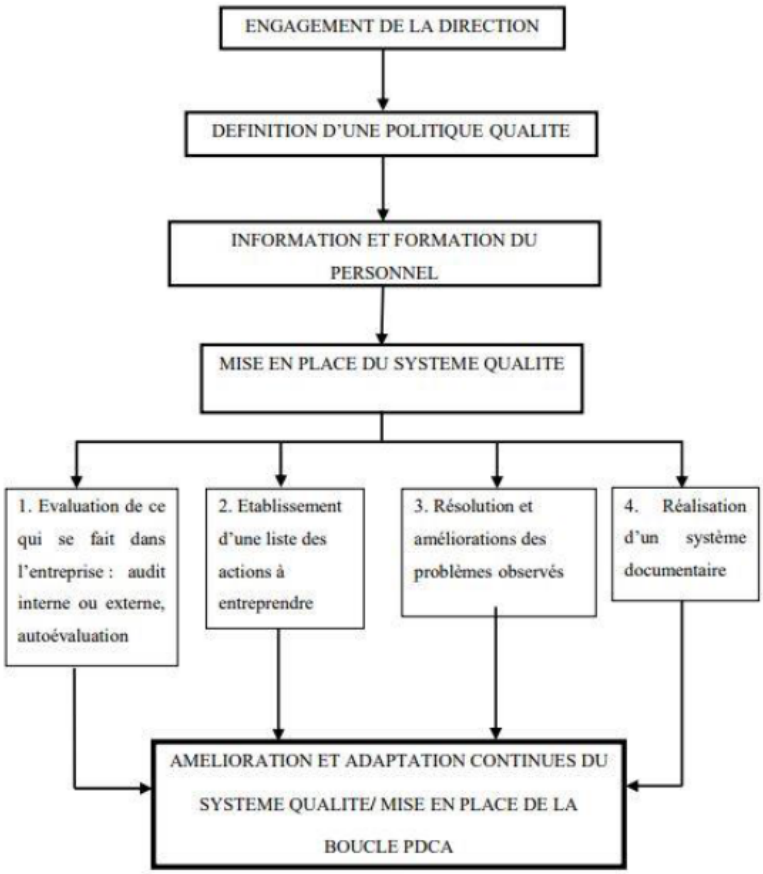


Figure 11. Etapes de mise en place d'une démarche qualité. (40)

Les différents aspects et objectifs de l'entreprise doivent être définis avant d'entreprendre une telle démarche tel que :

- Le champ d'application : afin de définir précisément les objectifs et prestations attendues
- Les moyens humains : cela permettra d'établir un calendrier d'action en assurant une bonne répartition des effectifs
- Le matériel nécessaire : afin d'anticiper les besoins d'un point de vue pratique et de permettre une démarche continue dans l'activité sans être confronté à des obstacles matériels.
- Les responsabilités de chacun : indispensable pour répartir les tâches et assurer l'efficacité du personnel.

Une évaluation initiale doit être réalisée soit en interne par l'entreprise elle-même, soit par un organisme externe. Cette évaluation permettra d'établir un bilan de départ afin d'identifier les points forts et points faibles et ainsi établir les pistes d'amélioration.

2.2.1 Démarche qualité au sein de l'AP-HM

La qualité du service rendu au patient a toujours été la préoccupation première des professionnels de l'AP-HM. Une amélioration permanente des pratiques est indispensable pour répondre à ce niveau d'exigence.

Depuis 2008, afin d'assurer l'amélioration de la qualité, de la sécurité des soins et de l'accueil des patients, des améliorations ont été apportées avec :

- Une coordination de la gestion des risques associés aux soins : ViGeRis (circulaire DGOS416 du 18 novembre 2011)
- La création d'un pôle qualité en 2011

Ces instances permettent de concevoir, proposer et conduire la politique de la qualité et de la gestion des risques engagée par l'AP-HM (41).

La certification :

Une certification est régulièrement mise en œuvre par la HAS (tous les 4 ans). Elle a pour but d'évaluer la qualité et la sécurité des soins dispensés et l'ensemble des prestations délivrées par les établissements de santé. Deux aspects sont étudiés : l'organisation interne et la satisfaction des patients. Cette évaluation est faite par thématiques correspondantes aux critères du manuel de certification.

A l'issue de cette analyse, l'établissement investigué peut se voir attribuer un des 5 niveaux de certification. Les différents niveaux de certification sont les suivants :

- A (décision de certification)
- B (décision de certification avec une ou plusieurs recommandations d'amélioration)
- C (décision de certification avec une ou plusieurs obligations d'amélioration)
- D (décision de suspension momentanée de la certification en raison de réserves sur les thématiques investiguées)
- E (décision de non-certification)

Comité de retour d'expérience :

Le Comité de retour d'expérience (CREX) est une démarche organisée et systématique de recueil et d'analyse méthodique des évènements indésirables associés aux soins sans conséquences graves pour le patient, et des évènements précurseurs de risques, en vue de comprendre ce qui s'est passé et éviter de reproduire une situation comportant un risque (42).

2.3 Gestion documentaire

Le système documentaire d'une entreprise correspond aux fondements dans une démarche qualité. Cela représente l'ensemble de la documentation sur laquelle l'entreprise vient s'appuyer pour la formalisation de son organisation et la mise en œuvre de son système de management (43).

Ce système a pour but :

- D'assurer l'établissement et la communication de la politique qualité.
- L'identification des processus ainsi que leurs interactions ce qui permet de donner une vision globale de l'entreprise.
- D'assurer la capitalisation du savoir-faire et des pratiques acquises par les collaborateurs.
- D'optimiser et de favoriser la répétabilité et la reproductibilité d'une activité.
- De fiabiliser les opérations.
- De s'assurer de la cohérence et de la conformité du travail réalisé par rapport aux exigences du client

2.3.1 Gestion du système documentaire

« La gestion documentaire est l'ensemble des processus dans un environnement donné qui permettent de gérer les documents, sur un support solide ou dématérialisé, de sa création à sa destruction, en passant parfois par une phase de conservation » (44).

La vie d'un document qualité est ponctuée de plusieurs étapes. Il doit être conçus par une personne compétente, validé, approuvé, diffusé puis révisé périodiquement afin d'assurer son maintien à jour. La procédure documentaire permet d'identifier les acteurs de la rédaction du document qualité en définissant les personnes qui rédigent, vérifient et approuvent les documents, elle précise également le mode de diffusion, la période de révision ainsi que l'archivage et l'élimination des documents.

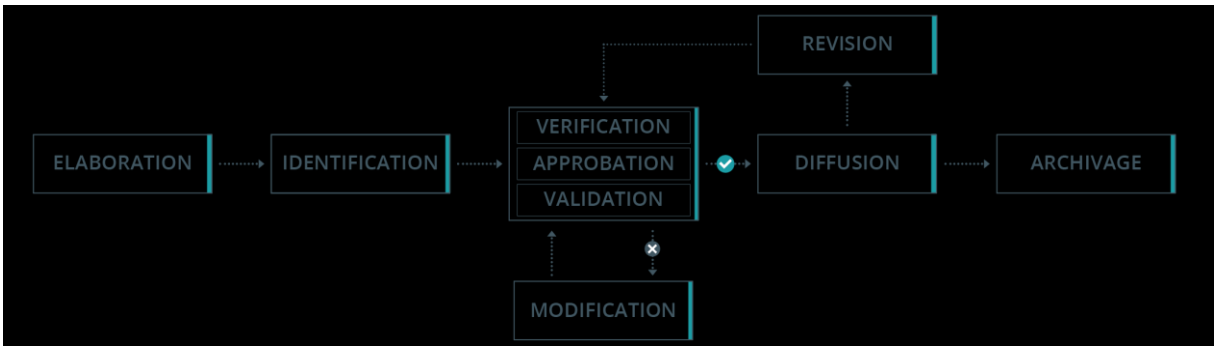


Figure 12. Cycle des documents qualité. (45)

Les documents sont identifiés par un titre et un code afin de faciliter la gestion et de comprendre rapidement de quel type de document qualité il s'agit. Les différentes versions sont numérotées et incrémentées à chaque révision. Certains logiciels permettent de gérer ces documents de manière efficace en améliorant les capacités de recherche des documents et leur conservation en assurant une bonne traçabilité.

2.3.2 Documentation qualité

Les différents documents qualité peuvent être classés en plusieurs familles :

- Le Manuel Qualité : ce document contient une brève présentation de l'organisme, il décrit succinctement les processus du système de management de la qualité (SMQ) et leurs interactions. Il décrit également la politique de l'entreprise concernant le management et l'organisation générale de la qualité. C'est un document « vitrine » de l'organisation de l'entreprise qui permet de communiquer à la fois en interne et en externe.

- Les procédures : Ce sont elles qui décrivent les activités à réaliser. Elles font directement référence aux modes opératoires ainsi qu'à des fiches techniques.
- Les modes opératoires : dans la continuité des procédures ils décrivent plus précisément les tâches à réaliser ainsi que leur chronologie et les moyens nécessaires à leur bonne réalisation. Les modes opératoires sont une étape indispensable à la maitrise et à la pérennisation du savoir-faire.
- Les fiches techniques : elles représentent la carte d'identité d'un produit, d'un matériel ou d'un service en décrivant ses caractéristiques techniques.
- Les formulaires : servent de support aux enregistrements
- Les documents d'enregistrement : permettent de tracer la réalisation d'une activité ainsi que les résultats obtenus. Ils servent de preuves et permettent d'extraire des données chiffrées afin de modifier, d'adapter ou d'améliorer une activité.

Le système documentaire peut être représenté sous forme pyramidale avec au sommet le manuel qualité qui décrit l'ensemble de la politique qualité mais sans rentrer dans les détails opératoires et à la base de la pyramide les enregistrements qui eux renferment l'information avec un niveau de description élevé des activités.

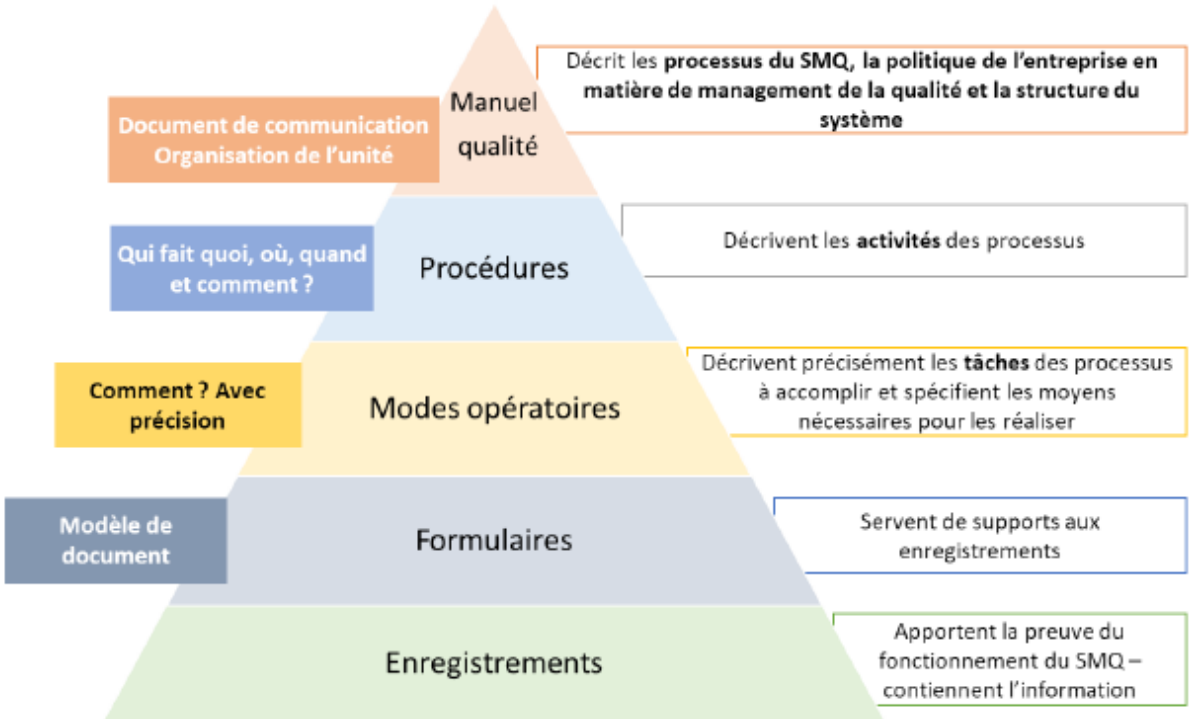


Figure 13. Représentation pyramidale du système documentaire

2.4 Evaluation de la qualité

2.4.1 Indicateurs de processus

Il existe trois catégories d'indicateurs de la qualité :

- Indicateurs de surveillance : permettent une analyse quantitative d'un volume traité. Leur rôle est d'assurer le suivi d'une activité en la quantifiant mais sans lien avec une performance ou une satisfaction attendue. Ces indicateurs peuvent cependant permettre la mise en place d'actions afin de corriger les écarts et ainsi éviter leur sortie des limites de surveillance.
- Indicateurs d'efficacité : reflètent la capacité d'un processus à fournir les résultats attendus, ils sont directement liés à un objectif de performance et servent de preuve pour l'analyse et l'amélioration des résultats.
- Indicateurs d'efficience : ils sont une évolution des indicateurs d'efficacité car ils viennent pondérer ces derniers en incluant les dépenses des ressources liées aux résultats obtenus.

2.4.2 Revues de processus et de direction

Le pilote du processus organise la revue de processus en se basant sur les indicateurs de performance ainsi qu'en analysant les problèmes auxquels il est confronté. L'objectif est de préparer la revue de direction en vue d'une analyse critique du fonctionnement du processus et d'y apporter les corrections nécessaires pour pérenniser son fonctionnement.

La revue de direction permet une analyse périodique du système de management de la qualité en veillant à sa pertinence, son adéquation et son efficacité. Celle-ci implique directement la direction dans l'établissement d'un bilan objectif du SMQ afin d'y apporter des améliorations et ainsi assurer sa mise à jour.

2.4.3 Audits internes

Selon l'ISO 9000 : 2015 l'audit est définit comme « un processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits ».

Les audits internes sont des audits réalisés directement pour le compte de l'organisme et peuvent participer à la réalisation de la revue de direction ou servir à d'autres besoins internes. Ces audits ont pour objectifs :

- D'assurer l'adéquation aux exigences des référentiels de l'entreprise (cahier des charges etc…)
- D'assurer la connaissance et la compréhension des processus au sein de l'entreprise.
- De déterminer l'efficacité du domaine audité.
- De mettre en évidence les améliorations possibles au sein de l'entreprise.

Ces audits doivent être menés de façon régulière et planifiés par des autorités compétentes dans le domaine audité mais qui n'ont aucune implication directe ou conflit d'intérêt avec le secteur concerné. Tous les paramètres de l'audit doivent être définis (critère, méthode, périmètre) et les résultats doivent être enregistrés et conservés dans ce qui sera le rapport d'audit. Ces résultats pourront mettre en avant des écarts éventuels qui serviront de base à des actions d'amélioration.

3 Audit qualité au sein du préparatoire central de la PUI de l'hôpital sainte Marguerite

Durant le mois de novembre 2019, un audit a été réalisé au sein du préparatoire de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite par le Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique (SCQIP). L'objectif de cet audit interne était d'évaluer le circuit complet des préparations magistrales et hospitalières à la PUI de l'AP-HM.

Liste des auditeurs :

- Pascal RATHELOT
- Mathilde VOUILLOT
- Iliona HOUNLIASSO
- Angèle MISCIONE

Liste des audités :

- Christophe JEAN
- Muriel FERREOL
- Jean-Bernard TAOUK
- Alexandre BACCI
- Aurélie FONTALBAT

Dans cet audit tous les aspects du préparatoire ont été abordés notamment :

- Les locaux et l'hygiène
- Le personnel et les appareillages
- Les matières premières (avec et sans risque pour la santé)
- Les opérations de préparations
- Toutes les étapes d'une préparation de la réalisation des protocoles au transport.

L'audit s'est appuyé sur deux types de référentiels :

- Textes réglementaires
    - Article correspondant du CSP (*Article L5138-2*, *Article L5138-3*, *Article L5121-1*, *Article L5121-6*, *Article R5125-45*, *Article R5132-3).*

- Décret du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations
- Arrêté du 29 mars 2011 définissant les conditions de déclaration des préparations hospitalières.

- Bonnes pratiques
  - Bonnes pratiques de préparation
  - Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.

Au total, 11 thématiques représentant plus de 70 items ont été audités. Chaque item peut être jugé conforme, partiellement conforme, non conforme ou non applicable (si celui-ci ne s'applique pas à l'activité auditée).

Thématiques Préparatoire	Nombres d'items
Locaux/ hygiène	8
Personnel	4
Appareillages	5
Matières premières et articles de conditionnements	10
Produits pouvant présenter un risque pour la santé	8
Validité technico-réglementaire	4
Opérations de préparation	8
Préparations terminées	13
Maîtrise des non-conformités et gestion des risques	4
Délégation d'activités	3
Déclaration des préparations hospitalières	3

Tableau 3 : Répartition des items audités.

Le taux de conformité cumulé se compose du taux de conformité complète et du taux de conformité partielle. Au préparatoire central, ce taux de conformité est de 93,1 %.

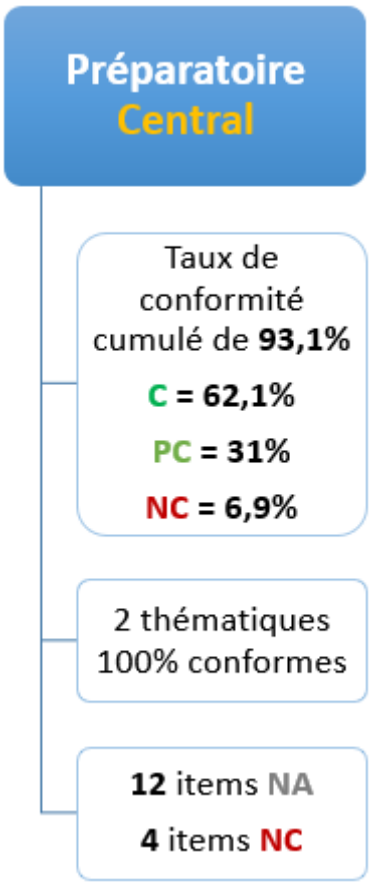


Figure 14 : Taux de conformité cumulé au préparatoire central.

Cet audit a pour but de faire une analyse exhaustive des pratiques au sein du préparatoire hospitalier de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite afin de proposer des pistes d'amélioration pour assurer, si nécessaire, la mise en conformité de certains aspects du préparatoire. L'objectif est donc d'améliorer les pratiques pour les rendre conformes aux attentes des autorités de santé (ARS, ANSM …) dans le cadre de l'application du décret du 21 mai 2019.

Au total seulement 6,9 % des items audités sont revenus non-conformes dont voici une description ci-après.

4 Présentation des items non-conformes.

4.1 Locaux et hygiène

- Préparatoire non stérile :
  - Les bouches d'aération du faux plafond doivent être nettoyées
- Préparatoire stérile :
  - L'indicateur de gradient de pression n'est plus fonctionnel dans la ZAC
  - Portes d'entrée du SAS et porte d'entrée de la ZAC non asservies rendant leur ouverture simultanée possible
  - Pas de fractionnement physique des différentes phases d'habillage au sein du SAS de la ZAC.
  - Pas d'utilisation de cagoule (uniquement des charlottes) ni de bottes stérilisées (uniquement des sur-chaussures) qui représentent les vêtements protecteurs de référence conformes aux critères d'une ZAC de classe A/B.

4.2 Personnel

- Formation du personnel à la réalisation de préparations stériles :
  - L'équivalence de la méthode de contrôle du test de remplissage aseptique réalisée jusqu'alors par l'IHU n'est pas démontrée à la pharmacopée européenne. Il serait judicieux d'en donner la réalisation au SCQIP en lieux et place du recours à l'IHU Méditerranée Infection.
- Formation du personnel à la réalisation de préparations non stériles :
  - L'habilitation de l'équipe de préparateurs n'est pas réalisée de manière périodique comme c'est le cas avec les internes.
  - La formation des externes devient compliquée lorsque les deux externes sont nouveaux au préparatoire, un chevauchement de poste serait donc adapté, voire l'attribution de postes fixes.

- Formation du personnel travaillant en ZAC :
    - Aucune formation spécifique n'est réalisée pour le personnel amené à travailler en ZAC (internes, préparateurs, techniciens de surface etc…)

4.3 Appareillage

- Entretien et révision :
    - La fréquence d'entretien et de révision des machines utilisées pour les préparations n'est pas clairement établie.

4.4 Système documentaire et SMQ

- Procédures :
    - La majorité des procédures validées sont accessibles en format papier dans les classeurs du préparatoire, cependant elles ne sont pas disponibles dans le logiciel GED normea™.

4.5 Matières premières et conditionnement

- Articles de conditionnement :
    - Les articles de conditionnement non stériles ne font pas l'objet d'une vérification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne. Le SCQIP ne fait pas de contrôle de la conformité des articles de conditionnements aux monographies de la Pharmacopée Européenne.

- Matières premières :
    - Les dates d'ouverture n'apparaissent que sur les contenants de MPUP liquides et non solides, cependant il est impossible pour celles-ci d'exclure une altération de la matière première causée par l'humidité ou l'air ambiant.
    - Les préparations magistrales n'étant pas déclarées à l'ANSM, elles ne peuvent donc pas utiliser des MPUP soumises à restriction.
    - Absence de tableau récapitulatif de classes et catégories de danger associées aux pictogrammes des produits dangereux sur l'armoire des MPUP concernées.
    - La formation du personnel sur la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protections adaptés n'est que partiel et n'inclut par exemple pas le personnel affecté au nettoyage des locaux.
- Matières premières présentant un risque pour la santé :
    - Aucune procédure n'existe concernant l'enregistrement des incidents de manipulations de produits à risque au niveau du préparatoire central, ni commune aux différents sites de la PUI.
    - Les MPUP sur liste I ne sont pas séparées des MPUP sur liste II.
    - Les MPUP ne sont pas conservées dans un placard à clé ou à code.
    - Il n'existe pas de kit de décontamination et de trousse d'urgence adaptés aux risques spécifiques des produits chimiques dangereux du préparatoire (MPUP à risque, solvants).
    - Il n'existe pas de protocole formalisé de nettoyage et d'inactivation des produits à risque sur les surfaces inertes.
    - La mise à jour régulière des fiches de données de sécurité des produits présentant un risque pour la santé n'est pas établie.
    - Les MPUP entrant dans la liste des substances CMR ne sont pas séparées physiquement des autres MPUP au sein des armoires de stockage.
    - Les pictogrammes ne sont pas affichés sur la liste présente sur la porte de l'armoire contenant les substances inflammables.

4.6 Aspect technico-réglementaire des préparations

- Faisabilité des préparations :
  - En période de garde la faisabilité des préparations magistrales n'est pas évaluée en prenant en considération les substances soumises à restriction par l'ANSM.
  - Il n'existe pas de support type « compte rendu d'analyse de faisabilité d'une nouvelle préparation ». De plus aucune confirmation ou preuve d'évaluation de la faisabilité d'une préparation magistrale n'apparait sur la fiche de fabrication.
- Opérations de préparations :
  - Les calculs de rendement de préparation n'apparaissent pas sur les fiches de préparations.
  - Aucun contrôle systématique par calcul de « l'écart de la masse nominale » n'est réalisé : idée de l'utilisation de l'outil Capstool™.

4.7 Conformité et gestion des préparations terminées

- Etiquetage :
  - La voie d'administration n'apparait que pour les collyres et non sur les solutions buvables et les gélules : risque de confusion (exemple des solutions buvables et solutions cutanées).
  - La totalité des excipients des collyres n'apparait pas sur l'étiquette : problématique de place et de lisibilité des étiquettes.
- Echantillonnage :
  - Les précautions particulières à observer, lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ainsi que les conditions de stockage des échantillons ne sont pas mentionnées dans la procédure de prélèvement des échantillons.
  - La date d'échantillonnage n'apparait pas sur l'étiquette des récipients contenant les échantillons des préparations terminées.
  - Le nombre d'échantillons placés dans l'échantillothèque n'apparait pas.
  - Aucune sortie d'échantillons de l'échantillothèque n'est tracée.

- Archivage :
    - Les fiches d'incidents qui relèvent les anomalies survenues au cours de la préparation sont archivées informatiquement en dehors du dossier de lot de la préparation et si une préparation est détruite, le dossier de lot n'est donc pas conservé.
    - L'archivage des dossiers de lot n'est pas informatisé mais ils sont stockés sous format papier dans des cartons d'archives.
    - La personne ayant réalisé une préparation n'est pas explicitement mentionnée dans le registre des préparations (uniquement à travers le numéro de lot).
- Ordonnancier :
    - Le numéro de lot des préparations dispensées n'apparait pas toujours sur l'ordonnancier de dispensation.
    - Le nom et le prénom des patients destinataires pour les préparations magistrales ne sont pas toujours mentionnés.
- Gestion des non-conformités :
    - Une fiche d'incident faisant état des lieux des anomalies rencontrées doit être liée au dossier de lot de la préparation concernée.
- Transport :
    - Les glacières transportant des préparations hospitalières ne sont pas systématiquement scellées par un système d'inviolabilité : notamment celles contenant des substances stupéfiantes.

PARTIE 4 : AMELIORATIONS ET DOSSIER ARS

1 Amélioration des outils de gestion

1.1 Gestion des stocks

1.1.1 Présentation du Visual Basic pour application (VBA)

Visual Basic pour Application dérive directement du langage BASIC acronyme de *Beginner's All-purpose Symbolic Instruction Code*, conçu en 1963 par John Kemeny et Thomas Eugene Kurtz au Darmouth College (46). L'objectif de ce langage était initialement de rendre accessible les ordinateurs (dont l'utilisation nécessitait l'emploi d'un langage de programmation) aux étudiants ne travaillant pas dans des filières informatiques ou scientifiques.

Le BASIC devait être :

- Simple à utiliser pour les non-initiés
- Généraliste
- Améliorable et permettant d'ajouter des fonctionnalités plus complexes
- Interactif
- Réactif (délais de réaction faible)
- Accessible sans compréhension du matériel informatique
- Un outil permettant d'isoler les utilisateurs du système d'exploitation

Visual Basic pour application (VBA) est une implémentation de Microsoft Visual Basic intégrée aux applications Microsoft Office. Ce VBA est un langage de programmation permettant de créer facilement des programmes informatiques pour permettre une automatisation de certaines actions répétitives ou bien dans la réalisation d'un nombre important d'opérations de manière simplifiée par l'exécution d'une seule commande.

L'utilisation des macros en VBA permet par exemple de définir des objets (cellules, classeur…) et leur associer une ou des actions permettant leur interaction.

1.1.2 Création du document de gestion de stock à l'aide du logiciel Excel® et VBA

Lors de la création du préparatoire central en 2014, la gestion des stocks s'est naturellement faite grâce à un document papier qui était mis à jour régulièrement (dont un exemple est présenté en Annexe 8). Ce document était modifié au cours de la journée en fonction des commandes préparées et des préparations dispensées puis il était réédité en fin de journée une fois l'activité terminée. Cette solution était adaptée au début du préparatoire lorsque le nombre de préparations hospitalières était relativement restreint et que le nombre de commandes hebdomadaires par les différents sites de l'AP-HM l'était également. Cependant au fur et à mesure du développement du préparatoire hospitalier, certaines problématiques se sont posées comme :

- La clarté du support de gestion des stocks
- La visibilité des stocks
- L'absence d'historique détaillé des préparations dispensées
- L'augmentation rapide du nombre de préparations hospitalières
- L'augmentation du nombre de commandes hebdomadaires
- La gestion des périmés et des non-conformités
- L'impact écologique de l'édition quotidienne de plusieurs feuilles de papier.

Face à ces problématiques nous avons réfléchi à une solution permettant une gestion optimisée des stocks dans le but d'améliorer la qualité et l'efficacité de notre travail. L'outil informatique paraissait être adapté pour répondre à nos attentes.

L'achat d'un logiciel spécialement dédié à la gestion des stocks du préparatoire central n'a pu être fait pour des raisons financières. Nous avons donc tenté d'utiliser PHARMA® qui est le logiciel de gestion des stocks de médicaments et dispositifs médicaux actuellement utilisé au sein de l'AP-HM. Cependant la gestion des stocks du préparatoire nécessite une gestion des lots et des dates de péremptions difficilement applicable sur PHARMA® car le logiciel est utilisé par les différentes pharmacies sites de l'AP-HM et nécessite donc une uniformisation des pratiques, difficiles à mettre en œuvre. De plus, le logiciel PHARMA® ne nous permettait pas de visualiser rapidement l'état de nos stocks tel qu'il est configuré actuellement. Autant de problématiques qui nous ont poussé à abandonner l'idée d'utiliser ce logiciel pour la gestion des stocks du préparatoire et à chercher une autre solution.

L'objectif était de permettre une automatisation de la gestion des stocks, deux solutions s'offraient à nous : l'utilisation du logiciel Access® ou Excel® de Microsoft Office®. Pour des raisons personnelles de connaissances du logiciel Excel® nous avons retenu ce choix pour tenter d'améliorer la gestion de nos stocks.

L'idée était de proposer un document facile d'accès et permettant une gestion aisée des stocks par l'utilisation de fenêtres et de boutons interactifs (figure 14). Ce document avait pour objectif de répondre aux problématiques précédemment citées auxquelles un document papier ne répondait plus.

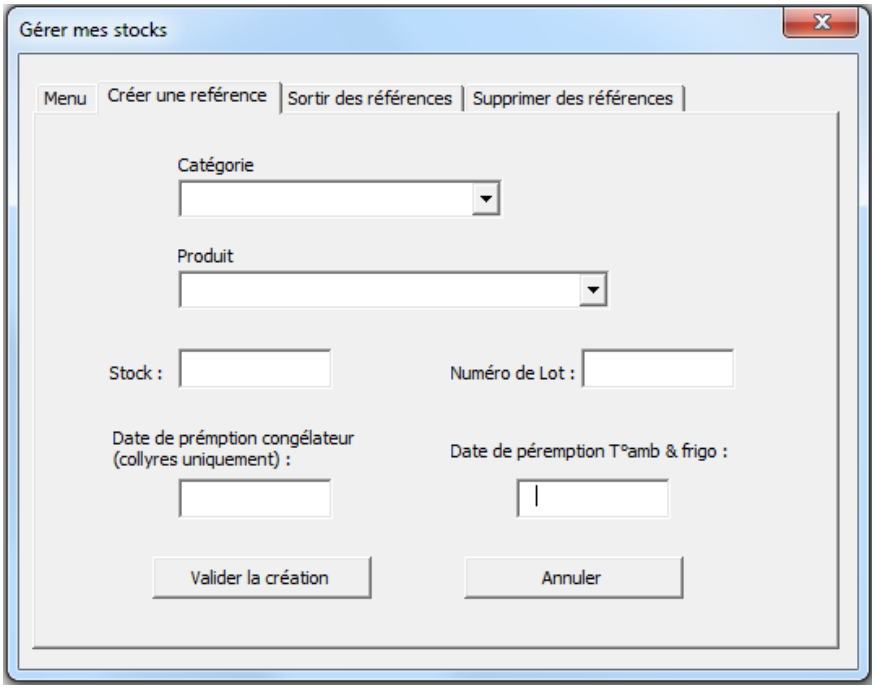


Figure 15: Fenêtre de gestion des stocks

Les principaux avantages attendus de ce document de gestion étaient :

- Un support informatique stocké sur un serveur partagé : le stockage sur le serveur partagé de l'AP-HM permet d'éviter toute suppression accidentelle du document.
- La clarté du support sans corrections manuscrites diminuant la lisibilité.
- Une visibilité rapide des stocks par l'utilisation de codes couleurs permettant de mettre en évidence les seuils bas et ainsi permettre une production adaptée aux consommations.
- L'enregistrement de l'historique des dispensations réalisées pour les différents sites de l'AP-HM et hors AP-HM. Cela permet non seulement de visualiser l'évolution du

volume de préparations hospitalières au cours du temps mais également de chiffrer le cout de ces préparations et donc d'estimer les économies réalisées en comparaisons aux commandes qui étaient faites auprès de prestataires comme l'AGEPS jusqu'à la mise en place du préparatoire central.

- De répondre à l'augmentation rapide du nombre de commandes et donc de préparations hospitalières par l'utilisation d'un document clair et simple d'utilisation.
- De visualiser rapidement les lots et les dates de péremptions par l'utilisation de codes couleurs afin d'améliorer la gestion des périmés.
- D'utiliser un support permettant la dématérialisation et ainsi diminuer l'impact écologique des pratiques du préparatoire.

Différentes versions du document ont été nécessaires avant sa mise en place définitive dont un exemple est présenté en Annexe 9.

1.2 Gestion des matières premières

La création d'un registre des matières premières a permis de tracer de manière assidue la réception ainsi que les fournisseurs, les lots et dates de péremption des matières premières commandées. Chaque matière première réceptionnée est accompagnée d'un rapport d'analyse dont l'authenticité et la conformité sont vérifiées par le SCQIP. Ce dernier stock également un aliquot de la matière première au sein d'une échantillothèque dédiée. L'échantillothèque permet de retrouver une matière première utilisée lors de la fabrication d'une préparation et ainsi d'en tester la conformité en cas de nécessité. Cette traçabilité est indispensable pour assurer la bonne gestion des matières premières et pour garantir la qualité des préparations effectuées au sein du préparatoire central.

1.3 Gestion des échantillons

Jusqu'à présent les échantillons de préparations hospitalières et magistrales étaient stockés dans des compartiments dédiés et la traçabilité se faisait sur un cahier mais celui-ci était incomplet et manquait de détails. Depuis le mois de Mai 2020 deux registres ont été créés

pour garantir la traçabilité des échantillons de préparations hospitalières et magistrales (Annexe 10).

1.4 Gestion des commandes

Jusqu'au mois de novembre 2019 lorsque les différents sites de l'AP-HM faisaient une commande celle-ci était traitée comme résumé dans la partie II de cet ouvrage. Un bon de dispensation accompagné d'un document appelé « bordereau d'émission » étaient édités pour chaque référence commandée. Cette pratique menait parfois à l'édition de plus de 8 à 12 feuilles de papier plusieurs fois par semaine. La préparation et l'édition de ces documents en plus d'être très chronophage nécessitaient une retranscription des numéros de lots et dates de péremption par le pharmacien ou l'interne en charge de la préparation de la commande.

L'objectif de la modification des pratiques était d'une part de diminuer la quantité de papier utilisée à une feuille par commande, mais surtout d'éviter la retranscription qui est une source d'erreur majeure (interdite dans la pratique médicale). Le préparatoire hospitalier se rapprochant en tout point d'une industrie pharmaceutique à échelle réduite, nous avons décidé de suivre le même modèle en ne joignant qu'une seule feuille par commande sur laquelle figure toutes les informations nécessaires concernant les préparations commandées (références, lots, péremptions, modalités de conservation, hôpital expéditeur et destinataire etc…). Le remplissage du bon de livraison se fait simplement par l'utilisation de la commande copier/coller après dispensation informatique sur le document Excel®. Nous avons uniformisé les formats entre le document Word® et le document Excel® afin que cette fonction puisse être utilisée correctement sans risque de décalage de ligne. Cela permet l'édition d'un bon de livraison regroupant les principales informations de manières succincte (Annexe 11).

2 Amélioration des pratiques

2.1 Optimisation des protocoles de fabrication

2.1.1 Révision des modes opératoires

Lors de la mise en place d'une préparation hospitalière, le préparatoire s'appuie sur des références scientifiques et sur des référentiels comme les Bonnes Pratiques de Préparation ou encore la Pharmacopée Européenne. Cela permet dans la plupart des cas :

- De s'assurer de la faisabilité de la préparation
- D'obtenir un mode opératoire pour la réalisation de la préparation

A partir de ces informations, des préparations « test » sont réalisées au préparatoire et analysées par le SCQIP dans le but de vérifier la mise au point du mode opératoire. Cela implique directement l'établissement d'une nouvelle méthode de dosage par le SCQIP par l'application de tests de teneur et par l'étude de leur répétabilité et reproductibilité. Une fois le mode opératoire et la méthode de dosage validés par le SCQIP, la préparation hospitalière doit faire l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM dans un délai d'un mois. Cette démarche permet d'adapter toutes les préparations hospitalières en fonction des matières premières utilisées, des excipients, de leurs propriétés physico-chimiques et des éventuelles interactions.

Problématique : lors de la fabrication d'un lot pour la mise en place du mode opératoire et des méthodes d'analyses, il se peut que des variations « opérateurs dépendant » biaisent la conformité des préparations ce qui empêche leur reproductibilité.

Exemple des gélules d'amiodarone à 50 mg :

Jusqu'en janvier 2020 seules les gélules de 5 mg et 20 mg d'amiodarone étaient disponibles au préparatoire central. A partir de Janvier 2020, un nouveau dosage de gélules d'amiodarone a été mis au point avec des gélules de 50 mg.

- Problématique : après la mise en place du mode opératoire et de la validation de la méthode de dosage par le SCQIP, la fabrication des premiers lots de gélules a eu lieu. En revanche, près de 80% des lots de gélules d'amiodarone à 50 mg étaient non-

conformes en raison d'une homogénéité non satisfaisante voire des concentrations d'amiodarone trop faibles lors des dosages analytiques.

- Essais : pour apporter un élément de réponse à cette problématique, des lots de gélules d'amiodarone à 50 mg ont été fabriqués par des opérateurs différents afin de vérifier l'origine de ces non-conformités, sont-elles liées à l'utilisateur ou proviennent-elles d'autre part ? A la suite de ces tests les résultats étaient identiques puisque la grande majorité des préparations réalisées revenaient non conformes par défaut d'homogénéité et teneur trop basse. Cela a permis de déceler un problème dans le mode opératoire.
- Analyses : l'analyse des résultats nous a permis de concentrer nos efforts sur les caractéristiques physico-chimiques de l'amiodarone. Ce principe actif est connu pour sa mauvaise résistance à l'écrasement mais également pour son aspect cotonneux. Dans les préparations dosées à 5 ou 20 mg, les proportions d'amiodarone par rapport à l'excipient sont plus faibles que pour les gélules à 50 mg et ne posent donc pas de problèmes. Cependant pour les gélules à 50 mg, l'éprouvette permettant de mesurer les volumes de poudres est quasiment remplie par de l'amiodarone « pure » qui, par son aspect cotonneux créée des lacunes au sein de l'éprouvette. Lors du transfert dans les gélules et de l'arasage de celles-ci, ces lacunes provoquent un manque de poudre aboutissant à une hétérogénéité et à une teneur trop faible en principe actif pour certaines gélules.
- Correctifs : dans la plupart des préparations hospitalières sèches réalisées au préparatoire central, lors du remplissage de l'éprouvette pour la mesure des volumes aucun tassage n'est nécessaire car cela compacte la poudre et augmente la quantité totale de poudre pour un même volume, ce qui rend le remplissage et l'arasage des gélules très compliqué. Concernant cette préparation de gélules d'amiodarone à 50 mg cette étape de tassage semblait nécessaire afin de compacter la poudre pour supprimer les lacunes créées par l'aspect cotonneux de l'amiodarone. Nous avons donc modifié le mode opératoire en ce sens en rajoutant une étape de tassage lors du remplissage de l'éprouvette afin qu'aucune lacune ne soit visible lors de la lecture du volume total de poudre.
- Résultats : à la suite de cette modification du mode opératoire nous avons pu observer que toutes les préparations de gélules d'amiodarone 50 mg sont revenues conformes en termes d'homogénéité et de teneur. La problématique était donc bien liée à une adaptation du mode opératoire.

- Discussion : Lors de la mise en place d'une préparation hospitalière tous les facteurs doivent être parfaitement maitrisés car ils sont susceptibles à eux seuls de mettre en péril la conformité d'une préparation. C'est le contrôle de tous les facteurs de variabilité d'une préparation qui rend celle-ci reproductible et répétable en assurant ainsi sa conformité tout au long de son process de fabrication.

2.1.2 Uniformisation des feuilles de fabrication

Dans la continuité de la mise à jour des documents. Jusqu'à présent, les feuilles de fabrication étaient des feuilles vierges dont certains champs étaient préremplis, celles-ci étaient complétées de manière manuscrite lors de chaque préparation. Cela provoquait la création de feuilles de fabrication peu lisibles en plus d'augmenter le risque d'erreur. Nous avons donc décidé de revoir entièrement les feuilles de fabrication en créant pour chaque préparation, une feuille de fabrication entièrement préremplie afin d'améliorer la clarté des documents mais également de réduire grandement le risque d'erreur lié au remplissage des champs vides par l'utilisateur (Annexe 12).

2.1.3 Mise à jour de l'appareillage pour les préparations liquides

L'évolution de l'activité du préparatoire en termes de diversité mais également de volumes de préparations nous a mené à l'acquisition de nouveaux appareils afin de répondre à une demande toujours croissante de préparations.

<u>Utilisation d'une pompe péristaltique : cas des solutions buvables, sirops et DDS.</u>

Jusqu'à présent les flacons contenant les préparations de solutions buvables, sirops et DDS étaient remplis à l'aide de seringues dites « de gavages » présentant un long embout à leur extrémité. Cette méthode de remplissage en plus d'être chronophage était source d'hétérogénéité de volume car très peu précise. Nous avons donc décidé d'acquérir une pompe péristaltique qui présente plusieurs avantages répondant pleinement à nos attentes :

- Un débit de remplissage satisfaisant de plus de 8 ml par seconde permettant un remplissage rapide des flacons de 30 ou 60 ml.

- La dispensation d'un volume précis et constant permettant d'améliorer l'homogénéité des préparations.
- Permet un travail dans des conditions de propreté accrue.

Utilisation d'un batteur adapté : solutions buvables et sirops.

Jusqu'à présent seul un batteur-mélangeur gros volume (de 3 à 15 litres) était disponible au préparatoire central. Ce type d'instrument n'est pas adapté pour le mélange de petits volumes car il ne permet pas une bonne homogénéité. En plus de ce batteur-mélangeur de gros volume nous nous sommes procuré un batteur-mélangeur adapté à des volumes compris entre 200 ml et 3 litres pour permettre la fabrication d'autres préparations pour lesquelles le mélange manuel n'était pas adapté.

Ce type de batteur présente plusieurs avantages :

- Rapidité de préparation
- Meilleure homogénéité
- Propreté des préparations
- Mélange durant un temps fixe et défini

2.1.4 Mise à jour de l'appareillage pour les préparations sèches

Pour suivre l'augmentation des demandes de préparations de la part des différents sites de l'AP-HM et hors AP-HM nous sommes amenés à fabriquer de plus en plus de lots de 300 gélules à l'aide d'un gélulier automatique ProFiller®. Cependant l'étape critique de la fabrication des lots de 300 unités est le mélange des poudres qui est une étape fastidieuse, répétitive et chronophage. Cette étape est déterminante pour la conformité des lots, il est donc impossible de la raccourcir ou de la modifier. Pour pallier cette problématique nous sommes en train d'étudier les différentes offres possibles afin de nous procurer un mélangeur de poudre adapté à nos volumes de production.

Des tests ont été réalisés avec un broyeur mais celui-ci n'étant pas adapté aux volumes de poudre utilisés provoquait soit une perte trop importante de poudre, soit une modification de l'aspect des poudres due à une vitesse de rotation excessive et à un échauffement des pales de mélangeur.

Les avantages attendus d'un mélangeur adapté à nos volumes de poudre sont :

- Une automatisation du mélange : permettant de programmer le mélangeur et ainsi faire autre chose durant ce temps « mort »
- Assurer une meilleure homogénéité des poudres
- Supprimer l'impact de l'utilisateur sur la conformité du mélange
- Travailler dans de meilleures conditions de propreté
- Permettre de répondre à l'augmentation des volumes de production.

Un mélangeur adapté à des petits volumes de poudre (100 gélules) serait également nécessaires pour les raisons listées ci-dessus.

2.2 Amélioration de l'étiquetage

2.2.1 Uniformisation et mise en conformité des étiquettes

Afin d'améliorer la qualité de nos productions et d'être en parfaite conformité avec les bonnes pratiques de préparation, nous avons fait évoluer l'étiquetage de nos préparations. En effet certaines informations doivent apparaitre sur les étiquettes afin de dresser la liste exhaustive des données liées à une préparation.

Sur les étiquettes doivent figurer les informations suivantes :

- *L'établissement à l'origine de la préparation*
- *L'adresse de l'établissement*
- Le nom de la préparation
- Le dosage de la préparation
- La concentration ainsi que le volume (pour les préparations liquides)
- *La dose totale dans le conditionnement (pour les préparations liquides)*
- *La liste exhaustive des excipients à effets notoires*
- Le numéro de lot
- La date de péremption
- Les conditions de stockage (réfrigérateur, à l'abri de la lumière etc…)
- *La voie d'administration (orale, nasale, ophtalmique, dermique etc…)*

Les lignes soulignées et en italique ci-dessus sont les informations que nous avons ajouté sur chaque étiquette de toutes les préparations concernées pour leur mise en conformité.

Le rajout de toutes ces informations sur les étiquettes rendait la lisibilité très difficile nous avons donc modifié nos supports d'étiquetage pour permettre une meilleure lisibilité dont une illustration est présentée en Annexe 13.

2.3 Echanges avec le SCQIP

Dans le quotidien du préparatoire de l'hôpital Sainte-Marguerite, les échanges avec le SCQIP occupent une place prépondérante. Depuis la projection de la mise en place d'une préparation hospitalière jusqu'à l'analyse de la conformité de celle-ci avant sa dispensation le SCQIP occupe une place centrale à propos des lignes de conduite à tenir pour la réalisation des préparations hospitalières afin d'en assurer la faisabilité, la qualité et la conformité aux référentiels. C'est donc un interlocuteur privilégié qui coordonne toutes les étapes de la mise en place de toutes les préparations hospitalières.

2.4 Etudes de faisabilité

La mise en place des préparations hospitalières répond à une demande de la part des différents services de l'AP-HM. La réalisation d'un protocole détaillé de fabrication fait suite à une étude de faisabilité issue de nombreux échanges entre le SCQIP et le préparatoire central de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite. Ces échanges se font par courriel via la messagerie sécurisée hospitalière et n'étaient jusqu'à présent pas tracés informatiquement ou archivés sous format papier. Nous avons pris la décision de créer un dossier informatique dans lequel l'ensemble des échanges entre le SCQIP et le préparatoire central seront tracés. Cela permettra de créer un dossier de faisabilité pour chaque nouvelle préparation mentionnant toutes les références et documents utilisés pour la mise en place du nouveau protocole.

2.5 Création et mise à jour de procédures

Bien que de nombreuses procédures soient présentes sur la plateforme Normea®, jusqu'à présent aucune procédure d'enregistrement n'existait concernant les incidents de manipulations de produits à risques au niveau du préparatoire central ou des différents sites de la PUI. Cela a été mis en évidence par l'audit réalisé par le SCQIP au mois de novembre 2019.

Pour répondre à ce défaut, une procédure est en cours de rédaction, une fois celle-ci terminée, elle sera présentée à l'ensemble de l'équipe pharmaceutique afin de s'assurer de leur connaissance quant à la marche à suivre et au comportement à adopter en cas d'incidents lors de la manipulation de produits à risques.

3 Mise en conformité des locaux

3.1 Mise à jour des affichages

3.1.1 Renouvellement de l'étiquetage des armoires de stockage

Au sein du préparatoire, l'ensemble des matières premières, excipients et conditionnements sont stockés dans des armoires suspendues au-dessus des paillasses de travail. Les habitudes de travail ainsi que les gestes répétitifs représentent un avantage (rapidité d'exécution, efficacité) autant qu'ils peuvent être source d'erreur (automatismes). Ainsi, pour permettre de limiter ces erreurs et d'assurer une meilleure lisibilité des affichages nous les avons mis à jour. Une armoire anti-feu est disposée à l'entrée du préparatoire, celle-ci contient de nombreuses solutions inflammables, nous avons donc mis à jour l'affichage présent sur les portes de cette armoire en y inscrivant la liste exhaustive des solutions présentes à l'intérieur ainsi que l'affichage des cryptogrammes associés aux dangers que représentent ces matières.

3.2 Réorganisation des matières premières

3.2.1 Séparation des matières premières hospitalières et magistrales

Durant les horaires d'astreinte pharmaceutique de la pharmacie, l'interne peut être amené à réaliser des préparations magistrales pour l'hôpital Sainte-Marguerite mais également pour l'hôpital de la Timone. Afin de limiter les erreurs et les confusions durant ces horaires, nous avons fait le choix de séparer les matières premières utilisées pour la fabrication des préparations magistrales et celles utilisées pour la fabrication des préparations hospitalières.

Cela permet une plus grande clarté dans les armoires, une meilleure lisibilité des contenants et une diminution du risque d'erreur en sachant si une préparation hospitalière est déjà disponible au sein du préparatoire.

3.2.2 Identification des matières premières dangereuses et manipulation

Certaines matières premières stockées au préparatoire font partie de la famille des matières Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques (CMR). Jusqu'à présent, aucune distinction n'était faite quant à l'affichage et au stockage de ces matières premières au sein des armoires de stockages.

Dans la continuité de la mise en conformité du préparatoire, et pour répondre aux éléments améliorables relevés par l'audit du SCQIP de novembre 2019 nous avons réorganisé ces matières premières afin de les séparer physiquement des autres. D'autre part nous avons indiqué leur caractère nocif pour la santé par l'affichage du cryptogramme correspondant (Annexe 14).

La manipulation de ces matières dangereuses nécessite l'utilisation d'équipements spécifiques appelés équipements de protection collective (EPC). Différents types d'EPC sont utilisables pour réduire le niveau d'exposition lors de la réalisation de préparations non stériles. Cinq points permettent de les comparer :

- La protection du manipulateur
- La protection de l'environnement

- La protection de la préparation
- La facilité de nettoyage
- La facilité d'utilisation

En se basant sur ces points de comparaison il est possible d'établir le tableau ci-dessous.

	"B.O.A" aspiration ponctuelle	Enceinte ventilée de type Sorbonne (sans filtre)	Enceinte ventilée aspirante (avec filtre)	Enceinte ventilée aspirante avec protection du produit	Isolateur ou boite à gant
Protection du manipulateur	+/-	++	++	++	+++
Protection de l'environnement	Dépend si filtre	-	+++	+++	+++
Protection de la préparation	-	-	-	+++	+++
Facilité de nettoyage	-	++	++	+	-
Facilité d'utilisation	+++	++	++	+	-

Tableau 4 : Comparaison des différents types d'EPC

Le choix des équipements de protection collective fait l'objet d'une analyse de risque en fonction des substances manipulées et du niveau d'exposition. Afin d'éviter les contaminations croisées il convient d'avoir plusieurs équipements en fonction du risque identifié.

Au sein du préparatoire, la manipulation des produits CMR se fait sous une hotte aspirante à filtres (ETRAF), cependant sa taille ne permet pas l'utilisation du gélulier automatique. La fabrication des gélules de produits CMR se fait donc sur une paillasse en utilisant des équipements de protection individuels (EPI) suivie d'une désinfection et décontamination des surfaces. Les équipements de protections nécessaires sont :

- Des gants : l'épaisseur et la perméabilité doivent être adaptés aux produits manipulés
- Des masques de type FFP (protection de la préparation et de l'utilisateur)
- Une surblouse longue
- Des lunettes de protections

Pour améliorer davantage la sécurisation des préparations utilisant des produits CMR, l'achat d'une enceinte ventilée aspirante avec filtres est envisagé. De plus, l'acquisition de ce type d'EPC permettra l'utilisation de l'intégralité du matériel de production sans la problématique de place que nous connaissons actuellement rendant le travail compliqué en pratique.

3.3 Réparations et projet de restructuration des locaux

3.3.1 Préparatoire non stérile

Le préparatoire non stérile présent au rez-de-chaussée de la pharmacie est constitué de deux parties. D'une part, un espace bureautique à l'entrée, et d'autre part le préparatoire comprenant les paillasses et les meubles de stockage des matières premières, excipients et autre matériel nécessaire à la réalisation des préparations. Cependant face à l'augmentation de l'activité du préparatoire et donc des quantités de matières premières et excipients stockés il y a un réel manque de place. De plus aucun SAS ou vestiaire de changement n'est présent pour la mise en place des sur-chaussures, blouses, charlottes et masques obligatoires avant l'entrée dans le préparatoire.

L'objectif est alors une restructuration des locaux pour permettre la création d'un sas à l'entrée dont un plan est présenté ci-dessous.

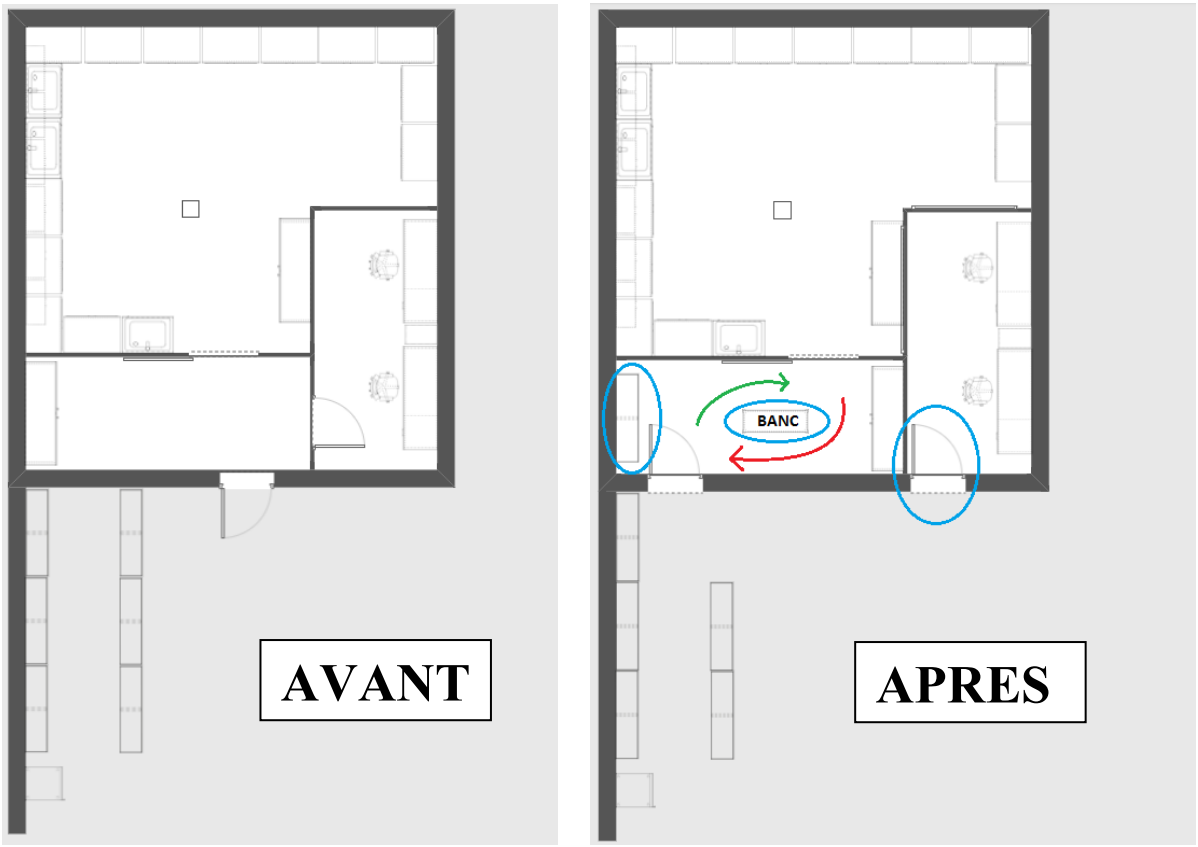


Figure 16 : Plan du préparatoire avant et après restructuration

Cette restructuration apportera les modifications suivantes :

- Déplacement de la porte d'entrée du SAS côté gauche du mur
- Suppression de la porte de communication entre le SAS et les bureaux
- Ajout d'une porte de communication entre les bureaux et l'extérieur
- Ajout d'un banc dans le SAS du préparatoire

Ces modifications sont entourées en bleu sur la figure 15, elles permettront un cheminement distinct pour entrer et sortir du préparatoire avec une séparation par l'intermédiaire d'un banc qui permettra d'éviter les croisements de flux. De plus, la suppression de la porte de communication entre le SAS et les bureaux et la création d'une porte donnant sur l'extérieur permettra un accès rapide aux bureaux pour l'interne lors de la préparation des commandes en évitant de repasser par le SAS. La nouvelle porte installée sera automatique et asservie avec la porte déjà présente, ce qui empêchera leur ouverture simultanée.

3.3.2 Zone à atmosphère contrôlée

L'audit réalisé par le SCQIP en novembre 2019 a mis en évidence un défaut de fonctionnement de l'indicateur du gradient de pression. Nous avons donc demandé le changement de cet indicateur et un ensemble de tests ont été réalisés par la suite :

- Examen des débits et vitesses de l'air
- Examen des pressions différentielles
- Examen des fuites de confinement
- Essai de fuite sur le montage des filtres

Ces quatre paramètres sont indispensables pour garantir la qualité de l'air de la ZAC et ainsi maintenir un niveau de propreté satisfaisant. Cela va influencer directement l'organisation et le maintien des flux d'air dans les différentes zones pour éviter l'entrée de contaminants. Un système d'alarme est en cours d'étude pour assurer la constance des flux d'air et ainsi suivre un éventuel arrêt des ventilations qui nécessiterait un bionettoyage avant la reprise de l'activité de préparation.

Afin de maitriser les paramètres physico-chimiques de la ZAC, une demande d'installation de capteur de température et d'humidité a été faite. Ces évolutions ont pour but de répondre aux réglementations des nouvelles BPP 2019.

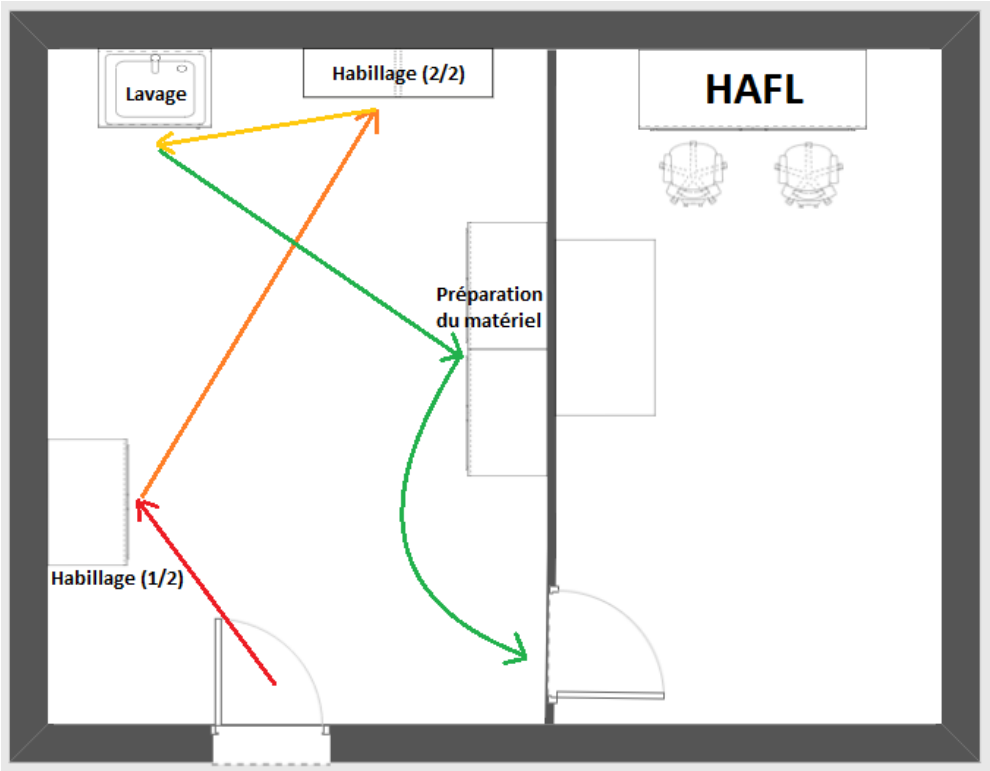
Restructuration de la ZAC :

La ZAC du préparatoire central de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite comporte tous les éléments nécessaires à la bonne réalisation des préparations stériles mais l'organisation structurelle du SAS n'est pas optimale. La marche en avant est rendue difficile par l'agencement des portes, ce qui provoque un croisement lors de la préparation avant d'entrée dans la pièce stérile où se trouve la hotte à flux laminaire (HAFL). La figure 16 ci-après montre le cheminement suivi en amont des préparations stériles.

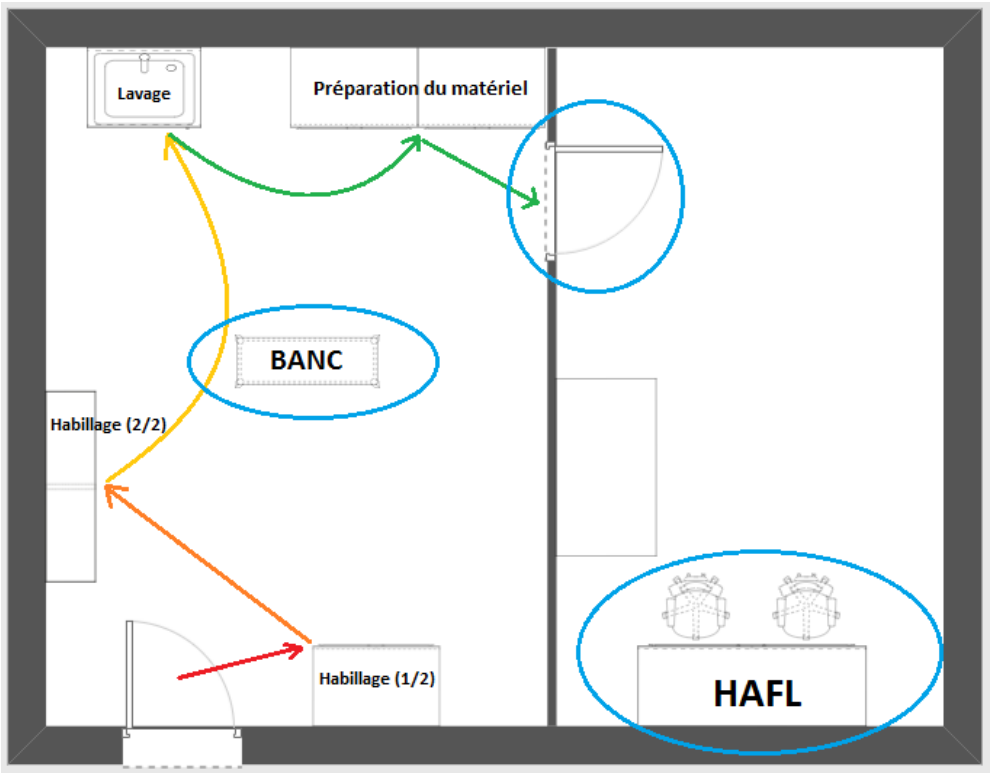
Plusieurs étapes précèdent la fabrication des préparations stériles :

1) Equipement de sur-chaussures propres
2) Equipement de charlotte, surblouse et masque chirurgical (type IIR)
3) Lavage des mains avec eau et savon, suivi d'une désinfection avec de la Solution Hydroalcoolique (SHA).
4) Préparation et désinfection du matériel nécessaire à la réalisation des collyres.

Ces différentes étapes sont présentées par des flèches avec un gradient de couleur du rouge (sale) au vert (propre). Sur le schéma du haut nous pouvons voir qu'il existe un croisement au moment de la préparation du matériel ce qui montre que l'organisation au sein du SAS de la ZAC n'est pas optimisée.



AVANT



APRES

Figure 17 : Plan de la ZAC avant et après restructuration

Les modifications présentées sur la figure 16 sont entourées en bleu :

- Installation d'un banc de séparation au sein du SAS en position transversale
- Déplacement de la porte de communication entre le SAS et la salle de travail pour que celle-ci se trouve en opposition de la porte d'entrée du SAS
- Déplacement de la HAFL pour permettre la modification précédente

Comme on peut le voir sur le schéma du bas, avec cette restructuration il n'existe aucun croisement au sein du SAS. Cette organisation permet d'améliorer la propreté et de fluidifier la phase d'habillage et de préparation du matériel nécessaire à la réalisation des collyres. Le type de porte sera lui aussi modifié au profit de portes coulissantes asservies à ouverture sans contact permettant d'une part de réduire le risque de contamination de surface et d'autre part d'empêcher l'ouverture simultanée des deux portes du SAS.

Proposition d'aérosolisation :

Jusqu'à présent la stérilité de la salle de travail au sein de la ZAC est assurée par un gradient de pression positif (surpression) permettant d'éviter l'entrée de particules ou de germes. Bien qu'aucune préparation de collyres n'ait présenté de contamination bactérienne jusqu'ici, l'aérosolisation de solution désinfectante pourrait permettre d'accroitre encore l'asepsie des locaux et ainsi apporter une sécurité supplémentaire dans la réalisation des préparations stériles. Le choix de la solution désinfectante et de son système de diffusion ou de dispersion est validé (BPP 2019).

4 Présentation du dossier ARS pour les préparations comportant des risques particuliers.

Le Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI) a été pris en application de l'ordonnance n°2016-1729 du 15 décembre 2016.

Les PUI doivent être titulaires d'une nouvelle autorisation pour exercer leurs missions et/ou activité conformément à ce décret.

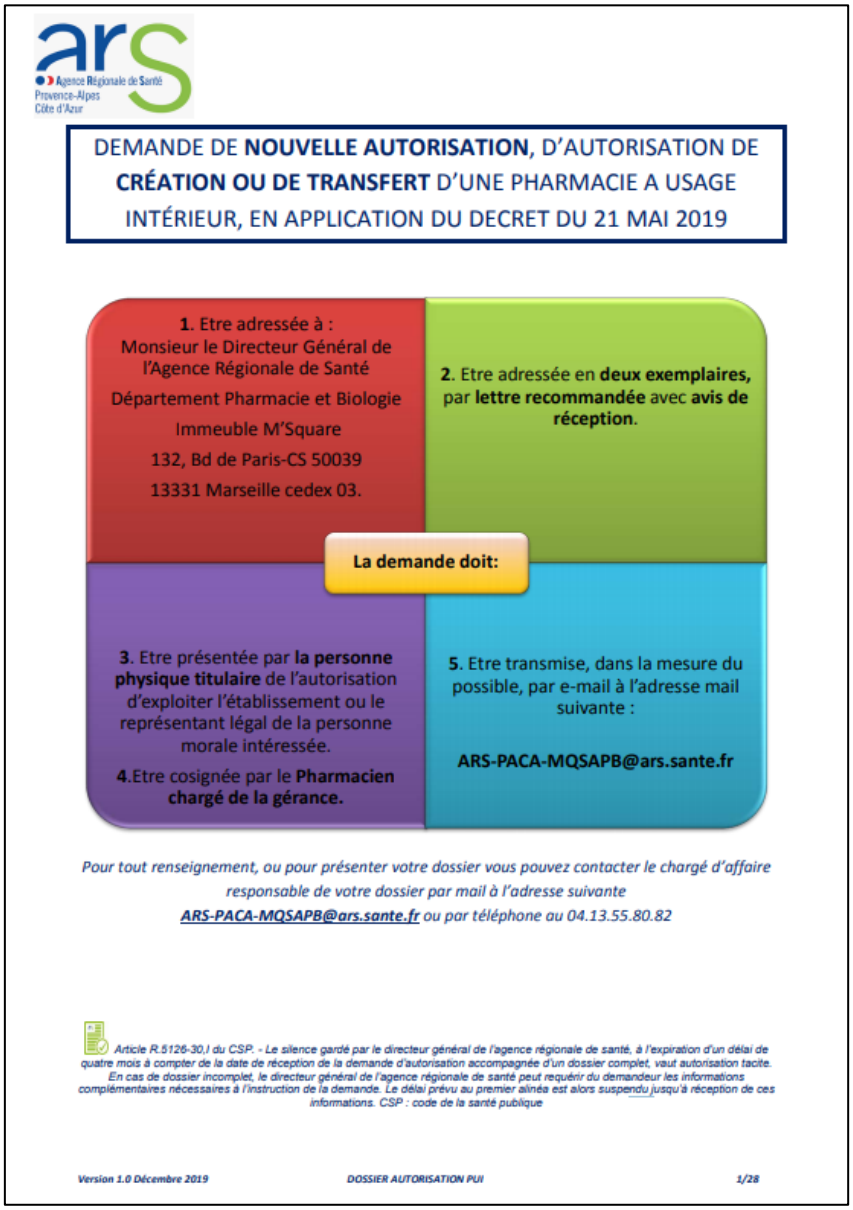
Dans l'article 4, le décret précise :

1) Les pharmacies à usage intérieur exerçant à la date de publication du présent décret des activités relevant de l'article R. 5126-33 du CSP (activités comportant des risques particuliers), dans sa rédaction résultant du présent décret, devront être titulaires d'une nouvelle autorisation au plus tard le 31 décembre 2021.
2) Les pharmacies à usage intérieur autres que celles mentionnées précédemment, titulaires à la date de publication du présent décret d'autorisations délivrées sur le fondement des dispositions antérieurement applicables, devront être titulaires d'une autorisation délivrée sur le fondement des dispositions du code de la santé publique résultant du présent décret au plus tard le 31 décembre 2024 pour continuer à exercer leurs missions et activités au-delà de cette date.

Le dossier de demande d'autorisation doit comporter :

- La lettre de demande d'autorisation signée par le représentant légal de l'établissement demandeur.
- Le dossier de demande de renouvellement à télécharger et à renseigner informatiquement
- Les pièces annexes nécessaires.

Le formulaire pour les demandes de nouvelles autorisations, créations ou transferts de PUI est disponible sur le site de l'ARS paca et se présente comme cela est montré ci-dessous.



Agence Régionale de Santé Provence-Alpes Côte d'Azur

DEMANDE DE **NOUVELLE AUTORISATION**, D'AUTORISATION DE **CRÉATION OU DE TRANSFERT** D'UNE PHARMACIE A USAGE INTÉRIEUR, EN APPLICATION DU DECRET DU 21 MAI 2019

1. Etre adressée à :
Monsieur le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé
Département Pharmacie et Biologie
Immeuble M'Square
132, Bd de Paris-CS 50039
13331 Marseille cedex 03.

2. Etre adressée en **deux exemplaires,** par **lettre recommandée** avec **avis de réception**.

La demande doit:

3. Etre présentée par **la personne physique titulaire** de l'autorisation d'exploiter l'établissement ou le représentant légal de la personne morale intéressée.

4.Etre cosignée par le **Pharmacien chargé de la gérance.**

5. Etre transmise, dans la mesure du possible, par e-mail à l'adresse mail suivante :

ARS-PACA-MQSAPB@ars.sante.fr

Pour tout renseignement, ou pour présenter votre dossier vous pouvez contacter le chargé d'affaire responsable de votre dossier par mail à l'adresse suivante ***ARS-PACA-MQSAPB@ars.sante.fr*** *ou par téléphone au 04.13.55.80.82*

Article R.5126-30,I du CSP. - Le silence gardé par le directeur général de l'agence régionale de santé, à l'expiration d'un délai de quatre mois à compter de la date de réception de la demande d'autorisation accompagnée d'un dossier complet, vaut autorisation tacite. En cas de dossier incomplet, le directeur général de l'agence régionale de santé peut requérir du demandeur les informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande. Le délai prévu au premier alinéa est alors suspendu jusqu'à réception de ces informations. CSP : code de la santé publique

Version 1.0 Décembre 2019 *DOSSIER AUTORISATION PUI* *1/28*

Figure 18 : Dossier de demande d'autorisation (ARS PACA)

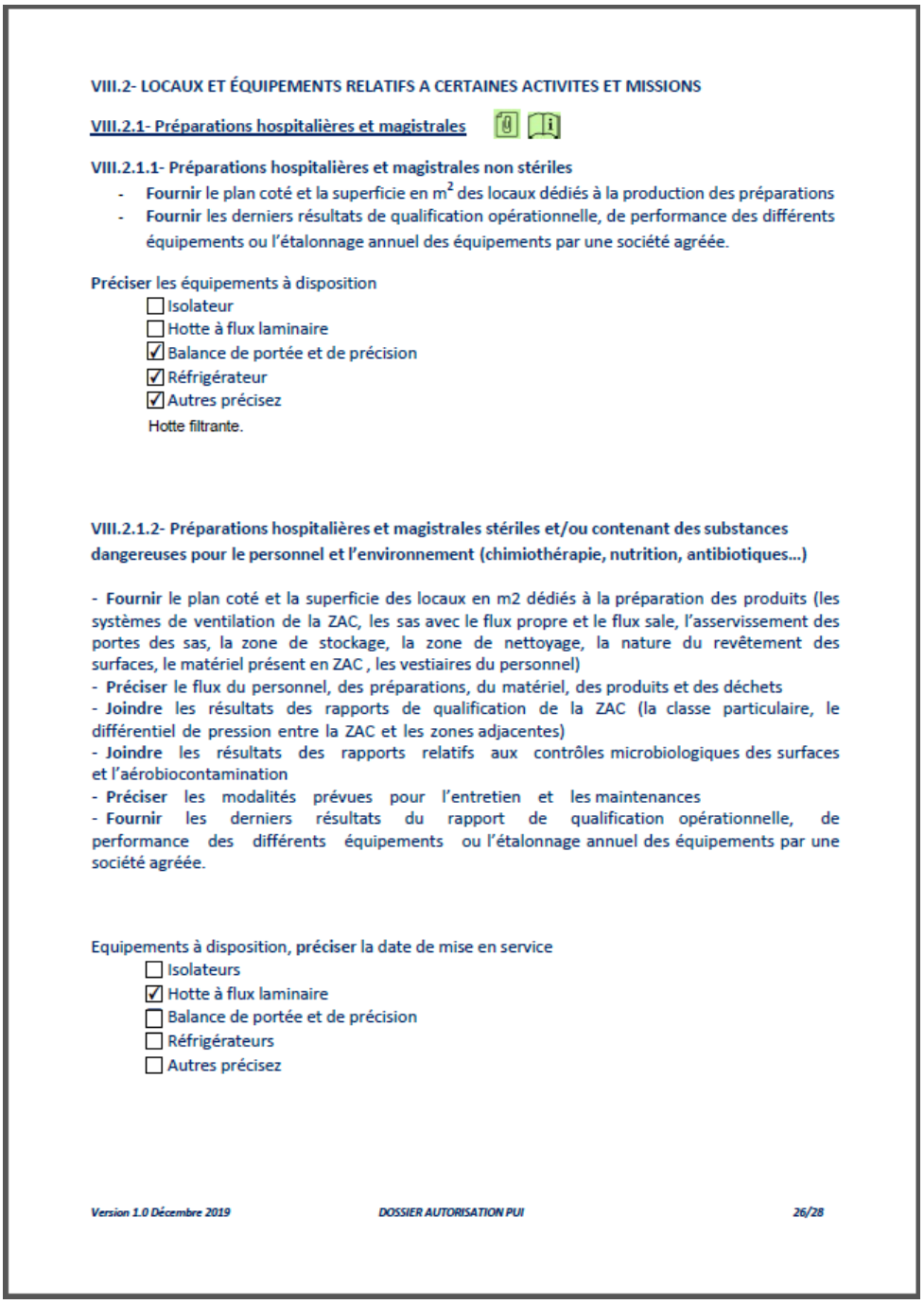
Dans ce formulaire, les cinq premières parties concernent les généralités de l'établissement demandeur.

- 1ère partie : elle concerne l'objet de la demande. S'il s'agit d'une création, d'un transfert ou bien d'une nouvelle autorisation. Dans cette partie il est indispensable de notifier si le dossier de demande transmis est identique à celui sur la base duquel l'autorisation en cours a été délivrée ou bien si le dossier a fait l'objet de modifications.
- 2ème partie : Cette partie concerne l'identification de l'établissement demandeur, il est indispensable d'identifier également le ou les sites d'implantation des locaux de la PUI.
- Les 3ème, 4ème et 5ème partie concernent respectivement l'identification du dépositaire physique de la demande, la description des activités menées à la date du dépôt et le nombre de patients pris en charge dans la PUI.

Dans la 6ème partie du formulaire, le demandeur se doit d'expliciter plus précisément les missions de la PUI en abordant toutes les missions mentionnées à l'article L.5126-1 du code de la santé publique, en indiquant si celles-ci sont faites pour son propre compte ou pour le compte d'une autre entité.

La 7ème partie traite des effectifs aux seins de la PUI. Celle-ci concerne les effectifs de pharmaciens ainsi que ceux du personnel autre que pharmacien. Il est nécessaire d'indiquer le nombre de demi-journées hebdomadaires effectuées pour chaque thématique prise en charge. L'objectif de ce chapitre est de présenter l'organisation globale de la PUI en tenant compte des missions de celle-ci, des effectifs et du temps de présence du personnel hors temps pharmacien.

La 8ème partie est plus spécifique et concerne les locaux et équipements relatifs à certaines activités et missions de la PUI comme les préparations hospitalières et magistrales. Cette partie concerne donc le préparatoire de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite et se trouve à la page 26 dont voici une capture d'écran ci-après.



VIII.2- LOCAUX ET ÉQUIPEMENTS RELATIFS A CERTAINES ACTIVITES ET MISSIONS

VIII.2.1- Préparations hospitalières et magistrales

VIII.2.1.1- Préparations hospitalières et magistrales non stériles

- **Fournir** le plan coté et la superficie en m^2 des locaux dédiés à la production des préparations
- **Fournir** les derniers résultats de qualification opérationnelle, de performance des différents équipements ou l'étalonnage annuel des équipements par une société agréée.

Préciser les équipements à disposition

- ☐ Isolateur
- ☐ Hotte à flux laminaire
- ☑ Balance de portée et de précision
- ☑ Réfrigérateur
- ☑ Autres précisez

Hotte filtrante.

VIII.2.1.2- Préparations hospitalières et magistrales stériles et/ou contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement (chimiothérapie, nutrition, antibiotiques…)

- **Fournir** le plan coté et la superficie des locaux en m2 dédiés à la préparation des produits (les systèmes de ventilation de la ZAC, les sas avec le flux propre et le flux sale, l'asservissement des portes des sas, la zone de stockage, la zone de nettoyage, la nature du revêtement des surfaces, le matériel présent en ZAC , les vestiaires du personnel)
- **Préciser** le flux du personnel, des préparations, du matériel, des produits et des déchets
- **Joindre** les résultats des rapports de qualification de la ZAC (la classe particulaire, le différentiel de pression entre la ZAC et les zones adjacentes)
- **Joindre** les résultats des rapports relatifs aux contrôles microbiologiques des surfaces et l'aérobiocontamination
- **Préciser** les modalités prévues pour l'entretien et les maintenances
- **Fournir** les derniers résultats du rapport de qualification opérationnelle, de performance des différents équipements ou l'étalonnage annuel des équipements par une société agréée.

Equipements à disposition, **préciser** la date de mise en service

- ☐ Isolateurs
- ☑ Hotte à flux laminaire
- ☐ Balance de portée et de précision
- ☐ Réfrigérateurs
- ☐ Autres précisez

Version 1.0 Décembre 2019 *DOSSIER AUTORISATION PUI* *26/28*

Figure 19 : Ensemble des informations et documents à fournir à l'ARS par le préparatoire.

L'ensemble des documents demandés est indispensable à une nouvelle autorisation. En cas de dossier incomplet, des informations complémentaires nécessaires à l'instruction peuvent être requises, le délai prévu est alors suspendu jusqu'à réception de ces informations. Une partie des documents nécessaires est disponible en annexe pour permettre leur intégration dans le dossier de demande qui sera établi au cours de l'année 2021. Certains documents n'ont pu être joints à cet ouvrage en raison de leur caractère confidentiel.

CONCLUSION

Les tâches accordées aux pharmaciens hospitaliers n'ont cessé d'évoluer ces trente dernières années, témoin de leur capacité d'adaptation aux réglementations en vigueur et de leur domaine de compétence élargi. Le pharmacien hospitalier occupe aujourd'hui une place centrale dans l'organisation hospitalière par son expertise dans le domaine de la sécurisation du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux.

L'aspect réglementaire est omniprésent dans le métier de pharmacien hospitalier et l'ensemble des décrets émis au cours du temps ont permis de définir de plus en plus précisément les tâches qui incombent aux pharmaciens. Ce nouveau décret ne déroge pas à la règle en précisant davantage un certain nombre de points comme les conditions d'implantation géographique des PUI, les notions de coopération entre GHT, les missions des PUI au sujet de la pharmacie clinique mais également les conditions d'autorisation des PUI à exercer des activités comportant des risques particuliers.

Dans cet ouvrage nous nous sommes intéressés à l'assurance qualité du préparatoire de la PUI de l'hôpital Sainte-Marguerite à travers une analyse d'activité qui témoigne de l'intérêt tout particulier de cette structure au sein de l'AP-HM. Depuis sa création en 2014 le préparatoire a vu son activité croitre de façon ininterrompue. Les volumes de productions ont augmenté en moyenne de près de 42% par an depuis sa mise en place. Cependant, pour pérenniser la qualité et la sécurité des préparations hospitalières il était indispensable d'apporter des améliorations techniques, organisationnelles et documentaires.

Dans cet objectif, l'audit réalisé par le SCQIP au mois de novembre 2019 a permis de relever des points critiques dans le circuit des préparations hospitalières et ainsi d'établir une liste exhaustive des non-conformités à rectifier afin de pouvoir répondre aux nouvelles réglementations en vigueur. De nombreuses améliorations ont déjà été apportées au sein du préparatoire comme l'amélioration de la gestion des stocks par l'utilisation de l'outil informatique, la révision de tous les modes opératoires et fiches de fabrication, la mise à jour des affichages concernant les matières premières présentant des risques particuliers, la mise à jour de l'étiquetage de toutes les préparations hospitalières ainsi que la rédaction de procédures manquantes aux documents réglementaires. D'autres améliorations sont toujours en cours de mise en place comme par exemple l'ajout d'un mélangeur de poudre pour des gros volumes de production mais également un nouveau gélulier entièrement automatique qui

permettra d'une part de limiter l'impact humain sur la conformité des préparations et d'autre part de répondre à une demande croissante de la part des différents services de l'AP-HM. Un projet de restructuration des locaux du préparatoire non stérile ainsi que ceux de la ZAC est également en cours. Toutes ces améliorations sont évidemment couteuses et nécessitent du temps pour leur mise en place.

L'objectif de ce travail est donc de montrer tout l'intérêt de la mise en conformité du préparatoire central de la PUI de l'hôpital Sainte Marguerite d'ici la fin de l'année 2021 en s'appuyant sur les grands principes de la qualité ainsi que sur les référentiels actuels et à venir (BPP 2019). Les travaux engagés à travers cet ouvrage permettront au préparatoire de poursuivre son développement et sa restructuration dans le but de devenir un centre de référence dans le domaine des préparations hospitalières.

BIBLIOGRAPHIE

1. Imbert J. ; Cinq siècles de pharmacie hospitalière en France ; Revue d'Histoire de la Pharmacie 84, n° 312 (1996): 109-12. [Internet] ; [cité 20 avril 2020] ; disponible sur : https://doi.org/10.3406/pharm.1996.6168.

2. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 du code de la santé publique.

3. Clément J.M. ; L'évolution historique du statut du pharmacien à l'hôpital ; Revue d'Histoire de la Pharmacie 83, no 306 (1995): 66-71 ; [Internet] ; [cité 20 avril 2020] ; disponible sur : https://doi.org/10.3406/pharm.1995.4389.

4. Perraudin M. et al. ; La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie ; L'information psychiatrique Volume 94, no 2 (2018): 101-7.

5. Aulois-Griot M. ; Le dossier d'AMM : historique et évolution.pdf ; [Internet] ; [cité 20 avril 2020].

6. Article R.4127-8 du code la santé publique.

7. 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'État)." 2000-1316, (2000).

8. Guide de rétrocessions des médicaments ; Omedit paca corse ; (2010) ; [Internet] ; [cité 24 avril 2020] ; disponible sur : https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2018/05/Guide_Retrocession_ARS_PACA__Corse_2010_.pdf.

9. Article R.5104-22 du Décret n°2004-451 relatif aux PUI et modifiant le CSP.

10. Article R.5104-25-1 du Décret n°2004-451 relatif aux PUI et modifiant le CSP.

11. Article R. 5126-5 du décret n°2007-1428 du code de la santé publique.

12. Article R.5126-9 du décret n°2007-1428 du code de la santé publique.

13. Article R. 5126-16 du code de la santé publique.

14. Article R.5126-12 du code la santé publique .

15. Article R. 5126.33 du code la santé publique.

16. Gestion hospitalières n°587 (2019) ; [Internet] ; [cité 30 avril 2020] ; disponible sur : http://gestions-hospitalieres.fr/la-reforme-des-pharmacies-a-usage-interieur/.

17. Article L.5126-2 du code de la santé publique.

18. Article R.5126-27 du code de la santé publique.

19. La Pharmacopée Européenne 10e Édition ; Direction européenne de la qualité du médicament ; [Internet] ; [Cité 10 mai 2020] ; disponible sur : https://www.edqm.eu/fr/Pharmacopee_Europeenne_10e_Edition.

20. Préparations officinales et hospitalières : mise à jour du Formulaire National ; ANSM ; [Internet] ; [Cité 22 mai 2020] ; disponible sur : https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/.

21. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières. (2001) ; [Internet] ; [Cité 31 mai 2020] ; disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf.

22. Dalifar B. ; Actualités réglementaires ; GH La rochelle Ré Aunis. https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/reunions-regionales/2019_11_28/6-dalifard.pdf.

23. Valorisation de l'activité de pharmacotechnie à l'APHM : propositions de codification et de tarification des préparations hospitalières ; p. 41. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02311537/document. s.l. : Thèse de Pharmacie Hospitalière, (2019).

24. Norme NF EN ISO 9000 : 2000 principes essentiels et vocabulaire. AFNOR ; (2005).

25. Norme NF EN ISO 9001 : 2015. Systèmes management de la qualité – principes essentiels et vocabulaire. AFNOR ; (2015).

26. Contrôle qualité et assurance qualité : quelle est la différence ? [Internet] ; [Cité 10 juin 2020] ; disponible sur : https://www.mastercontrol.com/fr/gxp-lifeline/controle-qualite-et-assurance-qualite-quelle-est-la-difference.

27. Bathelot B. ; Assurance qualité ; Définitions Marketing ; [Internet] ; [Cité 16 juin 2020] ; disponible sur : https://www.definitions-marketing.com/definition/assurance-qualite/.

28. Bertrand D. ; Accréditation et qualité des soins hospitaliers. Actual Doss En Santé Publique. (35):62 ; (2001).

29. Philip Crosby ; Trois-Dimensions Consulting ; [Internet] ; [Cité 26 juin 2020] ; disponible sur : https://3dc.asso-web.com/30+philip-crosby.html.

30. Aviet I. , Mougin Y. ; Amour et management - Le secret de la qualité ; Les services à la personne ; AFNOR ; (2011) ; p. 352.

31. Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière.

32. Picot V. ; La mise en œuvre d'une démarche qualité : une opportunité managériale pour un directeur d'EHPAD ; Rennes ; (2007).

33. Haute Autorité de Santé ; Historique de la certification ; [Internet] ; [Cité 30 juin 2020] ; disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_978601/fr/historique-de-la-certification.

34. ISO/FDIS 9000:2015. ISO (2015) ; [Internet] ; [Cité 30 juin 2020] ; disponible sur : http://groupe.afnor.org/produits-editions/bivi/FDIS%20ISO%209000%20F.pdf.

35. Duret D. , Pillet M. ; Qualité en production : De l'ISO 9000 à Six Sigma ; Editions Eyrolles; (2011). p 408.

36. Vandewoestyne, S. ; Pharmacie hospitalière et qualité : parcours d'une démarche ISO 9001 dans une unité de pharmacotechnie, p. 101 (2018). Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01906022.

37. Apprendre à faire la cartographie de vos processus ; [Internet] ; [Cité 2 juillet 2020] ; disponible sur : https://www.strategik.net/blog-iso-9001/cartographie-processus/.

38. Qu'est-ce que la Roue de Deming PDCA. (2018) ; [Internet] ; [Cité 5 juillet 2020] ; disponible sur : https://www.piloter.org/qualite/roue-de-deming-PDCA.htm.

39. Les 7 principes de management de la qualité. (2014) ; [Internet] ; [Cité 5 juillet 2020] ; disponible sur : https://www.qualitiso.com/7-principes-management-qualite/.

40. Vandenheede M. ; Assurance qualité à l'officine : jusqu'à une certification ISO 9001 : exemple de la dispensation sur prescription ; Grenoble ; (2009). Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592362/document.

41. Politique qualité | AP-HM ; [Internet] ; [Cité 10 juillet 2020] ; disponible sur : http://fr.ap-hm.fr/patients-public/informations-pratiques/hospitalisation/qualite-securite-des-soins/politique-qualite.

42. Formation et accompagnement à la mise en place de comite de retour d'expérience ; [Internet] ; [Cité 16 juillet 2020] ; disponible sur : https://www.requa.fr/sanitaire/100/formation-et-accompagnement-a-la-mise-en-place-de-comite-de-retour-d-experience-cre.

43. Froman B. ; Le système documentaire dans une démarche de management ; AFNOR (2001).

44. Boutou O. ; Cent questions pour comprendre et agir ; Gestion documentaire ; AFNOR ; (2009). p160.

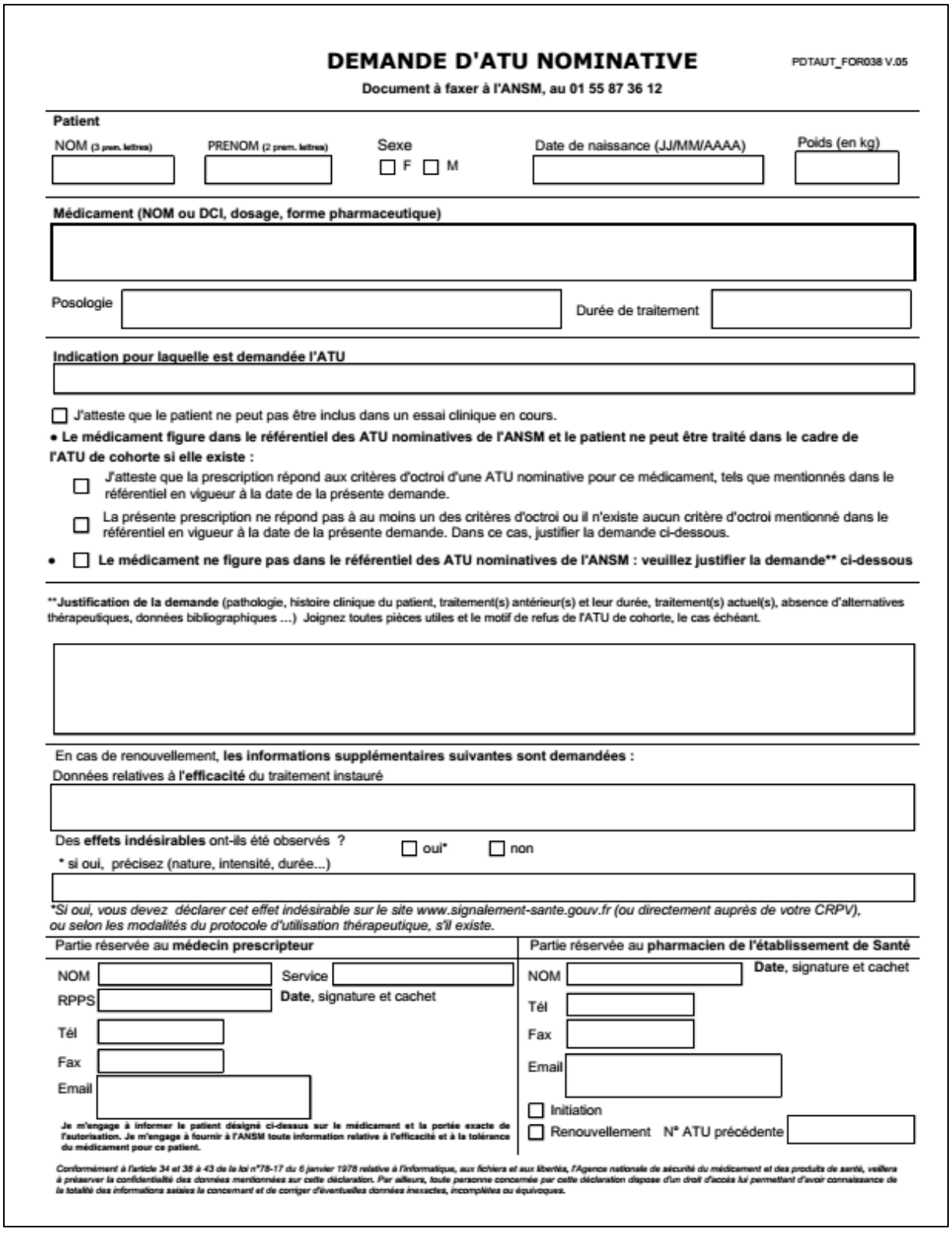
45. Pourquoi il faut passer à un logiciel de GED ; [Internet] ; [Cité 19 juillet 2020] ; disponible sur : https://africa.visiativ.com/avantages-logiciel-de-ged/.

46. Historique et Visual Basic Express (2010). OpenClassrooms ; [Internet] ; [Cité 24 juillet 2020] ; disponible sur : https://openclassrooms.com/fr/courses/993975-apprenez-a-programmer-en-vb-net/988743-historique-et-visual-basic-express-2010.

ANNEXES

Art. R. 5126-1.-Peuvent être autorisés à disposer d'une pharmacie à usage intérieur dans les conditions prévues au présent chapitre :
1° Les établissements de santé, les hôpitaux des armées, l'Institution nationale des invalides et les groupements de coopération sanitaire ;
2° Les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 ;
3° Les établissements et services médico-sociaux suivants :
a) Les établissements assurant l'hébergement de personnes âgées dans les conditions prévues au 6° du I de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles ;
b) Les établissements assurant l'hébergement des personnes handicapées mineures ou adultes mentionnés aux 2° et 7° du même article ;
c) Les structures dénommées : “ lits halte soins santé ” et “ lits d'accueil médicalisés ” mentionnées au 9° du même article ;
4° Les groupements de coopération sociale et médico-sociale mentionnés à l'article L. 312-7 du code de l'action sociale et des familles et constitués d'au moins un établissement ou service mentionné au 3° ;
5° Les services d'incendie et de secours mentionnés à l'article R. 1424-1 du code général des collectivités territoriales, le bataillon de marins-pompiers de Marseille mentionné à l'article R. 2513-5 du même code et la brigade de sapeurs-pompiers de Paris mentionné à l'article R. 1321-19 du code de la défense ;
6° La Pharmacie centrale des armées.

Annexe 1 : Liste des établissements pouvant disposer d’une pharmacie à usage intérieur.



DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

PDTAUT_FOR038 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

Patient

NOM (3 prem. lettres) | PRENOM (2 prem. lettres) | Sexe ☐ F ☐ M | Date de naissance (JJ/MM/AAAA) | Poids (en kg)

Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)

Posologie | Durée de traitement

Indication pour laquelle est demandée l'ATU

☐ J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.

• **Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :**

☐ J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.

☐ La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.

• ☐ **Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande** ci-dessous**

****Justification de la demande** (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

En cas de renouvellement, **les informations supplémentaires suivantes sont demandées :**

Données relatives à l'**efficacité** du traitement instauré

Des **effets indésirables** ont-ils été observés ? ☐ oui* ☐ non

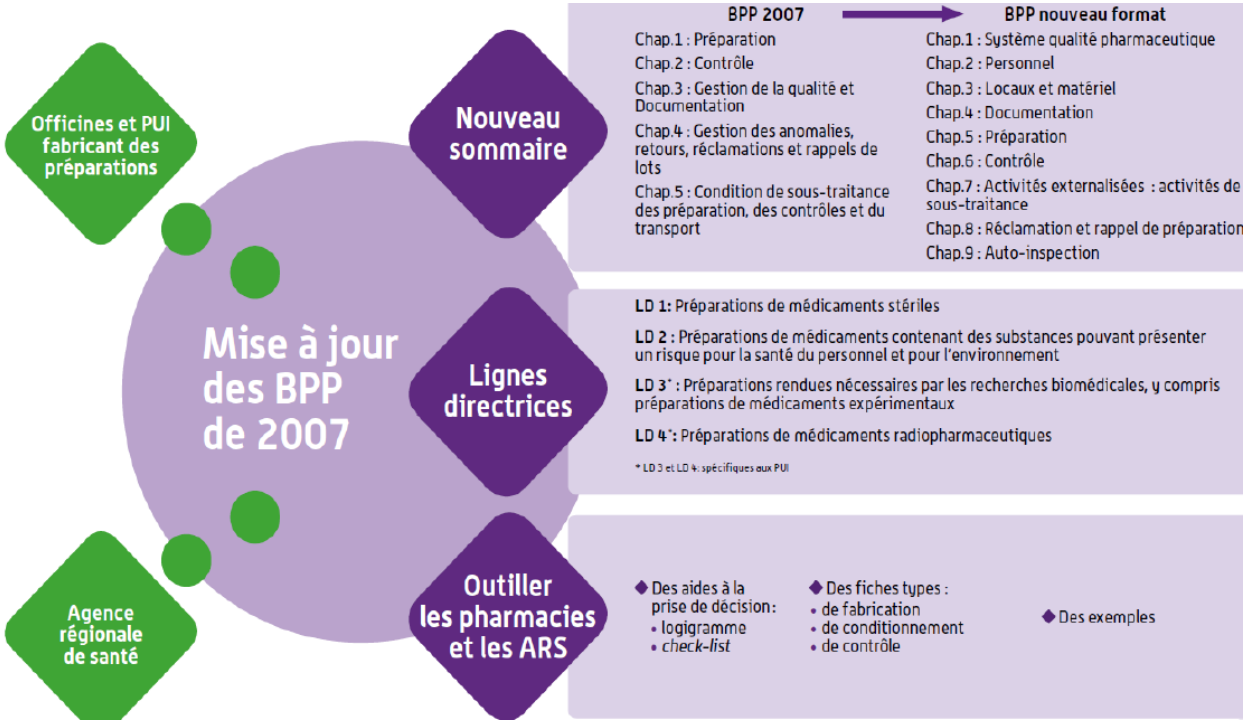
* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

**Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.*

Partie réservée au **médecin prescripteur**	Partie réservée au **pharmacien de l'établissement de Santé**
NOM / Service	NOM / **Date**, signature et cachet
RPPS / **Date**, signature et cachet	Tél
Tél	Fax
Fax	Email
Email	☐ Initiation
Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.	☐ Renouvellement N° ATU précédente

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

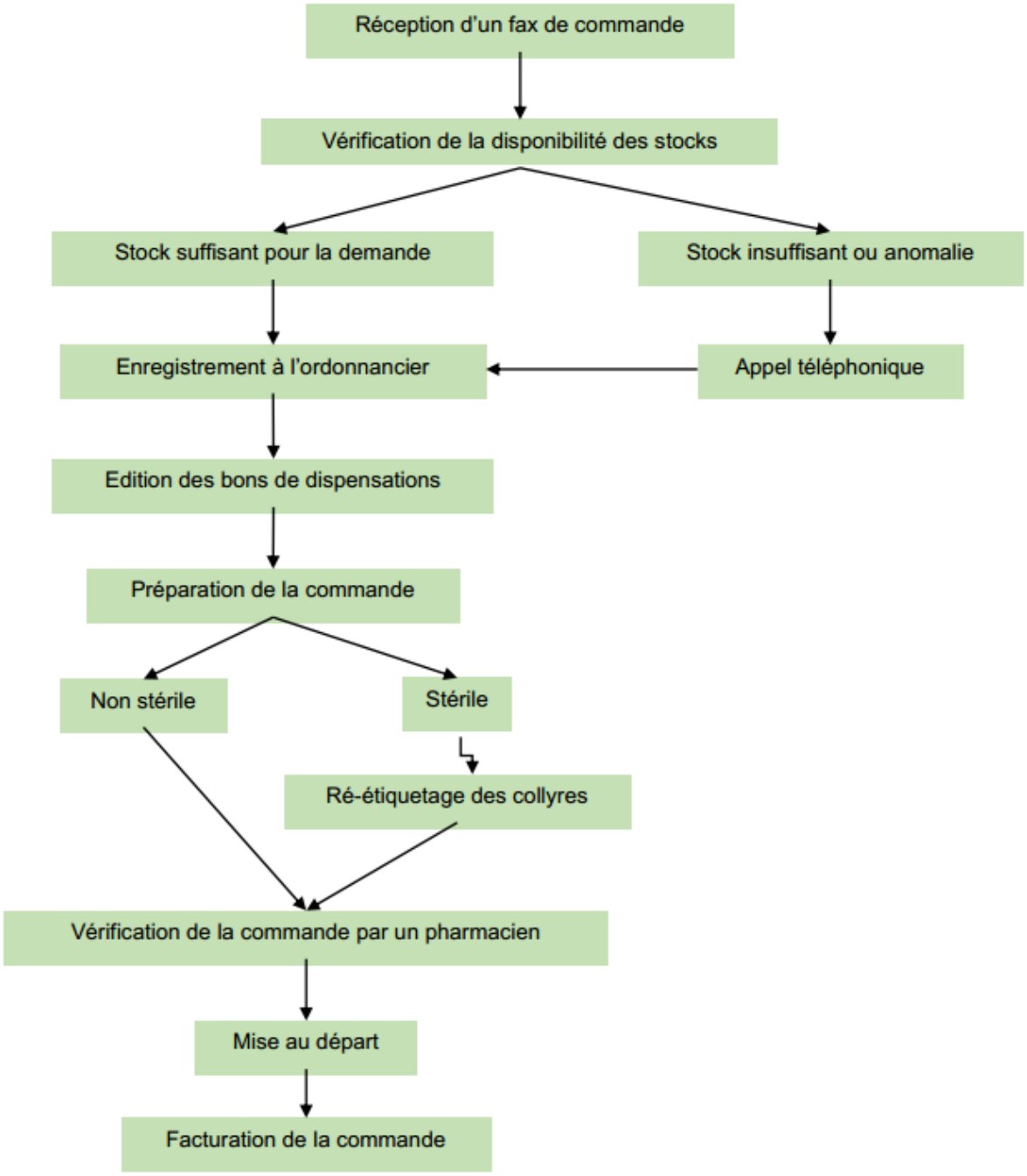
Annexe 2 : Formulaire de demande d'ATU nominative jusqu'en décembre 2019.



Annexe 3 : Mise à jour des BPP de 2007.

Etude stabilité collyres vancomycine									
			T0	T24h	T48h	T7j	T15j	T22j	T30j
stockage température ambiante	dosage HPLC		4,96	5,05	5,15	**5,02**	**4,57**	**4,36**	**4,41**
	pH		3,11	3,18	3,24	3,1	3,23	3,35	3,19
	osmolarité		335	334	330	332	334	338	338
	Particules visibles		n	n	n	n	n	n	n

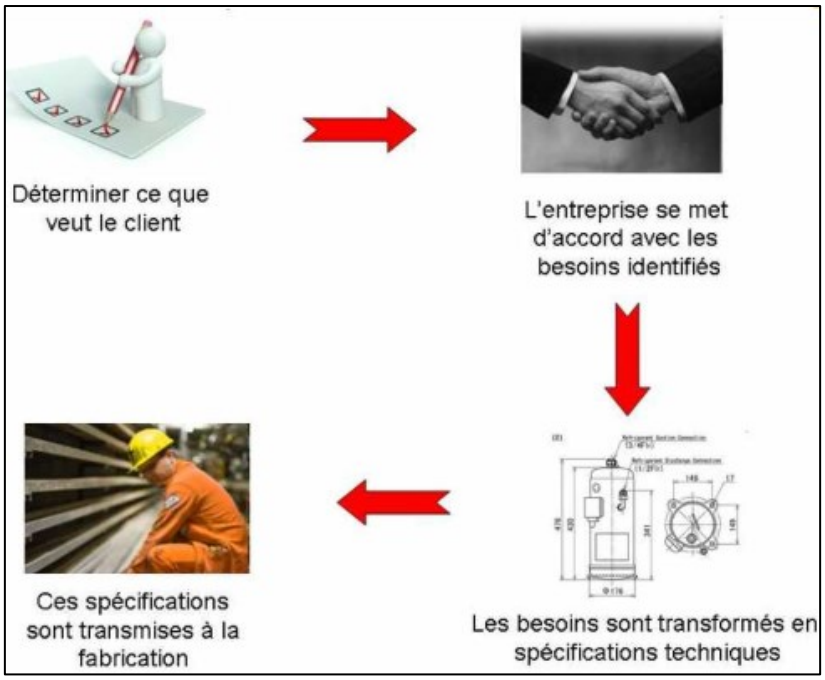
Annexe 4 : Exemple d'étude de stabilité du SCQIP.



Annexe 5 : Logigramme de traitement de commande.

Bilan consommation sites AP-HM de septembre 2018 à juillet 2020			
Site	Nb de commande	Nombre de lignes	Moyenne
Commandes de préparations non stériles			
Timone	84	589	3,8
Nord	67	595	3
Conception	67	283	3
VP conception	0	0	0
Commandes de préparations stériles			
Timone	86	271	3,9
Nord	140	273	6,4
Conception	91	116	4,1
VP conception	79	223	3,6
Total des commandes			
Timone	170	860	7,7
Nord	207	868	9,4
Conception	158	399	7,2
VP conception	79	223	3,6
Bilan consommation des sites hors AP-HM de Novembre 2018 à juillet 2019			
Commandes de préparations non stériles			
HIA Sainte anne	33	49	1,5
HIA Lavéran	0	0	0
Annecy	1	2	0
Montperrin	2	3	0,1
Salon de Pce	1	1	0
Saint-Joseph	0	0	0
Commandes de préparations Stériles			
HIA Sainte anne	0	0	0
HIA Lavéran	22	46	1
Annecy	0	0	0
Montperrin	0	0	0
Salon de Pce	0	0	0
Saint-Joseph	6	7	0,3
Total des commandes			
HIA Sainte anne	33	49	1,5
HIA Lavéran	22	46	1
Annecy	1	2	0
Montperrin	2	3	0,1
Salon de Pce	1	1	0
Saint-Joseph	6	7	0,3

Annexe 6 : Résumé des commandes des sites AP-HM et hors AP-HM.



Annexe 7 : Diagramme illustratif de la pensée de Philip Crosby.

Nom de la préparation	Lot	Date de péremption	Quantité

Annexe 8 : Document papier anciennement utilisé pour la gestion des stocks de 2014 à 2018.

Gestion des Stocks

Pharmacie Sainte Marguerite

Alerte péremption

Catégorie	Désignation	Stock	Numéro de lot	Péremption congélateur (collyres) et modalités de conservation	Péremption T°amb & frigo
COLLYRE	Amphotéricine B 5 mg/ml	6	PHAMP20	28/10/2020	31/10/2020
COLLYRE	Amphotéricine B 5 mg/ml	14	PHAMP21	29/12/2020	31/12/2020
COLLYRE	Gentamicine 14 mg/ml	39	PHMC41	04/09/2020	25/09/2020
COLLYRE	Néosynéphrine 1.25 %	22	PHN83	Frigo	08/08/2020
COLLYRE	Néosynéphrine 1.25 %	90	PHN84	Frigo	30/08/2020
COLLYRE	PHMB 0,2 mg/mL	29	PHMB05	Frigo	19/08/2020
COLLYRE	Pipéracilline 20 mg/ml	47	PHPIP30	10/09/2020	30/09/2020
COLLYRE	Vancomycine 50 mg/ml	36	PHEF61	25/08/2020	25/09/2020
COLLYRE	Voriconazole 10 mg/ml	31	PHVOR30	12/09/2020	12/11/2020
DDS	Gel buccal 30 ml	75	03S070720CD1	Frigo	21/08/2020
DDS	Gel buccal 30 ml	125	03S130720AFI1	Frigo	27/08/2020
DDS	Suspension buvable 10 ml	123	03S060720CD1	Frigo	06/09/2020
DDS	Suspension buvable 120 ml	23	03S230620AFI1	Frigo	23/08/2020
DDS	Suspension buvable 120 ml	47	03S150720AFI1	Frigo	15/09/2020
GELULE	Acide ursodésoxycholique 20 mg	180	03G160620RM1	T° amb	16/09/2020
GELULE	Allopurinol 300 mg	0	03G030620RM1	T° amb	03/12/2020
GELULE	Amiodarone 100 mg	83	03G160620TK1	T° amb	16/08/2020
GELULE	Amiodarone 20 mg	172	03G070520AF1	T° amb	07/11/2020
GELULE	Amiodarone 20 mg	83	03G010720RM2	T° amb	01/01/2021
GELULE	Amiodarone 5 mg	163	03G230420AF1	T° amb	23/08/2020
GELULE	Amiodarone 5 mg	82	03G010720TK1	T° amb	01/11/2020
GELULE	Amiodarone 5 mg	83	03G010720TK2	T° amb	01/11/2020
GELULE	Amiodarone 50 mg	83	03G220620TK1	T° amb	01/02/2021
GELULE	Amiodarone 50 mg	83	03G260620RM1	T° amb	01/02/2021
GELULE	Carbidopa 200 mg	44	03G070220JBT1	T° amb	07/02/2021
GELULE	Clonidine 20 µg	283	03G230620TK1	T° amb	23/08/2020
GELULE	Erythromycine 20 mg	109	03G020720MFR1	T° amb	02/09/2020
GELULE	*Fludrocortisone 10 µg*	0		T° amb	
GELULE	Furosémide 2 mg	283	03G100720RM2	T° amb	10/09/2020
GELULE	Furosémide 2 mg	83	03G080620LED1	T° amb	08/08/20
GELULE	Mélatonine 2 mg	118	03G190620CJ1	T° amb	19/09/2020
GELULE	Mélatonine 2 mg	0	03G210720RM1	T° amb	21/10/2020
GELULE	Mélatonine 2 mg	283	03G230720AFI1	T° amb	23/10/2020
GELULE	Nicardipine 0.5 mg	14	03G030220LED1	T° amb	01/02/2021
GELULE	Nicardipine 0.5 mg	282	03S170220MFR1	T° amb	01/02/2021
GELULE	Nicardipine 2 mg	59	03G160420AF2	T° amb	01/02/2021
GELULE	Nicardipine 5 mg	153	03G170720RM1	T° amb	01/02/2021
GELULE	Pilocarpine 5 mg	45	03G050520AB1	T° amb	05/09/2020
GELULE	Pilocarpine 5 mg	280	03G300620MFR1	T° amb	30/10/2020
GELULE	Sildenafil 2 mg	83	03G220420AB1	T° amb	22/08/2020
GELULE	Sildenafil 2 mg	273	03G080620 LED2	T° amb	08/10/2020
GELULE	Spironolactone 10 mg	140	03G050520AF1	T° amb	05/09/2020
GELULE	Spironolactone 10 mg	53	03G280520TK1	T° amb	28/09/2020
GELULE	Spironolactone 2.5 mg	213	03G1505020LED1	T° amb	15/09/2020
GELULE	Warfarine 0.2 mg	23	03G0605820JBT1	T° amb	06/11/2020
SOLUTION BUVABLE	Acide ursodesoxycholique 10 mg/ml	16	03S030720AFI1	Frigo	03/09/2020
SOLUTION BUVABLE	Betaxolol 1mg/mL	14	03S160720AFI1	Frigo	16/10/2020
SOLUTION BUVABLE	Caféine 4 mg/ml	9	03S150620AFI1	Frigo	15/10/2020
SOLUTION BUVABLE	Caféine 4 mg/ml	28	03S090720MFR1	Frigo	09/11/2020
SOLUTION BUVABLE	Clonidine 0,01 mg/mL	0	03S160620CD1	Frigo	16/08/2020
SOLUTION BUVABLE	Clonidine 0,01 mg/mL	15	03S250620CD1	Frigo	25/08/2020
SOLUTION BUVABLE	Clonidine 0,01 mg/mL	19	03S020720CD1	Frigo	02/09/2020
SOLUTION BUVABLE	Hydrochlorothiazide 5 mg/mL	8	03S250620AFI1	Frigo	25/08/2020
SOLUTION BUVABLE	Mélatonine 1 mg/ml	2	03S090720CD1	Frigo	09/10/2020
SOLUTION BUVABLE	Mélatonine 1 mg/ml	38	03S170720AFI1	Frigo	17/10/2020
SOLUTION BUVABLE	**Morphine 0,1 mg/ml**	9	03S090620CD1	Frigo	09/09/2020
SOLUTION BUVABLE	**Morphine 0,1 mg/ml**	18	03S210720CD1	Frigo	21/10/2020
SOLUTION BUVABLE	**Morphine 0.2 mg/ml**	68	03S280520AF1	Frigo	28/09/20
SOLUTION BUVABLE	**Morphine 0.2 mg/ml**	96	03S070720RM1	Frigo	07/11/2020
SOLUTION BUVABLE	**Morphine 1 mg/ml**	11	03S070520CDL1	Frigo	07/08/2020
SOLUTION BUVABLE	**Morphine 1 mg/ml**	91	03S040620AF1	Frigo	04/09/2020
SOLUTION BUVABLE	Sildénafil 5 mg/ml	25	03S110620AFI1	Frigo	11/12/2020
SOLUTION BUVABLE	Sildénafil 5 mg/ml	27	03S170720AF1	Frigo	17/01/2021
SOLUTION BUVABLE	Spironolactone 5 mg/ml	25	03S010720AFI1	Frigo	01/10/2020
SOLUTION CUTANEE	Acide borique 3%	20	03S290620AF1	Frigo	29/08/2020

Annexe 9 : Document Excel® utilisé pour la gestion des stocks du préparatoire hospitalier.

REGISTRE DES ECHANTILLONS DES PREPARATIONS HOSPITALIERES

NB : LES ECHANTILLONS SE CONSERVENT 1 AN + 1 MOIS APRES LA PEREMPTION

N°ORDRE	DENOMINATION	LOT	Nombre d'unités entrées	Date d'entrée	Nombre d'unités sorties	Date de sortie	Observations
1428	Acide Ursodésoxycholique	2mg 03G09062OAF1	2	01/06/20			
1429	DDS 10mL	03S02062OCD1	1	02/06/20			
1430	DDS gel buccal	03S03062OAF1	1	03/06/20			
1431	Gelules allopurinol	03G03062ORM1	2	03/06/20			
1432	Gélule Clonidine 20µg	03G04062OCD1	2	04/06/20			
1433	Gelule Clonidine 20µg	03G04062OCD2	2	04/06/20			
1434	Gellule Clonidine 20µg	03G04,0620 CD3	2	04/06/20			
1435	MORPHINE 1mg/ml	03S04062OAF1	1	04/06/20			
1436	collyre Gentamicine 15mg/ml	PHNC41	1	04/06/20			
1437	Sirop de MORPHINE 0,1mg/ml	C3SC[illegible]NF1	1	05/06/20			
1438	Acide ursodesoxycholique 250	03G08062OAF1	2	08/06/20			
1439	Furosemide 2mg	03G08062OLED1	2 gelules	08/06/20			
1440	Sildenafil 2mg	03G08062OLED2	2 gelules	08/06/20			
1441	collyre Naarsynephrine 1,25%	~~03S08062ORM1~~ PHNS3	1 flacon	08/06/20			
1442	Morphine 1mg/ml	03S09062OCD1	1 flacon	09/06/20			
1443	Clonidé 20µg	03G09062OAF1	2 gel	09/06/20			
1444	AMIODARONE 100MG	03G09062OAF1	2	09/06/20			
1445	DDS 10ml	03S10062OCD1	1	10/06/20.			
1446	collyre [illegible]rsulfine	PHPIP30	1	10/06/20			

Annexe 10 : Registre des échantillons des préparations hospitalières.

BON DE LIVRAISON
PREPARATION HOSPITALIERE NON STERILE

Spécialité	Quantité	Date de commande	Lot	Modalités de Conservation	Date de péremption
Nicardipine 5 mg	90	11/08/2020	03G170720RM1	T amb	1/2/2021
Betaxolol 1mg/mL	3	11/08/2020	03S160720AFI1	Frigo	16/10/2020
Clonidine 0,01 mg/mL	5	11/08/2020	03S020720CD1	Frigo	2/9/2020
Mélatonine 1 mg/ml	10	11/08/2020	03S170720AFI1	Frigo	17/10/2020

Numéro d'ordonnancier : .....

CONTROLES AVANT EXPEDITION

- ☐ Numéros de lots conformes
- ☐ Etiquetage conforme
- ☐ Dates de péremption conformes
- ☐ Intégrité du conditionnement
- ☐ Volumes conformes (si nécessaires)

EXPEDITEUR :
Pharmacie Hôpital Sainte Marguerite - Préparatoire
270 Bd de Sainte Marguerite
13274 MARSEILLE Cedex 09
Tél : 04 91 74 58 43 **Fax :** 04 91 74 54 69

DESTINATAIRE :
Pharmacie Hôpital de la Timone
Préparatoire
264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE
Tél : 04 91 58 70 42

Nom et signature du responsable de l'expédition

.....

Nom et signature du pharmacien responsable du contrôle

.....

Accusé de réception :

Date de réception : _ _ / _ _ / _ _ _ _
Personne ayant réceptionné la commande : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Annexe 11 : Exemple d'un bon de livraison du préparatoire central.

Hôpitaux SUD Service Pharmacie	FICHE DE FABRICATION PREPARATION HOSPITALIERE 300 GELULES DE SPIRONOLACTONE 2,5 mg	Version N°2 08/01/2020 Rédigé par: L-E.DEHEM Vérifié par : C.BARBERI Approuvé par : C.JEAN

DATE DE FABRICATION :
N° DE LOT :
DATE DE PEREMPTION (4 mois) :
N° ORDONNANCIER DE PREPARATION :
QUANTITE FABRIQUEE CONFORME :
SCQIP (25 gélules) : Bon n° .....
ECHANTILLOTHEQUE (2 gélules) : N° .....
QUANTITE REELLE AJOUTEE AU STOCK :

AP-HM Pharmacie hôpitaux Sud
270 Boulevard Sainte Marguerite 13009 Marseille
Gélules de Spironolactone 2,5 mg
Voie orale - Uniquement sur ordonnance
Respectez les doses prescrites
Lot : 03GUMMAAIII Exp : II/MM/AAAA
Conservation à température ambiante
N° de dispensation : .....
Service et nom du patient : .....
Quantité : .....

FORMULE

	PRINCIPE ACTIF (Matière première, Comprimés ou Gélules à déconditionner)	Nature de l'excipient	Rouge Carmin	GELULES (enveloppe) *Choisir le calibre*	
PRODUIT UTILISE *NOM + DOSAGE*	SPIRONOLACTONE poudre micronisée	CELLULOSE microcristalline		Calibre	Volume d'une gélule (ml)
				☐ 4	0.21
				☐ 3	0.30
Quantité de Matière première à peser ou Nombre de comprimés ou de gélules à utiliser	750 mg	Volume total (PA + Excipient) = Nb de gélules multiplié par le volume d'une gélule vide 63 mL	Une faible quantité pour obtenir une coloration homogène	☐ 2	0.37
				☐ 1	0.50
				☐ 0	0.68
				☐ 00	0.91
				☐ 000	1.37
				300 gélules de couleur JAUNE / BLANC	
Numéro de lot					
Date de péremption					
Contrôle des volumes	*Ticket de pesée à scotcher*				
Nom/Prénom Du contrôle					

MODE OPERATOIRE

☐ Lavage des mains ☐ Habillage

☐ Nettoyage du plan de travail ☐ Nettoyage du matériel

CONTROLE UNIFORMITE DE MASSE 20 GELULES (Ph. Eur)	Lot accepté ☐	Lot refusé ☐

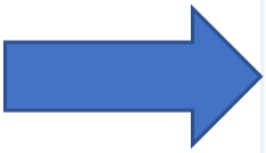
Préparation réalisée par	Préparation contrôlée par :
Nom	Nom
Signature	Signature

VALIDATION DE LA PREPARATION (attente résultats SCQIP)

Date	PHARMACIEN SIGNATURE

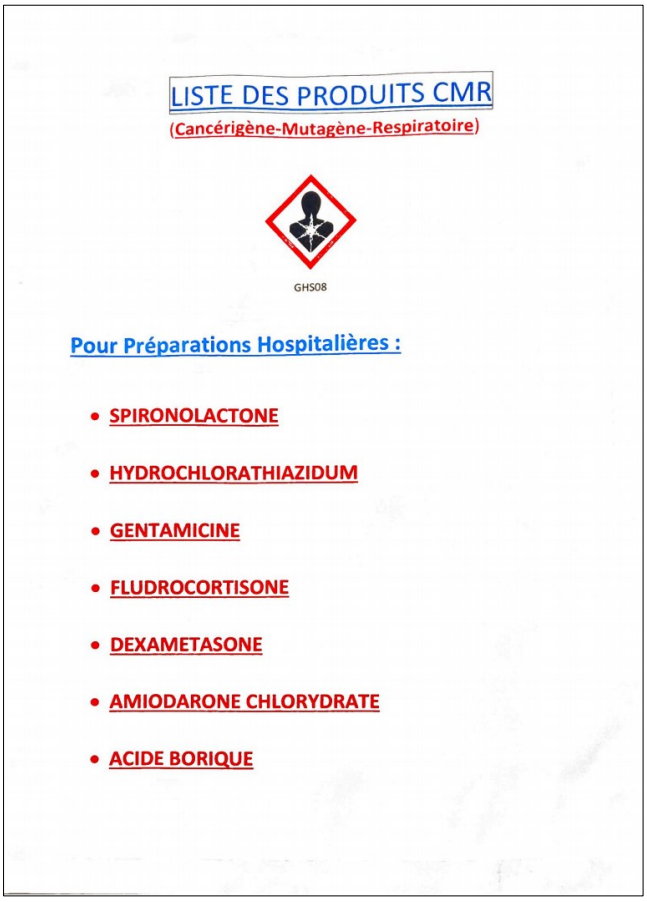
Annexe 12 : Nouvelle feuille de fabrication informatisée.

AP-HM Pharmacie - Hopitaux Sud
Sirop de spironolactone à 5 mg/mL
Respecter les doses prescrites
Uniquement sur ordonnance
Lot : 03S180316AL1 Exp : 18/05/2016
Conserver au réfrigérateur 14 jours après ouverture
Agiter avant utilisation
Date d'ouverture :



AP-HM Pharmacie hôpitaux Sud
270 Boulevard Sainte Marguerite 13009 Marseille
Sirop de spironolactone 5 mg/mL (250 mg- 50mL)
Excipient à effet notoire : benzoate de sodium
Voie orale - Uniquement sur ordonnance
Respecter les doses prescrites
Lot : 03S010720AFI1 Exp : 01/10/2020
Conserver entre 2° et 8°C / Agiter avant utilisation
Conserver 30 jours au réfrigérateur après ouverture
N° de dispensation : .....
Service et nom du patient : .....

Annexe 13 : Evolution de l'étiquetage des préparations hospitalières.



LISTE DES PRODUITS CMR

(Cancérigène-Mutagène-Respiratoire)

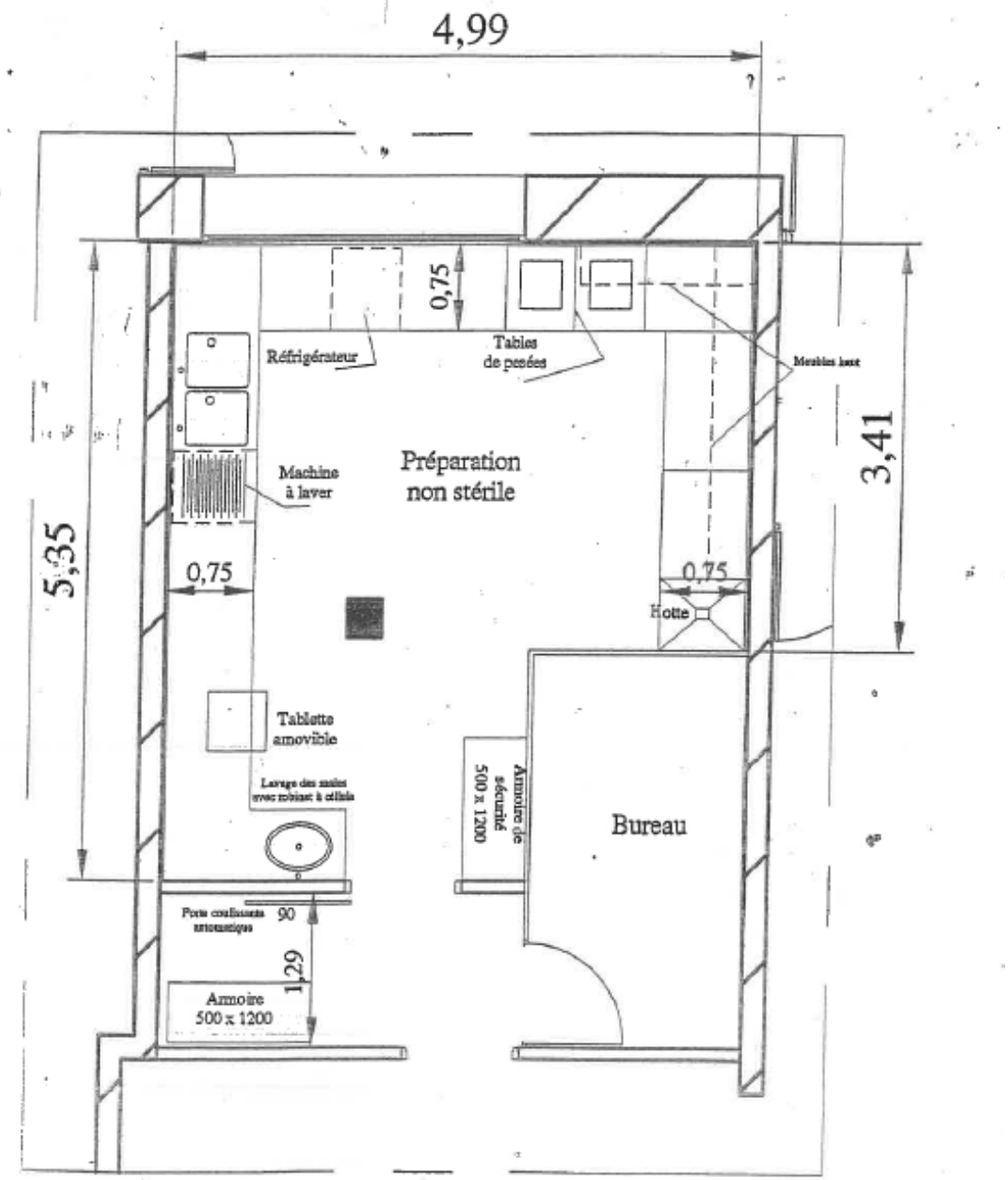
GHS08

Pour Préparations Hospitalières :

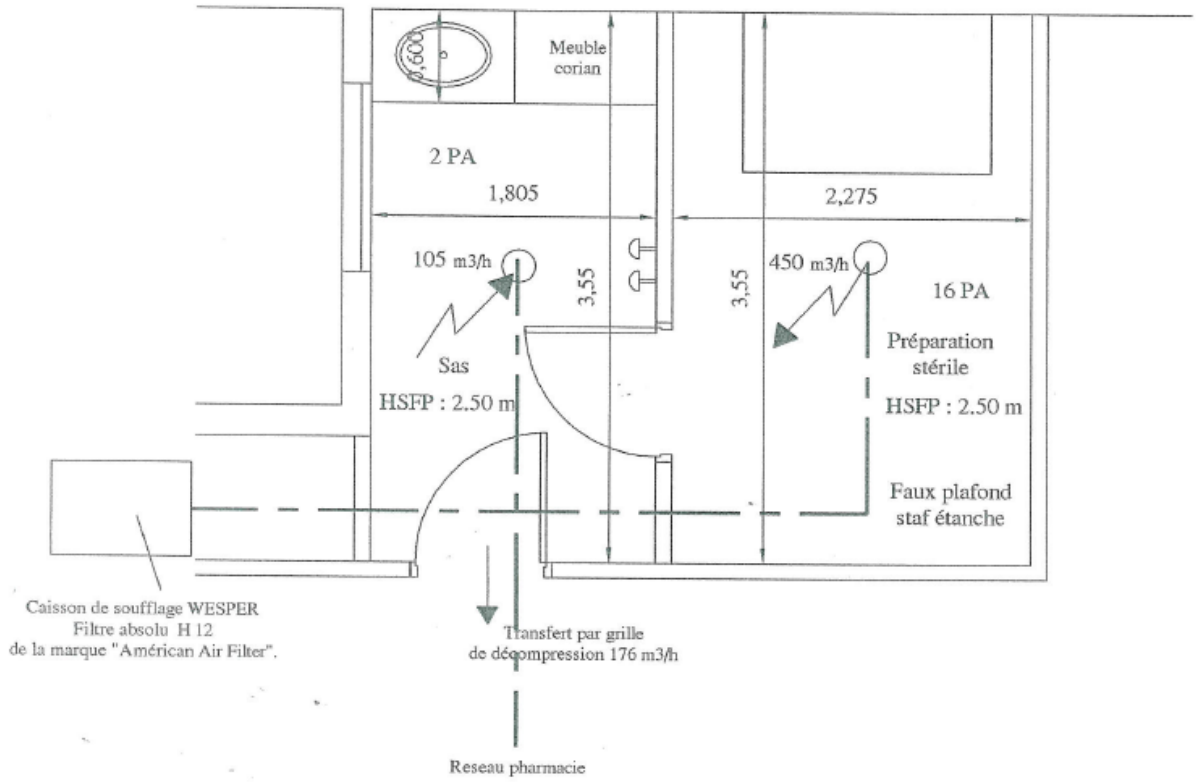
- SPIRONOLACTONE
- HYDROCHLORATHIAZIDUM
- GENTAMICINE
- FLUDROCORTISONE
- DEXAMETASONE
- AMIODARONE CHLORYDRATE
- ACIDE BORIQUE



Annexe 14 : Liste de certains produits CMR ainsi que leur identification au sein des armoires de stockage.



Annexe 15: Plan coté du préparatoire non stérile



Annexe 16 : Plan coté du préparatoire stérile

SUIVI CLIN PIECE STERILE								
Date	Recherches bactéries					Pharmacien	Conformité	Action menée
	Analyse eau Lave mains	Prélèvement air PSM A3 / A4	Local preparation A1 / A2	Surfaces géloses HAFL x 4	Surface gélose Chariot			
14/04/2014	ok	ok	ok	ok	ok	CPR	Validation ok	
21/07/2014	ok	ok	ok	ok	ok	CPR	Validation ok	
22/10/2014	ok	ok	ok	ok	ok	PBP	Validation ok	
04/02/2015	ok	ok	ok	ok	ok	PBP	Validation ok	
21/04/2015	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
24/07/2015	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
09/10/2015	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
26/02/2016	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
31/05/2016	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
23/08/2016	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
14/12/2016	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
22/03/2017	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
19/06/2017	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
28/09/2017	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
04/12/2017	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
21/03/2018	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
11/06/2018	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
18/09/2018	ok	ok	en attente	ok	ok	CJ	Validation ok	
05/10/2018	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
13/12/2018	ok	ok	ok	3 sur 4 ok	ok	CJ	Non conforme	PSM suspendu
20/12/2018	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
05/03/2019	ok	ok	A1 NC / A2 ok	ok	ok	CJ	Non conforme	Air local à refaire
18/03/2019	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
03/06/2019	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
12/09/2019	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
03/12/2019	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	
23/04/2020	ok	ok	ok	ok	NC	CJ	Validation partielle : Non conforme	Chariot desinfecté et prélévement refait
23/07/2020	ok	ok	ok	ok	ok	CJ	Validation ok	

Annexe 17 : Tableau de suivi de prélèvement de la ZAC par le CLIN

SUIVI HOTTE ASPIRANTE ETRAF				
Date	Filtre charbon	Remarques	Pharmacien	Conformité
21/07/2014	Defectueux	Remplacement	CJ	OK
13/07/2015	OK	Contrôle après changement du filtre	CJ	OK
26/07/2014	OK	Contrôle après changement du filtre	CJ	OK
19/07/2017	Defectueux	Remplacement	CJ	OK
15/06/2018	OK	Contrôle après changement du filtre	CJ	OK
05/06/2019	OK	Contrôle après changement du filtre	CJ	OK
10/07/2020	OK	Contrôle après changement du filtre	CJ	OK

Annexe 18 : Tableau de suivi de maintenance hotte ETRAF

SUIVI EOLIA PIECE STERILE								
Date	Comptage particulaire pièce stérile		Comptage particulaire HAFL		Préfiltres	Filtre	Pharmacien	Conformité
	0,5 µm/m³	5 µm/m³	0,5 µm/m³	5 µm/m³				
19/12/2014	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
01/06/2015	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
30/11/2015	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
16/12/2016	280	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
01/06/2017	1920	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
12/12/2017	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
22/03/2018	1920	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
13/06/2018	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
31/10/2018	60	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
03/12/2018	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
20/03/2019	240	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
01/07/2019	0	0	0	0	OK	OK	CJ	Validation ok
10/02/2020	0	0	20	20	OK	OK	CJ	Validation ok

Annexe 19 : Tableau de suivi de maintenance de la hotte à flux laminaire par l'entreprise Eolia

Hôpitaux SUD Service Pharmacie	ETALONNAGE DE LA PIPETTE	Réf: PREPARATOIRE Version N°2.; 15/01/2020 Rédigé par: C.JEAN Vérifié par : N.LARAB Approuvé par : P. Bertault-Peres

PIPETTE :
N°LOT :
DATE D'ETALONNAGE :
PLAGE DE MESURE :

- Pour chaque pipette à volume variable, les essais sont réalisés pour 3 volumes. Dans notre cas, il sera réalisé pour un volume.
- Dix mesures seront réalisées pour chaque volume d'étalonnage sur une balance analytique Precisa XT 220A

Tous les 6 mois, faire un nettoyage et refaire un contrôle.

Mode opératoire :
- Installer un cône sur la pipette
- Pipeter 5 fois afin de saturer en eau le volume mort de la pipette
- Relever la masse **m1**
- Tarer
- Répéter le cycle d'essai

Pesée n°1		Pesée n°6		TICKET DE PESEE A JOINDRE
Pesée n°2		Pesée n°7		
Pesée n°3		Pesée n°8		
Pesée n°4		Pesée n°9		
Pesée n°5		Pesée n°10		
Poids moyen calculé				

Etalonnage réalisé par :	Pipette validé par (Pharmacien) :
Nom Signature	Nom Signature

Annexe 20 : Procédure d'étalonnage de pipette de précision au sein du préparatoire

ARTEMIS
L'EXPERTISE METROLOGIQUE

BP405-F 07004 PRIVAS Cedex

RAPPORT DE VERIFICATION PERIODIQUE IPFNA

Nom du Bureau : MICROMEGA

Cette feuille de relevés est une aide. La procédure de vérification des IPFNA (*PR VP IPFNA*) doit être impérativement respectée. Les incertitudes de mesure sont détaillées dans le document *Doc_MQ_03*.

Détenteur : *HOPITAL STE MARGUERITE*	Date : *16/06/2015*
Adresse du lieu d'utilisation : *270 BD STE MARGUERITE 13009 MARSEILLE*	
Adresse du lieu de vérification : *270 BD STE MARGUERITE 13009 MARSEILLE*	
Unités utilisées : ☐ kg ☑ g ☐ méthode de l'échelon* Quantité moyens étalons disponibles : *611,1100*	IPFNA : ☑ à indication numérique : P = I + 1/2 e - ΔL ☑ avec un échelon inférieur (HR/d) ☐ à indication analogique : P = I - ΔL
Identification moyens étalons utilisés : *Z14 15342/343 ; S02 3206/3306*	
Carnet métrologique : ☑ Présent ☐ Fourni ☐ Absent	
Date ou année de mise en service : Date de la dernière Vérification Périodique : *01/07/2014*	Date de la dernière Réparation : Marque du dernier Réparateur :
Révision Périodique réalisée (IPFNA de portée Max > 5t) ? Date de la dernière Révision Périodique :	☐ OUI ☐ NON ☑ SANS OBJET

EXAMEN ADMINISTRATIF (TO 020)

Min_1 = *0,010*	Max_1 = *220,000*	e_1 = *0,001*	d_1 = *0,0001* (si d est différent de e)	Classe : *I*
Min_2 =	Max_2 =	e_2 =	d_2 = (si d est différent de e)	
Min_3 =	Max_3 =	e_3 =	d_3 = (si d est différent de e)	

Marque ou constructeur : *PRECISA*	Modèle ou type : *XT220A*
N° de série : *W52654*	N° interne (facultatif) : *28433*
Décision d'approbation de modèle ou Certificat d'approbation CE de type n° : *D99-09-030* du	
Certificats d'essai (TC) des modules dans le cas d'une approche modulaire : TC indicateur (ou TPV) : TC unité de traitement (ou logiciel TPV): TC autre (capteur(s),...) :	
Instrument approuvé ou vérifié ? ☑ OUI ☐ NON	Présence et intégrité des marques de Vérification initiale ? ☑ OUI ☐ NON Présence et intégrité de la plaque d'identification ? ☑ OUI ☐ NON
Présence, intégrité et unicité des scellements ? ☑ OUI ☐ NON Compteur d'événements (scellement électronique) n° :	
Version logicielle / Checksum de l'IPFNA conforme ? ☐ OUI ☐ NON ☑ SANS OBJET Version logicielle n° :	Checksum n° :
Présence de la marque de vérification périodique ? ☑ OUI ☐ NON	Mention "Interdit pour la Vente Directe au Public" ? ☐ OUI ☑ NON Mention "Interdit pour toutes transactions" ? ☐ OUI ☑ NON
IPFNA connecté à un Terminal Point de Vente (TO 021) ? ☐ OUI ☑ NON	
Déclaration de conformité disponible et conforme ? ☐ OUI ☐ NON ☐ SANS OBJET	
Vérification primitive de l'installation réalisée et renseignée dans le carnet métrologique ? (certificats d'essais, version logicielle, n° de série du TPV...) ☐ OUI ☐ NON ☐ SANS OBJET	
Version logicielle / Checksum du TPV conforme ? ☐ OUI ☐ NON ☐ SANS OBJET Version logicielle n° :	Checksum n° :

N° : *DA3F25A0-9800-4B94-BB7A-AEFA78709B5C-28356-2016* FO_IPFNA_01-00 Page 1/4

Annexe 21 : Rapport de certification de balance de précision PRECISA XT220A

Eolia CONTRÔLE

CONTRÔLE QUALITE DE POSTE DE SECURITE MICROBIOLOGIQUE DE TYPE II

(Normes NF EN 12469:2000 et ISO 14644)

LOCALISATION		DISPOSITIF	
Etablissement :	SAINTE MARGUERITE	Designation :	PSM
Bâtiment :	PAVILLON 3	Marque :	THERMO
Service :	PHARMACIE	Type :	MSC ADVANTAGE 1,5
Etage :	1°	N° série :	41396087
Salle :	PREPA STERILE	N° interne :	84325

CONTRÔLE DE LA CLASSE PARTICULAIRE DANS L'ENCEINTE

Matériel d'essais utilisé :	Compteur de particules AEROTRAK 9350 N° 93501704001	L9

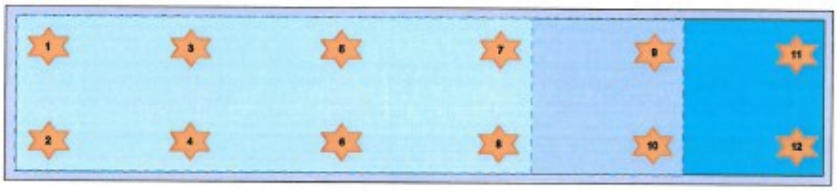
Points*	Particules de 0,3 µm/m³ d'air	Particules de 0,5 µm/m³ d'air	Particules de 1 µm/m³ d'air
G - Gauche	0	0	0
C - Centre	0	0	0
D - Droite	40	20	20
Comptage maxi	40	20	20
LA CLASSIFICATION PARTICULAIRE DANS L'ENCEINTE EST :			ISO 5; 0,3µm; 0,5µm; 1µm; au repos; LSAPC
Objectif :			ISO 5
Conformité :			Conforme

* Indiquer les points de prélèvement sur le schéma ci-dessous:



CARTOGRAPHIE DES VITESSES DE SOUFFLAGE

Matériel d'essais utilisé :	TSI VELOCICALC 9565-P N° 9565P1221015 avec sonde fil chaud 966 N° P17270020	TSI2
TEMPERATURE D'AMBIANCE DANS L'ENCEINTE :	23,1 °C	



Point	1	2	3	4	5	6	7	8
Vitesse moyenne mesurée	0,33 m/s	0,28 m/s	0,26 m/s	0,31 m/s	0,31 m/s	0,31 m/s	0,30 m/s	0,31 m/s
Point	9	10	11	12				
Vitesse moyenne mesurée	0,30 m/s	0,33 m/s						

Vitesse minimum :	0,26 m/s	Vitesse maximum :	0,33 m/s

	Objectif	Résultat	Conformité
Vitesse moyenne :	0,25 à 0,50 m/s	0,30 m/s	Conforme
Homogénéité ou laminarité :	+/- 20%	13,33%	Conforme

N° dispositif : 84325

VITESSE DE L'AIR ENTRANT ou DE LA VEINE DE GARDE		
Matériel d'essais utilisé :	TSI VELOCICALC 9565-P N° 9565P1221015 avec sonde hélice 995 N° P12160027	TSI2

Cartographie des vitesses à l'extraction

* Indiquer les points de prélèvement sur le schéma ci-dessous:

0,85 m/s	0,86 m/s
0,86 m/s	0,80 m/s

Ouverture frontale

PUIT D'EXTRACTION					
Largeur :	0,420 m	Longueur :	0,580 m	Diamètre :	

OUVERTURE FRONTALE			
Hauteur :	0,250 m	Longueur :	1,500 m

Surface du puits d'extraction :	0,2436	m²	Vitesse du flux d'extraction :	0,84	m/s
Surface ouverture frontale :	0,3750	m²	**Débit d'extraction :**	739	m³/heure

Vitesse de l'air entrant à l'ouverture frontale : (EN 12469)	Objectif	Résultat	Conformité
	≥ 0,40 m/s	0,55 m/s	Conforme

Extraction raccordée vers l'extérieur : ☐ OUI ☒ NON

Vitesses d'aspiration de la veine de garde

Moyenne :	Non applicable

TEST AU FUMIGENE DE LA VEINE DE GARDE :	OK

TEST D'INTEGRITE DES FILTRES HEPA				
Matériel d'essais utilisé :	Compteur de particules AEROTRAK 9350 N° 93501704001	Générateur d'aérosol ATM 226 N° 2261202478	L9	ATM2

	Concentration amont	Objectif	Résultat (Pénétration maximale)	Conformité	Indice de colmatage
Filtre SOUFFLAGE	NA	≤ 0,01 %	< 0,01 %	Conforme	89 Pa
Filtre EXTRACTION	NA	≤ 0,01 %	< 0,01 %	Conforme	87 Pa

* Si détection de fuites, les indiquer sur le schéma ci-dessous:

Filtre au soufflage :

Filtre à l'extraction :

CONTRÔLES GENERAUX

Contrôle des surfaces internes :	OK	Contrôle de l'alarme de soufflage :	OK
Contrôle des surfaces externes :	OK	Contrôle de l'alarme d'extraction :	OK
Contrôle des vérins :	NA	Contrôle de l'alarme de vitre :	OK
Etat général du dispositif :	OK	Examen de l'état des joints visibles :	OK

CONFORMITE DE LA HOTTE :	CONFORME

Contrôle réalisé par :	Eric TRONCIA
Date du contrôle :	10 février 2020
Date du prochain contrôle :	août-2020

Commentaires :

Cachet et signature :

Page 2 sur 2

Annexe 22 : Rapport de contrôle qualité du PSM (T2) du préparatoire stérile.

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.