



**HAL**  
open science

# Évolution des bonnes pratiques de préparation : état des lieux au sein de 4 préparatoires d'un centre hospitalier universitaire

Camille Carton

## ► To cite this version:

Camille Carton. Évolution des bonnes pratiques de préparation : état des lieux au sein de 4 préparatoires d'un centre hospitalier universitaire. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03819637

**HAL Id: dumas-03819637**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03819637v1>**

Submitted on 18 Oct 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**THÈSE D'EXERCICE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**  
**DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**  
**PHASE D'APPROFONDISSEMENT**

Soutenue le Vendredi 14 Octobre 2022

Par **Mlle Camille CARTON**  
Née le 18 Novembre 1995 à Paris (15<sup>e</sup>)

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

**TITRE :**

**ÉVOLUTION DES BONNES PRATIQUES DE PRÉPARATION :  
ÉTAT DES LIEUX AU SEIN DE 4 PRÉPARATOIRES D'UN  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

----oOo----

**JURY :**

Président : Madame le Docteur Marie-Anne ESTEVE

Membres : Madame le Docteur Mélanie FUCHS

Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES

Madame le Docteur Fanny MATHIAS

Monsieur le Docteur Christophe CURTI

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

**ADMINISTRATION :**

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

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
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. Pierre REBOUILLON  
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  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**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  
M. Romaric LACROIX

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. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

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  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## 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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**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 M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN  
**F. DIGNAT-GEORGE**

# Remerciements

---

**Aux membres du jury,**

**Madame le Docteur Marie-Anne Estève,**

Je te remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'apporter ton regard avisé et bienveillant sur mon travail. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as apporté durant mes stages à la Timone. Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

**Madame le Docteur Mélanie Fuchs,**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir accompagnée du début à la fin de ce long travail. Merci pour ton aide, ta patience et ta disponibilité. Je te remercie également d'être pour moi un exemple de rigueur et d'exigence. Merci de m'avoir transmis tes connaissances avec pédagogie lors de mon passage au préparatoire. Je t'exprime tout mon respect et ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Pierre Bertault-Peres,**

Je vous remercie pour votre aide précieuse et votre contribution à la relecture de ma thèse. Merci pour votre disponibilité et vos conseils avisés. Merci également d'avoir partagé avec moi votre expérience et d'avoir élargi ma culture cinématographique lors de nos longues discussions. Je vous remercie aujourd'hui de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

**Madame le Docteur Fanny Mathias,**

Je vous remercie d'être présente pour juger ma thèse. Merci pour l'attention que vous portez à mon travail et pour le temps que vous avez consacré à mes questions.

**Monsieur le Docteur Christophe Curti,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur ce travail. Je vous en suis très reconnaissante.

### **Aux personnes ayant contribué à ce travail,**

Madame le Docteur Florence Peyron, Messieurs les Docteurs Christophe Jean et Albert Darque, ainsi que vos équipes, merci de m'avoir consacré du temps pour la réalisation de ce travail et de m'avoir accueillie dans vos préparatoires. Je vous suis très reconnaissante.

Monsieur le Professeur Pascal Rathelot, merci pour votre relecture avisée de la grille d'audit et vos conseils et remarques judicieux et instructifs.

### **A mes amis,**

Mes chères coloc, comment ne pas penser à vous en achevant enfin ces interminables études ? Merci pour les longues conversations passées à réinventer la société, pour les soirées improvisées où nous chantions à pleins poumons, et pour les mémorables virées nocturnes dans la pampa ! Je vous remercie du fond du cœur de m'avoir soutenue et d'avoir écouté mes (trop) nombreuses plaintes.

A mes co-internes, je vous remercie pour ces semestres d'internat à vos côtés. Merci d'avoir adouci et égayé ces journées !

Merci à tous pour votre amitié fidèle et sincère.

### **A ma famille,**

Jean, Noémi, Joseph et Guillemette, merci pour la douce enfance passée ensemble malgré mon humeur changeante ! Merci pour l'importance que vous accordez tous à la famille et à la joie de se retrouver.

Merci Papa et Maman de m'entourer avec douceur à chaque instant, de m'encourager à donner le meilleur de moi-même en toute circonstance, de me soutenir et me reconforter dans les difficultés. Merci pour la vie que vous m'avez donnée !

Merci pour tout l'amour avec lequel vous m'entourez et me faites grandir.

*« 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. »*

# Sommaire

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE 1. LE SECTEUR PHARMACOTECHNIE AU SEIN DE LA PUI .....</b>	<b>19</b>
<i>1.1. Dispositions générales relatives aux PUI.....</i>	<i>19</i>
<i>1.2. Le secteur pharmacotechnie la PUI de l'AP-HM .....</i>	<i>21</i>
1.2.1. Organisation générale du pôle pharmacie .....	21
1.2.2. Organisation du secteur pharmacotechnie.....	21
1.2.3. Bilan d'activité du secteur pharmacotechnie.....	23
<i>1.3. Qualité pharmaceutique .....</i>	<i>27</i>
1.3.1. Management de la qualité .....	27
1.3.2. Supports et documentation .....	29
1.3.3. Évaluation de la qualité .....	31
<i>1.4. Textes réglementaires et référentiels applicables aux PUI .....</i>	<i>35</i>
1.4.1. Législation en vigueur.....	35
1.4.2. Bonnes pratiques.....	35
1.4.3. Pharmacopées et normes.....	36
<b>PARTIE 2. LES BONNES PRATIQUES DE PREPARATION.....</b>	<b>38</b>
<i>2.1. Définition.....</i>	<i>38</i>
<i>2.2. Contexte de réécriture des BPP.....</i>	<i>39</i>
2.2.1. Scandale des poches contaminées.....	39
2.2.2. Rapport IGAS de 2015 relatif à l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique	39
<i>2.3. Révision des BPP.....</i>	<i>40</i>
2.3.1. Conduite des travaux.....	40
2.3.2. Publication des travaux .....	41
<i>2.4. BPP de 2007 et 2019 : comparaison des deux versions .....</i>	<i>42</i>
2.4.1. Généralités .....	42
2.4.2. Management du système qualité pharmaceutique .....	42
2.4.3. Personnel.....	44
2.4.4. Locaux et équipements .....	45
2.4.5. Documentation.....	46
2.4.6. Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation .....	47

2.4.7. Contrôle de la qualité pharmaceutique .....	49
2.4.8. Activités externalisées : activités de sous-traitance .....	51
2.4.9. Réclamations et rappels de préparations .....	52
2.4.10. Auto-inspection .....	52
2.4.11. LD1 : Préparation de médicaments stériles .....	53
2.4.12. LD2 : Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement .....	54
<b>PARTIE 3. ÉTAT DES LIEUX AU SEIN DES 4 PREPARATOIRES DE LA PUI DE L'AP-HM : REALISATION D'UN AUDIT QUALITE .....</b>	<b>57</b>
3.1. <i>Justification de l'audit</i> .....	57
3.2. <i>Matériels et méthode</i> .....	57
3.2.1. Travail préliminaire.....	57
3.2.2. Élaboration de la grille d'audit .....	58
3.2.3. Planification des audits et prérequis .....	60
3.2.4. Réalisation des audits .....	60
3.2.5. Expression des résultats .....	60
3.3. <i>Résultats</i> .....	61
3.3.1. Présentation des résultats par préparatoire .....	61
3.3.2. Présentation des résultats globaux .....	70
3.3.3. Synthèse des résultats .....	71
3.3.4. Présentation des non-conformités et conformités partielles .....	74
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>75</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>88</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>107</b>

## Liste des abréviations

---

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

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

AP-HM : Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

ARS : Agence Régionale de Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière

CMR (substance) : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique

CSP : Code de la Santé Publique

CSST : Comité Spécialisé Scientifique Temporaire

DCI : Dénomination Commune Internationale

DUER : Document Unique d'Évaluation des Risques

EPC : Équipement de Protection Collective

EPI : Équipement de Protection Individuelle

ES : Établissement de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

ISO (norme) : International Organization for Standardization

JO : Journal Officiel

LCQ : Laboratoire de Contrôle de la Qualité

LD : Ligne Directrice

MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

NP : Nutrition Parentérale

PH : Préparation Hospitalière

PM : Préparation Magistrale

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SA : Substance Active

SCOP : Service Central des Opérations Pharmaceutiques

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

UE : Union Européenne

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Liste des figures

---

Figure 1 : Évolution du nombre de préparations hospitalières (PH) fabriquées par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud depuis 2014 .....	22
Figure 2 : Répartition de la proportion de lots de préparations magistrales (PM) et de préparations hospitalières (PH) produits au sein de l'AP-HM en 2021.....	24
Figure 3 : Répartition du nombre de lots de préparations magistrales (PM) et préparations hospitalières (PH) fabriqués par chacun des préparatoires de l'AP-HM en 2021 .....	25
Figure 4 : Répartition du nombre de lots de préparations stériles et non stériles fabriqués par chacun des préparatoires de l'AP-HM en 2021 .....	25
Figure 5 : Répartition des lots de préparations fabriqués en 2021 à l'AP-HM selon leur forme galénique .....	26
Figure 6 : Répartition des substances actives (SA) utilisées pour la réalisation des préparations selon leur type de risque .....	27
Figure 7 : Pyramide documentaire .....	31
Figure 8 : Roue de Deming (cycle PDCA).....	32
Figure 9 : Résultats de conformité globale par préparatoire .....	61
Figure 10 : Comparaison des taux de conformité cumulée (C+PC) de chaque préparatoire pour chaque thématique.....	62
Figure 11 : Résultats de conformité du préparatoire A par thématique .....	63
Figure 12 : Résultats de conformité du préparatoire B par thématique.....	65
Figure 13 : Résultats de conformité du préparatoire C par thématique.....	67
Figure 14 : Résultats de conformité du préparatoire D par thématique .....	69
Figure 15 : Taux de conformité moyen des 4 préparatoires de l'AP-HM .....	70
Figure 16 : Taux de conformité moyen des 4 préparatoires de l'AP-HM par thématique .....	71

## Liste des tableaux

---

Tableau I : Nombre de nouvelles préparations hospitalières (PH) élaborées par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud chaque année depuis 2014 .....	22
Tableau II : Bilan d'activité du secteur pharmacotechnie de l'AP-HM pour l'année 2021 .....	23
Tableau III : Thématiques abordées dans les différentes parties de la grille d'évaluation .....	58
Tableau IV : Résultats détaillés de l'audit des 4 préparatoires de l'AP-HM .....	72
Tableau V : Détail des non-conformités et conformités partielles communes aux 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM .....	74

## Liste des annexes

---

Annexe 1 : Grille d'évaluation.....	88
Annexe 2 : Liste des documents à fournir avant l'entretien .....	103
Annexe 3 : Résultats des audits pour chaque préparatoire .....	104

# Introduction

---

L'implication du pharmacien est essentielle dans le domaine de la pharmacotechnie qui concerne l'extraction, la synthèse et la purification des médicaments (1) : autrefois dans la préparation de remèdes à base de plantes et aujourd'hui dans la mise au point de formes galéniques complexes composées de principes actifs chimiques. De nos jours, la majorité des prises en charge médicamenteuses sont possibles grâce à des spécialités pharmaceutiques issues de l'industrie pharmaceutique. Cependant, certaines formulations ne sont pas disponibles dans l'arsenal industriel, notamment en pédiatrie, dermatologie ou ophtalmologie. C'est alors que les compétences du pharmacien sont mises à contribution pour l'élaboration et la réalisation de préparations pharmaceutiques. La réglementation stipule que les préparations ne peuvent être exécutées qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée (2).

Les préparations pharmaceutiques sont, quelles que soient leurs statuts, en grande majorité destinées à la population pédiatrique pour laquelle il existe moins de formes pharmaceutiques ou de dosages adaptés. En effet, entre 2008 et 2010, environ 50% des préparations hospitalières (PH) déclarées à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) sont destinées à un usage pédiatrique et seulement 11% sont destinées à la population gériatrique (3).

La réalisation de préparations pharmaceutiques reste néanmoins une activité à risque. En effet, il existe souvent peu de recommandations françaises concernant l'usage et les posologies pédiatriques pour certaines substances, ce qui oblige médecins et pharmaciens à se référer à des recommandations de sociétés savantes.

De plus, la fabrication peut engendrer de potentielles erreurs de manipulation (mauvais dosage, non-respect des instructions de préparation, ...) et d'éventuelles contaminations de l'opérateur et de l'environnement par la dissémination de substances à risque (notamment Cancérogènes, Mutagènes ou Reprotoxiques (CMR) et cytotoxiques) particulièrement en oncologie.

En France, les activités de production des officines et des PUI des Établissements de Santé (ES) sont encadrées et réglementées par un référentiel publié en 2007 par l'AFSSAPS : les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (4). Devenues obsolètes sur certains aspects et afin de maintenir la garantie de qualité et sécurité des préparations, l'Agence Nationale de Sécurité du

Médicament et des produits de santé (ANSM) a rassemblé en 2016 un Comité Spécialisé Scientifique et Temporaire (CSST) pour la mise à jour de ce référentiel. Cette révision a pour objectif de rendre les BPP plus lisibles en proposant un nouveau format au guide, plus complètes grâce à l'intégration de nouvelles notions et de précisions sur certains points et plus facilement utilisables en proposant des outils pratiques et des fiches types (5). A ce titre, une version provisoire du nouveau guide a été publiée en 2019 dans le cadre d'une enquête publique menée auprès des pharmaciens.

L'objectif de ce travail est de comparer les deux versions du référentiel des BPP et mettre en avant les différentes évolutions et nouveautés qui seront en vigueur dès la publication au journal officiel (JO) du décret de mise en application de la nouvelle version des BPP. Aussi, la réalisation d'un audit qualité du circuit des préparations au sein de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) permet de dresser un état de lieux de l'activité et de mettre en évidence les nouvelles exigences auxquelles vont devoir se conformer chacun des préparatoires.

Dans une première partie, nous développerons l'aspect réglementaire encadrant l'activité de préparation au sein d'une PUI et nous présenterons l'organisation des préparatoires de la PUI de l'AP-HM et leur bilan d'activité. Dans un second temps, nous détaillerons point par point les similitudes et différences des 2 textes d'une part et les nouveautés de la version à venir d'autre part. Ensuite, nous exposerons les modalités et résultats des audits réalisés au sein des préparatoires de la PUI avant de proposer des axes d'améliorations.

# Partie 1. Le secteur pharmacotechnie au sein de la PUI

---

## 1.1. Dispositions générales relatives aux PUI

La notion de PUI a été introduite dans le Code de la Santé Publique (CSP) en 1992 avec la loi 92-1279 (6). La PUI est définie par toute « pharmacie située à l'intérieur d'un ES ou d'un établissement médico-social au sein duquel sont pris en charge des patients. Elle assure l'approvisionnement en médicaments et dispositifs médicaux des services de soins et contribue au bon usage et à leur sécurité d'utilisation » (7). Les PUI sont essentielles à la qualité et à la sécurité du circuit des médicaments et des dispositifs médicaux au sein des ES.

Les PUI sont chargées de répondre aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge par l'ES. A ce titre, ses missions sont les suivantes :

- Assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des produits de santé, y compris des dispositifs médicaux stériles et d'en assurer la qualité ;
- Mener toute action de pharmacie clinique, à savoir contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, et en y associant le patient ;
- Entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé, ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, et concourir à la pharmacovigilance, à la matériovigilance et à la politique du médicament et des dispositifs médicaux ;
- Exercer les missions d'approvisionnement et de vente en cas d'urgence (pour les PUI des ES publics) ;
- Renouveler les prescriptions des patients pris en charge par les ES pour des pathologies dont la liste est fixée par arrêté et les adapter dans le respect d'un protocole ;
- Effectuer certaines vaccinations (8).

Conformément au décret n° 2019-489 du 21 mai 2019, les PUI doivent désormais être titulaires d'une autorisation pour exercer certaines missions et activités comportant des risques particuliers (9). Les activités soumises à autorisation, mentionnées dans l'article R.5126-33 du CSP, sont :

- Réalisation des préparations magistrales (PM) stériles, réalisées pour un patient déterminé selon une prescription médicale (2) ;
- Réalisation des PM contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ;
- Réalisation des PH, préparées à l'avance en petites séries et destinées à être dispensées à un ou plusieurs patients sur prescription médicale (2) ;
- Reconstitution de spécialités pharmaceutiques, y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante (MTI) et celle concernant les MTI expérimentaux ;
- Mise sous forme appropriée, en vue de leur administration, des MTI préparés ponctuellement, y compris expérimentaux ;
- Préparation des médicaments radiopharmaceutiques ;
- Préparation des médicaments expérimentaux, à l'exception de celle des MTI et des MTI préparés ponctuellement, et réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches impliquant la personne humaine ;
- Préparation des dispositifs médicaux stériles réutilisables.

Pour l'exercice de ces activités à risques soumises à autorisation, celles-ci sont délivrées par l'Agence Régionale de Santé (ARS) après soumission d'un dossier par la PUI et sont réévaluées tous les 7 ans (10).

Il existe d'autres activités pouvant faire l'objet d'une demande d'autorisation particulière telles que l'importation de médicaments expérimentaux et de préparations, la vente au public de médicaments et produits de santé et la mise en place d'activités de sous-traitance.

## **1.2. Le secteur pharmacotechnie la PUI de l'AP-HM**

L'AP-HM est un centre hospitalier universitaire qui comprend 4 sites hospitaliers géographiquement distincts : les hôpitaux Timone, l'hôpital Nord, l'hôpital de la Conception et les hôpitaux Sud. L'activité de l'AP-HM, répartie sur les 4 sites hospitaliers, est divisée en 31 pôles d'activité médicale dont le pôle pharmacie.

### **1.2.1. Organisation générale du pôle pharmacie**

Administrativement, le pôle pharmacie de l'AP-HM est constitué d'une PUI unique, pilotée par un pharmacien chef de pôle. Certaines activités pharmaceutiques sont mutualisées au sein du Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique (SCQIP) et du Service Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP). Le SCQIP est composé d'une cellule qualité, d'un service information et d'un Laboratoire de Contrôle de la Qualité (LCQ) ; ce dernier est en charge d'effectuer notamment les contrôles des PH, l'analyse des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP) et les contrôles environnementaux. Le SCOP a pour missions d'évaluer les besoins en vue du référencement des produits pharmaceutiques, de mettre en œuvre la procédure d'achat adaptée et une fois attribué, l'exécution et le suivi du marché. D'autres activités telles que la rétrocession, la radiopharmacie, la réalisation des PH et l'oncopharmacie sont transversales : elles sont effectuées seulement sur certains sites. Enfin, la gestion des approvisionnements, la dispensation, la pharmacie clinique, la réalisation des PM, la pharmaco-économie et la gestion des vigilances sont réalisées par chaque pharmacie de site.

### **1.2.2. Organisation du secteur pharmacotechnie**

Depuis quelques années, le secteur pharmacotechnie s'est engagé dans une démarche d'harmonisation et de sécurisation des procédés de fabrication des préparations pharmaceutiques. Cette démarche a permis de mettre au point de nombreuses PH au cours des 8 dernières années : la PUI de l'AP-HM dispose aujourd'hui de 57 formulations de PH (Tableau I). La production de ces dernières a par ailleurs été centralisée au sein du préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud sauf exceptions.

Tableau I : Nombre de nouvelles préparations hospitalières (PH) élaborées par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud chaque année depuis 2014

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nouvelles formulations de PH mises au point</b>	2	4	9	5	11	8	15	6	6
<b>Productions de PH arrêtées ou non mises en service</b>			1	1		3	3	1	
<b>Nombre de PH produites chaque année</b>	2	6	14	18	29	34	46	51	57

Comme présenté dans la Figure 1, l'activité de production des PH par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud a augmenté de façon progressive au cours des 8 dernières années. Cette démarche a permis de répondre à une demande croissante de préparations par les services de soin et de renforcer la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse notamment grâce aux contrôles effectués systématiquement sur chaque lot de PH.

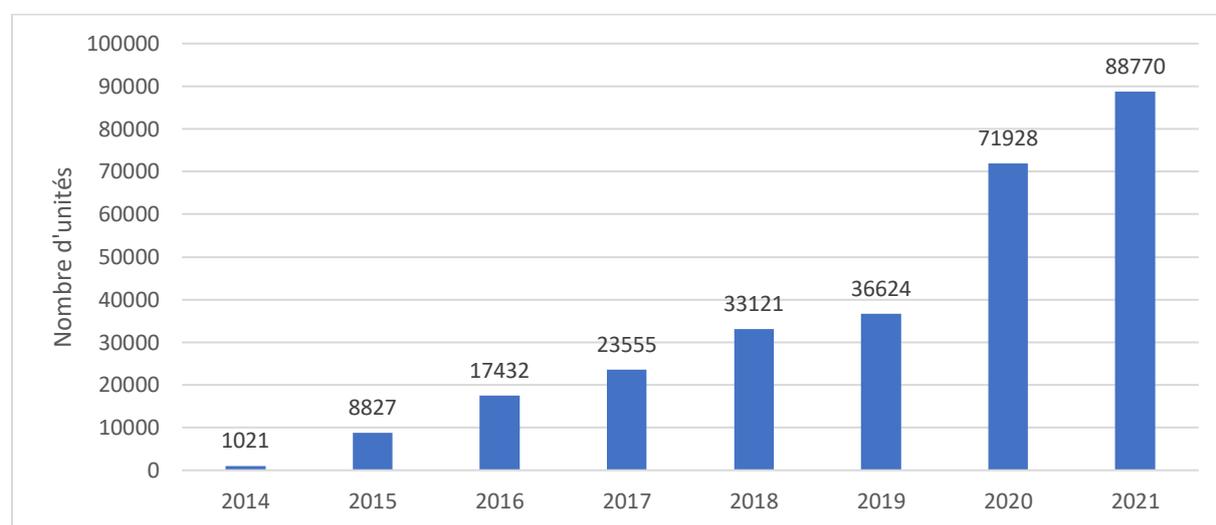


Figure 1 : Évolution du nombre de préparations hospitalières (PH) fabriquées par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud depuis 2014

A ce jour, la réalisation des préparations est effectuée au sein des 4 préparatoires de chaque pharmacie de l'AP-HM :

- Les PM et leurs contrôles sont exécutés par le préparatoire de la pharmacie du site demandeur. Leurs libérations sont effectuées par un pharmacien sénior sur le site de préparation.
- Les PH sont majoritairement réalisées par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud ; tous les contrôles effectués sur les PH terminées sont réalisés par le LCQ du SCQIP. Les PH font également l'objet d'une libération pharmaceutique par un pharmacien sénior sur le site de préparation.

En dehors des horaires d'ouverture des pharmacies de site, la gestion des préparations demandées en urgence diffère selon le site. Pour les demandes émanant des services des hôpitaux de la Conception et Sud, elles sont préparées par l'interne en pharmacie de garde sur le site. En ce qui concerne les préparations urgentes demandées par les services de l'hôpital de la Timone, elles sont réalisées par l'interne en pharmacie de garde des hôpitaux Sud. La validation de la prescription, l'étude de faisabilité et la dispensation sont effectuées par l'interne en pharmacie de garde de la Timone. Quel que soit le site, la libération des PM urgentes réalisées en période de garde est effectuée à posteriori par un pharmacien sénior.

### 1.2.3. Bilan d'activité du secteur pharmacotechnie

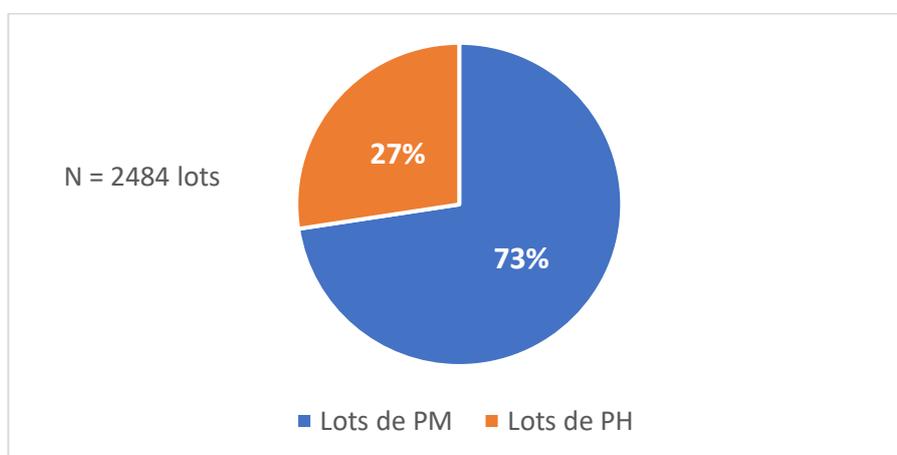
Le Tableau II présente le bilan d'activité des 4 sites de préparation de l'AP-HM pour 2021.

*Tableau II : Bilan d'activité du secteur pharmacotechnie de l'AP-HM pour l'année 2021*

<b>Site</b>	<b>Nombre d'unités produites</b>	<b>Nombre de lots produits</b>	<b>Nombre moyen d'unités/lot</b>
<b>Conception</b>	10871	191	57
<b>Nord</b>	10198	672	15
<b>Sud</b>	88896	746	119
<b>Timone</b>	8357	875	10
<b>Total AP-HM</b>	<b>118322</b>	<b>2484</b>	<b>48</b>

En 2021, 2484 lots de préparations ont été fabriqués à l'AP-HM, ce qui correspond à plus de 118000 unités produites (hors préparations pour recherche biomédicale, radiopharmaceutiques, ou préparations stériles de médicaments anticancéreux). Bien que les nombres de lots produits par les préparatoires des pharmacies des hôpitaux Nord, Sud et Timone soient du même ordre de grandeur, la proportion d'unités produites par le préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud représente 75 % du nombre total d'unités produites au sein de la PUI de l'AP-HM.

La Figure 2 représente la proportion de lots de PH produits comparée à celle de lots de PM au sein de l'AP-HM au cours de l'année 2021.



*Figure 2 : Répartition de la proportion de lots de préparations magistrales (PM) et de préparations hospitalières (PH) produits au sein de l'AP-HM en 2021*

Sur l'ensemble des préparations produites au sein de l'AP-HM, 73 % des lots produits correspondent à des PM et représentent près de 30000 unités préparées. Le reste des lots produits en 2021 (27 %) correspondent à des PH et représentent environ 89000 unités.

Les répartitions du nombre de lots de PM et PH et de préparations stériles et non stériles produits selon les sites sont présentées dans les Figure 3 et Figure 4.

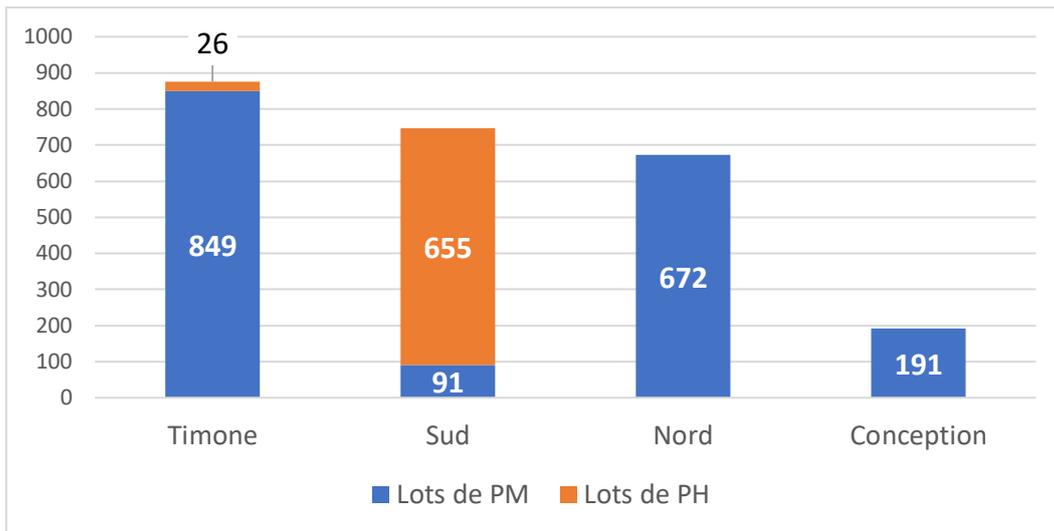


Figure 3 : Répartition du nombre de lots de préparations magistrales (PM) et préparations hospitalières (PH) fabriqués par chacun des préparatoires de l'AP-HM en 2021

Parmi les 671 lots de PH, 26 ont été fabriqués par le préparatoire de la Timone et concernent la préparation stérile de glutaraldéhyde 0,6 %. Cette substance active (SA), du fait de sa toxicité, nécessite d'être manipulée au sein d'un isolateur en surpression disponible uniquement dans ce préparatoire.

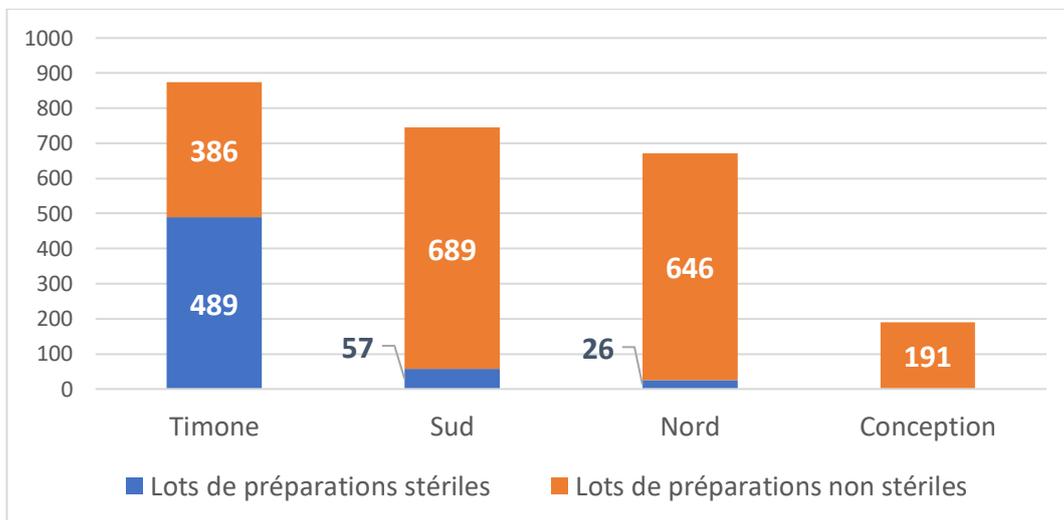
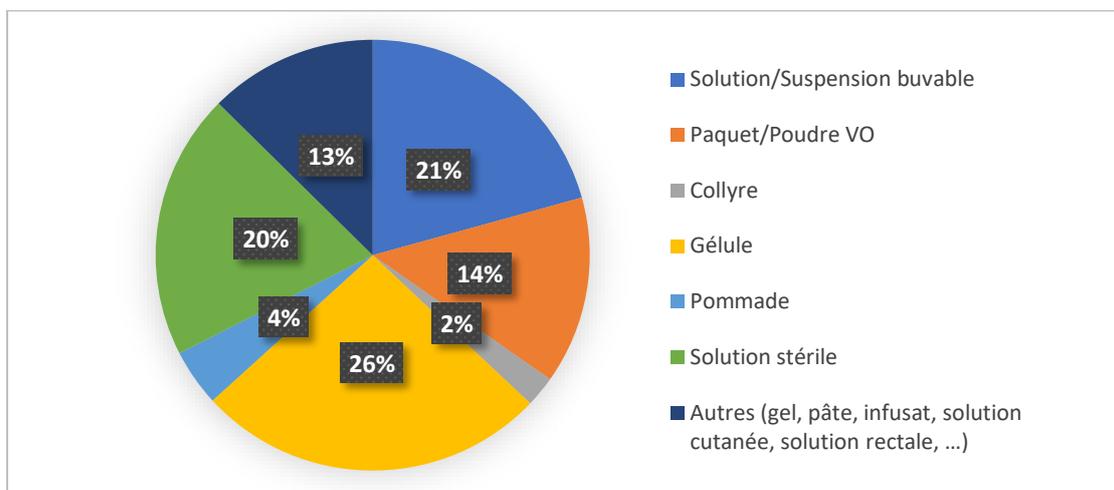


Figure 4 : Répartition du nombre de lots de préparations stériles et non stériles fabriqués par chacun des préparatoires de l'AP-HM en 2021

La répartition des lots de préparations réalisés à l'AP-HM en 2021 selon le type de forme galénique est présentée dans la Figure 5.



*Figure 5 : Répartition des lots de préparations fabriqués en 2021 à l'AP-HM selon leur forme galénique*

Les trois formes galéniques les plus fabriquées en 2021 à l'AP-HM sont les gélules (26 %), les solutions et suspensions buvables (21 %) et les solutions stériles (20 %).

Les SA entrant dans la composition des préparations réalisées à l'AP-HM sont de 2 types : MPUP provenant d'un établissement agréé ou spécialité pharmaceutique.

En 2021, plus de 185 substances ont été utilisées pour la réalisation des préparations pharmaceutiques au sein de l'AP-HM. Parmi celles-ci, au moins 5 substances sont cytotoxiques et 26 substances sont classées à risque CMR (Figure 6).

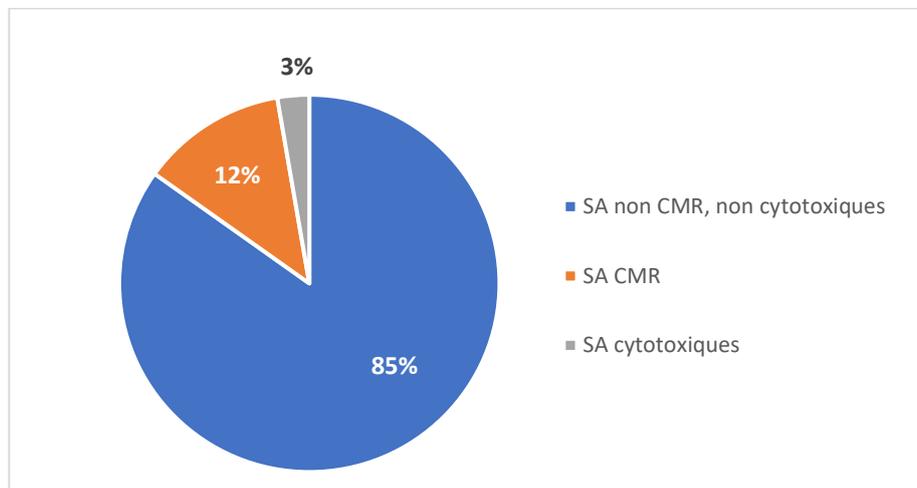


Figure 6 : Répartition des substances actives (SA) utilisées pour la réalisation des préparations selon leur type de risque

## 1.3. Qualité pharmaceutique

### 1.3.1. Management de la qualité

- *Définition et principes*

Le management de la qualité se définit comme étant « l'ensemble des activités de la fonction générale de management qui détermine la politique qualité, les objectifs et les responsabilités, et les mettent en œuvre par des moyens tels que la planification, l'assurance et l'amélioration de la qualité dans le cadre du système qualité » (11). Les concepts fondamentaux et principes essentiels du management de la qualité sont définis dans l'International Organization for Standardization (ISO) 9000 : 2015 (12). La norme ISO 9001 : 2015 définit les critères applicables à un système de management de la qualité. Les exigences fixées du management de la qualité sont génériques et donc prévues à s'appliquer à tout organisme quel que soit sa taille ou le type de produit ou service qu'il fournit (13). Les principes énoncés dans ces normes sont

de ce fait adaptés au milieu hospitalier et particulièrement aux activités d'une PUI où la maîtrise de la qualité est fondamentale.

La mise en place d'un système qualité décrivant l'organisation des activités et rassemblant l'ensemble des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité est donc capital au sein d'une PUI, notamment dans le secteur pharmaceutique.

- *Assurance qualité milieu hospitalier*

Les ES ne sont pas dispensés par la mise en place d'un système de management de la qualité puisque depuis la loi 91-748 du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière, la qualité des soins est devenue petit à petit une des principales préoccupations (14). Cette loi a été complétée par l'instauration de l'accréditation en 1996 avec l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 afin d'obliger les ES à s'engager dans une procédure d'évaluation de la qualité (15).

La gestion de la qualité à l'hôpital a été étoffée par la suite avec la mise en place du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations en 2005 (décret n°2005-1023) (16), puis du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins en 2017 (décret n°2017-584) (17). Ce dernier a pour objectif l'amélioration des pratiques en matière de régulation des prescriptions médicamenteuses, de pertinence et de sécurité des soins. Les activités de la PUI sont donc pleinement concernées. En parallèle, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été créée par la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie en remplacement de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (18). Il s'agit d'une instance de référence indépendante, consultative et à caractère scientifique. Elle a pour mission de mesurer 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 (19). Elle met à disposition des outils pour l'amélioration des pratiques professionnelles et propose un cadre pour la tenue de revues de mortalités et morbidités, les comités de retour d'expérience ou les revues d'erreurs liées aux médicaments et dispositifs médicaux associés dans les ES (20).

Afin de répondre aux objectifs d'amélioration de la qualité des soins et de la gestion des risques, deux instances permettant de conduire la politique de la qualité ont été créées au sein de l'AP-HM : (21)

- Une coordination de la gestion des risques associés aux soins en 2008 sous l'autorité du président de la commission médicale d'établissement ;
- Un pôle qualité en 2011 sous l'autorité du directeur général de l'AP-HM, qui a notamment permis d'harmoniser la gestion documentaire numérique de l'institution et de rendre accessible son contenu à chaque agent par le biais du portail web NORMEA® (22).

### **1.3.2. Supports et documentation**

- *Gestion de la documentation et maîtrise des documents*

Le système documentaire est « l'ensemble des documents sur lesquels s'appuie un organisme pour formaliser son organisation et mettre en œuvre avec succès son système de management ». Le système documentaire est un maillon essentiel à l'organisation d'un établissement et un des vecteurs de l'amélioration continue de la qualité. Selon la norme ISO 9000, un document correspond au support d'information et à l'information qu'il contient (23).

Pour qu'un système documentaire soit performant, il faut qu'il réponde à la règle des « 3U » : Utile, Utilisable, Utilisé. Chaque document doit être informatif, compréhensible et accessible pour qu'il puisse être exploité. Les documents peuvent être classés en 3 types :

- Documents relatifs au fonctionnement et à l'organisation visant à aider à la décision, l'exécution et l'évaluation ;
- Documents relatifs à l'enregistrement des activités permettant de suivre les actions réalisées ;
- Documents relatifs à la mesure de la qualité permettant d'identifier les dysfonctionnements et de piloter l'activité.

La vie d'un document qualité se divise en 3 étapes :

- Rédaction du document puis vérification et approbation ;
- Diffusion et utilisation du document finalisé : cette phase peut être ponctuée de révisions qui doivent être maîtrisées et effectuées par du personnel habilité ;
- Archivage et élimination du document lorsque son application n'est plus en vigueur.

- *Contenu du système documentaire du secteur pharmacotechnie*

Parmi les différents types de documents composant le système documentaire, il existe : (24)

- **Le manuel qualité** : qui traite de l'organisation générale de l'activité. Il énonce la politique qualité et décrit le système qualité d'un organisme. Il fait référence aux responsabilités de chaque membre du personnel, aux procédures et instructions ainsi qu'aux dispositions pour le revoir, le mettre à jour et le gérer.
- **Les procédures** : qui décrivent la manière spécifiée d'accomplir une activité. Elles indiquent qui fait quoi, quand, où et comment avec quels matériels, quels équipements, quels documents et comment ce qui est fait est maîtrisé et enregistré. Les procédures permettent de définir et de prévoir les modalités de réalisation de chaque activité.
- **Les modes opératoires** (ou instructions) : documents de référence qui décrivent le détail des opérations à réaliser afin d'accomplir une action.
- **Les formulaires** (ou documents d'enregistrement) : qui servent de support aux enregistrements qui peuvent être manuscrits ou informatiques. Ils fournissent des preuves tangibles des résultats obtenus ou des activités effectuées conformément aux exigences préalablement définies.

La pyramide documentaire (Figure 7) présente les liens entre chacun des documents (25,26).

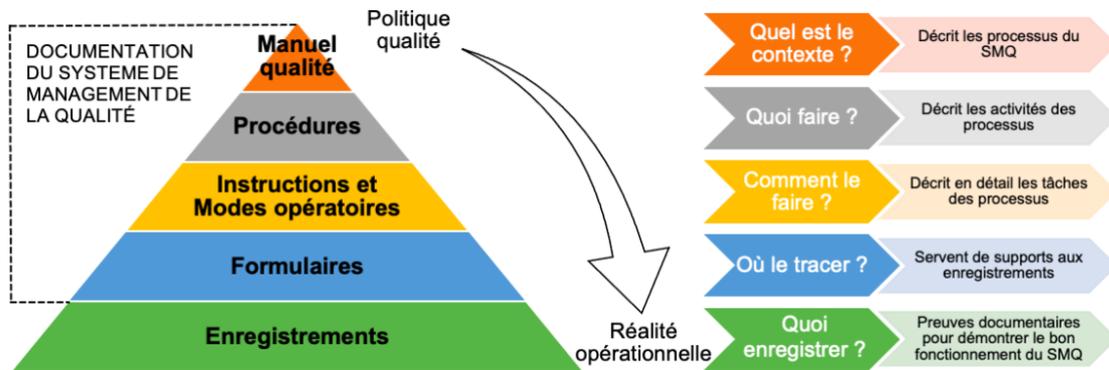


Figure 7 : Pyramide documentaire

Outre les documents décrits ci-dessus, d'autres bases de données peuvent compléter et fournir des informations sur une activité ou une action tels que les fiches de données de sécurité des produits pour chaque MPUP, les textes règlementaires et les référentiels de bonnes pratiques.

En pratique, pour la réalisation d'une tâche comme la fabrication d'une préparation, le personnel doit pouvoir se référer à plusieurs types de documents :

- les procédures générales et spécifiques,
- les modes opératoires : protocoles de fabrication, de conditionnement et de réalisation des contrôles requis et instructions d'utilisation du matériel,
- les formulaires associés : fiche de fabrication permettant le recueil des enregistrements, feuille de résultats des contrôles établie par le LCQ.

### 1.3.3. Évaluation de la qualité

L'évaluation de la qualité consiste en un examen permettant de déterminer dans quelle mesure une entité est capable de satisfaire aux exigences définies. Elle s'inscrit dans la démarche d'amélioration continue développée dans l'ISO 9000 qui vise à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle. Le concept d'amélioration continue a été initialement illustré par William Edwards Deming à travers le « cycle PDCA » (Figure 8) (27).

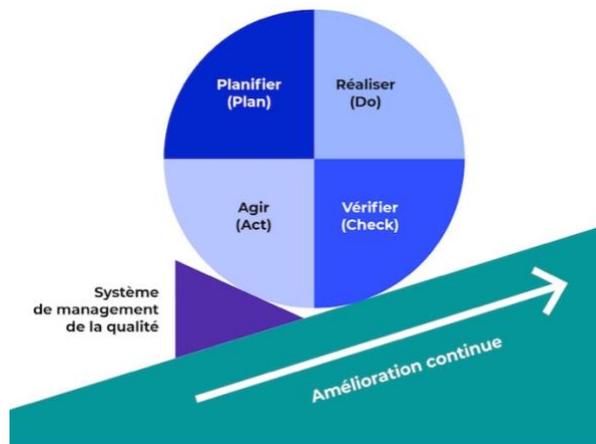


Figure 8 : Roue de Deming (cycle PDCA)

La roue de Deming prévoit 4 phases à entreprendre successivement pour s'inscrire dans le cycle vertueux de l'amélioration continue :

- Planifier : définir les objectifs et établir le « plan d'action » ;
- Réaliser : mettre en œuvre les actions planifiées ;
- Vérifier : évaluer si les actions menées sont efficaces et identifier les non-conformités éventuelles ;
- Agir : rechercher les actions correctives et pistes d'amélioration.

La roue est souvent représentée sur une pente qui symbolise la progression et la difficulté de mise en œuvre ; la cale, qui permet à la roue de ne jamais faire marche arrière, désigne le système de management de la qualité (28).

De nombreux outils d'évaluation sont disponibles pour évaluer le système qualité et améliorer les résultats et performances. Dans le domaine de la santé, les enquêtes de satisfaction, les audits qualité ou les évaluations des pratiques professionnelles sont souvent utilisés.

### 1.3.3.1. Certification

La certification ISO est définie comme une « procédure par laquelle une tierce partie (organisme certificateur agréé) donne une assurance écrite qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées dans un référentiel » (29).

Le domaine médical est un secteur d'activité très règlementé. Des certifications permettent de valoriser la qualité des services, des produits, d'une organisation ou les compétences d'une personne.

Dans le milieu hospitalier, la procédure de certification est en constante évolution. La première procédure de certification, en date de juin 1999, visait à promouvoir la mise en place d'une démarche d'amélioration continue de la qualité ainsi que le niveau de qualité atteint. Aujourd'hui, l'objectif de ces certifications a évolué et s'intéresse désormais à l'efficience des soins. Les nouvelles orientations du dispositif de certification proposées par la HAS en 2014 consistent à maîtriser les risques, à renforcer l'effet de la certification sur le management de l'ES et à valoriser les ES (30).

La certification repose généralement sur une évaluation indépendante des activités telle que la réalisation d'audits.

#### **1.3.3.2. Audits qualité**

- *Définition, principes et généralités*

Un audit qualité est défini selon la norme ISO 8402 comme un examen méthodique, indépendant et documenté permettant de déterminer de manière objective si les activités et résultats sont conformes aux dispositions établies. Il vérifie si ces dispositions sont mises en œuvre de façon efficace et aptes à atteindre les objectifs de qualités fixés (31). Un audit évalue un produit, un processus, un système ou une personne en vue de déterminer si les résultats relatifs à la qualité sont atteints. L'audit peut être effectué périodiquement par des auditeurs indépendants ou non à la structure. Il peut dans certains cas aboutir à une certification officielle.

L'objectif d'un audit qualité est d'améliorer les performances d'une organisation à travers la vérification de la conformité d'une pratique par rapport aux exigences internes (procédures, règlement interne) et/ou externes (législation en vigueur et normes), et par la mise en évidence des points forts et faibles et la proposition d'axes d'amélioration.

- *Types d'audits*

Les audits qualité diffèrent selon la provenance de l'auditeur. Un audit peut être interne ou externe.

Lors d'un audit interne (ou première partie), les objectifs peuvent être d'identifier les non-conformités et d'établir des pistes d'amélioration, mais aussi de se préparer à un audit externe, en vue d'une certification. C'est un audit réalisé par l'organisme lui-même : l'auditeur est interne à la structure ou non, mais la demande d'audit vient toujours de l'organisme lui-même.

En revanche, dans le cas d'un audit externe (ou seconde ou tierce partie), l'auditeur est extérieur à l'organisme et la demande d'audit ne vient pas de l'organisme. L'auditeur peut être un tiers qui a un intérêt pour l'organisme (client, fournisseur, prestataire, sous-traitant) ou un examinateur d'un organisme officiel accrédité. Souvent, l'objectif des audits externes est de certifier ou non un organisme pour une activité.

- *Mise en œuvre d'un audit*

Les principales étapes d'un audit qualité, développées dans la norme ISO 19011 sont les suivantes : la préparation, la réalisation, la rédaction du rapport et le suivi d'audit (32).

La préparation de l'audit permet de définir le champ de l'audit, c'est-à-dire le sujet et les domaines d'activités à auditer. Lors de cette phase, l'auditeur prend connaissance des référentiels applicables, constitue la « check-list » ou grille d'évaluation et définit les éléments de preuves attendus. Ensuite l'auditeur prend contact avec l'organisme à auditer afin de planifier la date et le lieu de l'audit.

La deuxième étape concerne la réalisation de l'audit sur site. L'auditeur évalue la conformité des éléments par rapport aux référentiels choisis. Pour le recueil des informations, un entretien avec le personnel du secteur audité et l'observation des pratiques sont indispensables. Une revue documentaire peut être effectuée par l'auditeur en amont à partir des documents transmis par l'audité (manuel qualité, organigramme, procédures, fiches processus etc.).

A posteriori, un rapport d'audit est rédigé par l'auditeur. Il rend compte des observations, met en évidence les points forts et les points faibles et fait le constat des écarts et des non-

conformités relevés lors de l'audit ; en outre il peut proposer un plan d'action avec des pistes de progression.

Enfin un suivi d'audit peut être organisé pour s'assurer de l'efficacité des actions correctives mises en place pour éliminer les causes de non-conformités.

## **1.4. Textes règlementaires et référentiels applicables aux PUI**

Les règles auxquelles doivent se conformer les PUI des ES sont principalement définies par des textes législatifs et règlementaires, des Bonnes Pratiques et des Pharmacopées.

### **1.4.1. Législation en vigueur**

- *Code de la Santé Publique et Code du Travail*

Le CSP détermine le champ du droit de la santé publique en France ; une des six parties traite du droit des produits de santé et une autre du droit des établissements et services de santé.

Le Code du Travail recense l'ensemble des dispositions constituant la réglementation du travail, y compris les conditions de travail, d'hygiène et de sécurité du personnel.

Chaque code est composé d'une partie législative et d'une partie règlementaire régulièrement mises à jour.

### **1.4.2. Bonnes pratiques**

- *Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière*

Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) ont été publiées à la suite de l'arrêté du 22 juin 2001 (33). Elles s'appliquent aux ES disposant d'une PUI, elles énoncent les principes et règles à appliquer par les PUI et sont opposables. Elles sont constituées de 3 chapitres généraux relatifs à la gestion de la qualité, à la gestion du personnel et aux locaux et matériel au sein de la PUI, et d'une ligne directrice (LD) particulière liée à la préparation des

dispositifs médicaux stériles. Les BPPH n'ont pas pour but de traiter les questions de sécurité du personnel, qui sont largement énoncées dans les textes législatifs et réglementaires.

- *Bonnes Pratiques de Préparation*

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) ont été publiées en 2007 et sont également opposables. Elles s'appliquent aux PUI et aux officines de pharmacie ayant pour mission la réalisation de préparations. Les BPP sont composées d'une première partie traitant des généralités relatives aux préparations, d'une seconde contenant 2 LD particulières communes aux officines et aux PUI, d'une troisième contenant 2 autres LD spécifiques aux PUI et enfin d'une quatrième dédiée aux annexes.

### **1.4.3. Pharmacopées et normes**

Les Pharmacopées sont des ouvrages réglementaires spécifiques de l'activité de fabrication des médicaments.

La Pharmacopée Européenne est un ouvrage scientifique de référence qui présente les normes à respecter en matière de contrôle qualité des médicaments au cours des processus de développement et production. La 10<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne est la version actuellement en vigueur depuis janvier 2020, elle s'applique aux états membres de l'Union Européenne (UE). Elle est rédigée et publiée par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé. Les normes présentées dans la Pharmacopée Européenne traitent de la composition qualitative et quantitative ainsi que des essais et contrôles à effectuer sur les médicaments et sur les MPUP utilisées dans l'industrie pharmaceutique et à plus petite échelle dans les préparatoires des officines et des PUI.

La Pharmacopée Française est établie et rédigée par l'ANSM. La version actuellement en vigueur, disponible depuis 2017, est la 11<sup>ème</sup> édition. Elle contient notamment le formulaire national : un recueil de formules à destination des pharmaciens hospitaliers et officinaux pour des préparations pharmaceutiques réalisées en petites séries.

Il existe d'autres pharmacopées telles que l'US Pharmacopeial Convention et la Japanese Pharmacopeia qui proposent des recommandations relatives aux préparations pharmaceutiques et aux contrôles. Elles peuvent être consultées en complément des pharmacopées françaises et européennes mais ne sont pas, en France, les premières sources de références.

## Partie 2. Les Bonnes Pratiques de Préparation

---

### 2.1. Définition

Conformément à l'article L. 5121-5 du CSP, toutes les préparations de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques qui prévoient, entre autres, les modalités de suivi pour assurer la traçabilité des médicaments (34).

Les BPP sont un guide qui expose les principes à appliquer à l'ensemble des préparations magistrales, hospitalières ou officinales, y compris les préparations de médicaments expérimentaux et les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales (4). Ce guide s'applique ainsi à l'ensemble des préparations réalisées dans les ES disposant d'une PUI autorisée ou dans les officines de pharmacie. Il s'agit d'un référentiel opposable dont l'application est régie par une publication au JO.

Le guide des BPP actuellement en vigueur a été publié au JO le 21 novembre 2007, suite à la décision de l'AFSSAPS du 5 novembre 2007 (35). Ces BPP sont applicables aux PUI mentionnées dans l'article L. 5126-1 et aux officines de pharmacie mentionnées dans l'article L. 5125-1 du CSP (8,36).

Les BPP se composent de quatre parties :

- La première partie, divisée en 5 chapitres, traite des généralités relatives à la préparation, aux contrôles, à la gestion de la qualité et à la documentation, à la gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots ainsi qu'aux conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et des transports.
- La seconde partie correspond aux LD communes aux officines de pharmacie et aux PUI. Il s'agit des spécificités liées à la préparation des médicaments stériles et à la préparation des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement.
- La troisième partie concerne les LD spécifiques aux PUI. Celles-ci traitent d'une part des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation de médicaments expérimentaux, et d'autre part des préparations de médicaments radiopharmaceutiques.

- La quatrième partie correspond aux annexes. L'annexe A détaille le contenu du système documentaire, notamment la liste des enregistrements et contrôles à effectuer à la réception des MPUP et articles de conditionnements et les mentions requises sur l'étiquetage des préparations terminées. En annexe B, on retrouve une liste non exhaustive de situations difficiles d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées.

## **2.2. Contexte de réécriture des BPP**

La décision de réécriture des BPP est fondée sur l'ancienneté de la version en vigueur (datant de 2007) et le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) relatif à l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale (NP) pédiatrique suite au drame des nourrissons de Chambéry (2013) (37).

### **2.2.1. Scandale des poches contaminées**

En décembre 2013, trois nourrissons hospitalisés dans le service de réanimation néonatale du centre hospitalier de Chambéry décèdent subitement par choc septique à quelques jours d'intervalle ; un quatrième est sauvé in extremis. Tous ont reçu des poches d'alimentation parentérale provenant d'un même laboratoire de production. Les investigations ont permis de mettre en cause la contamination bactérienne des poches de NP dans le décès des nourrissons. L'activité de production de poches de NP de ce laboratoire a depuis été suspendue (38).

### **2.2.2. Rapport IGAS de 2015 relatif à l'évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique**

Suite à ce drame, le ministère en charge de la santé a demandé un rapport concernant chaque étape du circuit des poches de NP. Le rapport présente les réponses apportées à une enquête menée en 2014 auprès des ES, un bilan des pratiques professionnelles relatives à la NP ainsi que les travaux à mener.

A l'issue de cette étude, 41 recommandations ont été développées et réparties en quatre axes de travail pour améliorer la qualité et la sécurité relative à la NP pédiatrique :

- L'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP,
- L'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration,
- L'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP,
- La réorganisation de l'offre territoriale en matière de préparation de NP.

Ce rapport a notamment permis de souligner le manque de précisions des BPP en vigueur pour l'encadrement de l'activité de préparation des médicaments stériles, ce qui laissait une trop grande place à l'appréciation de chaque professionnel de santé dans l'application des mesures. Ainsi, 18 des recommandations proposées dans le rapport IGAS prônent un encadrement réglementaire plus précis pour améliorer la maîtrise des risques au cours des préparations. Ces recommandations évoquent une évolution des BPP (contrôles environnementaux, contrôles des produits finis et conditions de sous-traitance) et une meilleure appréciation et maîtrise du niveau de risque des préparations.

## **2.3. Révision des BPP**

### **2.3.1. Conduite des travaux**

La révision des BPP se déroule en 4 temps :

- Rédaction du projet de révision par l'ANSM,
- Refonte du texte par un CSST,
- Consultation publique,
- Finalisation des travaux en vue de la publication du nouveau référentiel (5).

Pour établir le projet de révision des BPP, le groupe projet de l'ANSM, composé des directions en charge des préparations pharmaceutiques, de l'inspection, de la Pharmacopée et des affaires juridiques et réglementaires s'est appuyé sur des référentiels relatifs à la préparation de médicaments tels que : les BPP de 2007, les normes ISO, les Pharmacopées, la résolution du Conseil de l'Europe de 2016 relative à l'assurance qualité et à l'innocuité des médicaments

préparés en pharmacie et le guide « Good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments » rédigé par le Pharmaceutical inspection co-operation scheme (39).

Un ensemble de réunions ont par la suite été menées par le CSST (composé de pharmaciens officinaux, pharmaciens hospitaliers, pharmaciens universitaires, et de pharmaciens d'inspections des ARS notamment) nommé en mars 2016 par l'ANSM. Ce comité, choisi pour son expertise en matière de préparation, a en charge la restructuration du guide, son actualisation en s'appuyant sur les différents rapports et recommandations en vigueur, et la soumission d'une version aboutie et actualisée des BPP en consultation publique.

Une enquête publique a été ouverte entre juillet 2019 et septembre 2019. Une plateforme a été mise à disposition afin de recenser tous les commentaires sur le texte proposé par les acteurs impliqués dans les préparations pharmaceutiques.

La consultation publique étant désormais clôturée, le CSST traite les commentaires émis et procède à la finalisation des travaux de réécriture des BPP.

### **2.3.2. Publication des travaux**

La deuxième version des BPP reste toujours en attente de publication. En raison de la crise sanitaire du coronavirus disease 2019, les priorités de l'ANSM ont été revues, et la publication, initialement prévue au cours de l'année 2020, a été repoussée à une date ultérieure.

Le texte soumis à la consultation publique ne devrait pas être grandement modifié tant d'un point de vue structurel que dans le contenu des différentes parties de la nouvelle version (40).

La révision des BPP propose, d'après la version soumise à la consultation publique, la définition de nouvelles notions telle que l'analyse de risque, des précisions relatives aux contrôles nécessaires pour chaque type de préparation et une définition plus précise des responsabilités. Le nouveau format du guide se rapproche d'une « check-list » permettant de simplifier la réalisation des audits et inspections.

## **2.4. BPP de 2007 et 2019 : comparaison des deux versions**

### **2.4.1. Généralités**

D'un point de vue structurel, la future version des BPP se distingue de la version actuelle par son volume nettement augmenté : le guide comprenait 79 pages dans la version de 2007, la nouvelle version en comprend 120.

Par ailleurs, l'arrangement des chapitres a été refondé afin de se calquer sur celui de la partie 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) dédiées au domaine industriel relatives à la fabrication des médicaments à usage humain (41). De ce fait, les exigences préalablement énoncées dans la version de 2007 ont été réorganisées, développées et enrichies par de nouvelles notions dans la version en cours de révision. La mise en page a également été revue : désormais plus claire et plus lisible, la nouvelle version énumère point par point chacune des exigences.

Outre sa nouvelle structure, le guide se veut être un outil pratique d'utilisation tant pour les PUI et officines de pharmacie que pour les ARS. Il propose donc en annexe des documents d'aide à la prise de décisions tels que des logigrammes, des fiches type pour la fabrication, le conditionnement ou les contrôles et des exemples pour illustrer et permettre une meilleure compréhension. Les LD abordées restent quant à elles inchangées, seuls leurs contenus ont été développés.

Dans ce nouveau guide, de nouvelles notions ont été introduites dans le glossaire puis développées dans les différentes parties telles que l'« analyse de risque », les « anomalies » et le « dossier de préparation ».

### **2.4.2. Management du système qualité pharmaceutique**

Ce chapitre est une nouveauté de la version de 2019. En certains points, il reprend des notions du préambule et du chapitre 3 de la version de 2007. Il développe des nouvelles notions qui ont été introduites dans le glossaire, à savoir : l'analyse de risque, l'appréciation du rapport bénéfice/risque, et l'évaluation du risque.

En guise d'introduction aux BPP, les auteurs proposent de définir un ensemble de notions relatives au management du système qualité, et insistent sur l'importance capitale de la mise en

place d'un « système documenté et contrôlé dont l'efficacité est étroitement surveillée » pour permettre de garantir une qualité constante des préparations pharmaceutiques. Ce chapitre s'articule autour des trois concepts fondamentaux suivants : la gestion de la qualité, les Bonnes Pratiques de Préparation et la gestion du risque.

- *Gestion de la qualité*

La gestion de la qualité correspond à toutes les dispositions prises pour garantir que les préparations sont conformes aux spécifications attendues et à la qualité requise, dans la mesure où elles peuvent avoir une influence sur la qualité du produit. Pour ce faire, un système d'assurance de la qualité doit être mis en application, et son efficacité surveillée. En pratique, au préparatoire, le système qualité est en grande partie constitué de procédures, modes opératoires et instructions mis à disposition du personnel et également d'enregistrements et archives relatifs aux préparations réalisées.

- *Bonnes Pratiques de Préparation*

Le guide des BPP, référentiel opposable pour les PUI et officines de pharmacie en termes de production et contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques, doit être intégré au système qualité. Le manuel proposé décrit à travers les différents chapitres et LD un certain nombre d'exigences à observer en toutes circonstances.

- *Gestion du risque*

C'est dans ce chapitre qu'est développée la notion d' « analyse de risque » à travers les définitions de l'appréciation du risque de la préparation et de la revue qualité des préparations. Préalablement définie dans les travaux du Conseil de l'Europe en 2016 (42), l' « analyse de risque » est une des étapes de la démarche qui vise à identifier les événements indésirables pouvant survenir dans le processus de préparation puis de les classer en terme de gravité et de fréquence et de déterminer leurs causes et conséquences. Une fois identifiés, les risques peuvent être hiérarchisés et priorisés afin de traiter ceux qui sont non acceptables. En annexe, la nouvelle version des BPP propose un tableau catégorisant les risques des préparations pharmaceutiques en fonction de la SA, de la voie d'administration, de la forme pharmaceutique, du type d'opérations pharmaceutiques à réaliser ou encore du nombre potentiel de patients ciblés.

Au-delà des contrôles de la qualité pharmaceutique dont la nature doit être justifiée par une analyse de risque pour toute préparation, des revues qualité périodiques doivent être menées pour les préparations présentant un risque élevé. Elles permettent de vérifier la pertinence des spécifications décrites et la répétabilité des procédés de préparation. Une liste répertoriant différents éléments à prendre en compte au cours d'une revue qualité est proposée. Bien que très exigeantes et complexes à mener en pratique, les revues qualité périodiques s'inscrivent parfaitement dans une démarche d'analyse de risque et mettent en évidence les améliorations à apporter aux procédés de préparation existants.

Enfin, une description exhaustive de la démarche d'appréciation du rapport bénéfice/risque d'une préparation est présentée. Quel que soit le niveau de risque de la préparation, le pharmacien doit systématiquement procéder à une analyse pharmaceutique et réglementaire de la prescription, dont un outil est proposé en annexe du nouveau guide. De plus, une analyse technico-réglementaire est désormais demandée : elle repose sur l'estimation de la valeur ajoutée et la faisabilité technique de la préparation. Un outil est également proposé en annexe du guide. En pratique, ces documents doivent être enregistrés respectivement dans le dossier de lot et dossier de préparation et archivés.

### **2.4.3. Personnel**

Ce chapitre, inexistant dans la version de 2007, expose un principe essentiel : la qualité des préparations et le maintien d'un système d'assurance qualité efficace repose sur l'implication et la qualification de l'ensemble du personnel. En trois temps, ce chapitre redéfinit les responsabilités du pharmacien, les modalités de formation du personnel et les règles d'hygiène et de sécurité.

- *Responsabilités*

Cette partie fait directement écho à l'une des résolutions du Conseil de l'Europe (42). Toute activité de réalisation d'une préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien. Il est garant de la bonne application des BPP et autres réglementations en vigueur et de la qualité des préparations. Il est donc responsable des tâches relatives au management du système qualité, à la réalisation des préparations et aux contrôles.

- *Formation*

La nouvelle version des BPP insiste sur les conditions de formation du personnel. Selon les tâches qui leur sont attribuées, chaque membre du personnel (y compris le personnel d'entretien ou de maintenance amené à pénétrer dans les locaux de préparation) doit recevoir une formation initiale appropriée. Une attention particulière doit être portée sur les règles d'hygiène et de sécurité du personnel, une procédure spécifique à laquelle le personnel peut se référer en toute circonstance doit être disponible. Toutes les formations doivent être documentées et réévaluées de façon périodique.

- *Hygiène et sécurité*

Afin de garantir l'absence de risque de contamination de la préparation, du personnel ou de l'environnement, des mesures appropriées doivent être mises en œuvre comme le port d'équipements de protection individuelle (EPI), ou encore l'utilisation d'équipements de protection collective (EPC). Leurs conditions d'utilisation et de changement ou de retrait sont décrites dans des procédures selon le type de préparation ou de contrôle à effectuer.

#### **2.4.4. Locaux et équipements**

Le troisième chapitre des BPP recense toutes les exigences concernant les locaux et zones constituant le préparatoire et les équipements et matériels disponibles. Il s'agit d'un nouveau chapitre dont les notions étaient peu développées dans l'ancienne version. Ce chapitre définit les particularités et les utilités de chaque local ou zone : préparation, contrôle, stockage, annexe.

L'organisation des locaux doit être adaptée aux types de préparations réalisées et aux risques liés à la manipulation des diverses substances ; leur utilisation doit favoriser le principe de « marche en avant » afin de minimiser le risque de contamination croisée. Chacune des zones doit être identifiée, certains locaux ou équipements doivent être réservés à des activités spécifiques (préparations à risque, préparations stériles, reconstitution de médicaments de thérapie innovante). L'accès aux zones de préparation ou de contrôle doit être limité aux personnes autorisées. Au-delà du matériel conventionnel nécessaire à la préparation et aux contrôles qui doit être utilisé, nettoyé et entretenu de manière adéquate, le nouveau guide laisse la possibilité aux officines de pharmacie et aux PUI de disposer d'un système informatique et

de logiciels pour le traitement des demandes, la sauvegarde et l'archivage de données. De manière générale, tout matériel, équipement ou installation de préparation ou de contrôle doivent être qualifiés avant utilisation et le certificat de qualification conservé. Même si les opérations de qualification peuvent être effectuées par un organisme spécifique, la décision finale de qualification, des conditions de requalification et de leurs périodicités revient au pharmacien responsable du secteur pharmacotechnie.

### **2.4.5. Documentation**

Le chapitre 4 intitulé « documentation » correspond en partie au chapitre 3 dans l'ancienne version des BPP. Il définit les bonnes pratiques documentaires à adopter et les principes sur lesquels reposent le système documentaire au sein du secteur pharmacotechnie.

Ce chapitre recense une liste de procédures générales décrivant les processus liés aux opérations de préparation et à la libération des produits, à la réception des MPUP et articles de conditionnement, à l'échantillonnage, aux contrôles des préparations et de l'environnement, à l'habillage et l'hygiène du personnel, à la maintenance, l'utilisation et la qualification des équipements, à la gestion des anomalies réclamations et rappels de préparations ou au recueil d'effets indésirables.

Une des principales nouveautés du guide repose sur la constitution d'un dossier de préparation, qui peut être commun à un groupe de préparations dont la composition qualitative est similaire et dont les procédés de préparations et méthodes de contrôle sont identiques. Il est défini dans le glossaire comme étant le « dossier de référence initial contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la préparation, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots de préparation ».

Concrètement, les trois parties qui composent le dossier de préparation sont :

- La validité technico-règlementaire : elle définit le bien-fondé du recours à la préparation selon sa position dans l'arsenal thérapeutique, sa valeur ajoutée, une évaluation du risque de la préparation et une étude de la faisabilité.
- Les spécifications et instructions de préparation et de conditionnement : cette partie du dossier de préparation donne toutes les informations relatives à la préparation et à son

procédé tels que les précautions, les lieux de préparation et de conditionnement ainsi que les matériels et équipements requis, le détail de la formule, les conditions de stockage de la préparation terminée, sa stabilité et un modèle d'étiquetage.

- Les contrôles en cours et fin de préparation : cette dernière partie du dossier de préparation décrit les spécifications de chaque contrôle requis et identifie les critères d'acceptation et de refus, que ce soit des contrôles des éléments liés à la préparation, à l'étiquetage ou au bon respect des procédures ou des contrôles pharmacotechniques, physicochimiques (teneur), microbiologiques.

Les modalités de constitution du dossier de préparation sont décrites dans le chapitre 4 des BPP et des outils pour la rédaction de ce dossier sont proposés en annexe.

La présence d'un dossier de préparation n'exempt pas la constitution d'un dossier de lot tel que présenté dans les BPP de 2007. Composé de 5 parties, le dossier de lot contient toutes les informations relatives aux MPUP et articles de conditionnement mis en œuvre, aux procédés de préparation et de conditionnement, aux règles d'étiquetage, de contrôles et de conservation, aux incidents survenus et à la destruction éventuelle. Les éléments du dossier de lot sont à renseigner au moment où chaque action est réalisée, il rassemble tous les enregistrements et preuves du déroulé conforme de chacune des opérations. C'est à partir des éléments inscrits dans le dossier de lot que le pharmacien peut prendre la décision de libérer ou non la préparation terminée.

Le chapitre fait ensuite mention des autres documents à tenir à jour au sein du secteur pharmacotechnie et présente dans un tableau les durées minimales réglementaires d'archivage.

#### **2.4.6. Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation**

Le chapitre 5 du nouveau guide correspond au premier chapitre de la version de 2007. Il est consacré à l'ensemble des opérations qui conduisent à la réalisation d'une préparation, de la mise en œuvre des MPUP au conditionnement. Il détaille les mesures techniques et organisationnelles à prendre pour prévenir les contaminations croisées et les opérations liées à l'acheminement et à la réattribution des préparations.

La contamination croisée, définie par la contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière première ou un autre produit, peut être limitée par l'organisation des locaux et leur utilisation adéquate, la conception de procédés de préparation et conditionnement adaptés et la mise en œuvre de mesures organisationnelles et techniques précises. Le niveau de risque de contamination croisée doit être envisagé dès lors que l'on entreprend la réalisation d'une préparation notamment à travers une évaluation des risques prenant en compte notamment la nature des SA et les procédés de préparation.

Le guide décrit une série de dispositions générales et préliminaires à toute opération de préparation. En outre, il convient de s'assurer de la présence de procédés de fabrication validés prenant en compte les locaux, équipements et le matériel mis à disposition. Concernant les opérations de préparation et de conditionnement, un respect strict des instructions issues du dossier de préparation est requis. Dans cette partie sont également définis les MPUP et articles de conditionnement mis en œuvre dans les préparations, dont il convient de vérifier l'identité et l'intégrité avant usage et dont les mesures de masses et volumes font l'objet d'enregistrements à intégrer aux dossiers de lot. L'acheminement des préparations terminées doit permettre de garantir leur intégrité : le respect des conditions de conservation définies dans le dossier de préparation est de mise.

Cette dernière version des BPP envisage la possibilité de réattribuer à un patient une ou plusieurs préparations terminées non périmées initialement destinées à être administrées à un autre patient. Sont cependant exclues de ce circuit les préparations retournées par les patients eux-mêmes ou les services de soins, et celles dont on ne peut garantir une conservation convenable et l'intégrité du produit. La réattribution de préparations doit faire l'objet d'une procédure validée. Quelle que soit la situation, la réattribution d'une préparation doit se faire à partir d'une nouvelle prescription médicale, après une évaluation des risques encourus (qualité, conservation et intégrité de la préparation), un ré-étiquetage et un enregistrement des modifications et actions effectuées dans le dossier de lot correspondant. La personne responsable du contrôle doit évaluer s'il est nécessaire d'effectuer des contrôles supplémentaires sur la préparation en cours de réattribution. Une nouvelle libération de la préparation par un pharmacien est requise.

## 2.4.7. Contrôle de la qualité pharmaceutique

Le chapitre 6, relatif aux contrôles, voit son contenu nettement plus développé que dans le chapitre 2 de la version de 2007. L'ANSM avait pour objectif, à travers cette réédition, de préciser et définir les différents types de contrôles nécessaires (5). Le chapitre présente l'organisation et les principes des contrôles puis énumère les contrôles imposés selon le type de produit (MPUP, article de conditionnement, préparation terminée). L'ensemble des contrôles de la qualité participent à la décision d'acceptation ou de refus d'un produit ou d'une préparation. Ils sont réalisés à chaque étape de la préparation : à la réception des MPUP, en cours de préparation et sur la préparation terminée. Ils permettent de garantir que tous les procédés de préparation et de conditionnement ont été correctement observés et que les produits utilisés et préparés sont conformes à la qualité exigée.

Les BPP, ne pouvant être exhaustives sur les modalités de chacun des contrôles, listent et priorisent les référentiels sur lesquels s'appuyer pour la mise en œuvre des contrôles :

- les Pharmacopées pour les contrôles des MPUP et des préparations terminées,
- les normes et référentiels pour la validation des méthodes analytiques et les contrôles de l'environnement.

Lorsque les référentiels disponibles ne suffisent pas, la consultation des recommandations des fournisseurs ou de la littérature est indispensable. Quel que soit le type de contrôle à effectuer ou le référentiel à consulter, cette activité est dûment encadrée par des procédures précises.

A l'instar de l'activité de préparation, les contrôles de la qualité doivent être réalisés par du personnel qualifié et formé, dans des locaux adaptés et avec du matériel dont la précision et l'entretien sont vérifiés périodiquement. Une documentation spécifique aux opérations de contrôle (procédures, instructions, certificats d'analyses, suivis d'entretien des matériels et équipements et enregistrements divers) doit être incluse dans le système documentaire.

Dans le cas de contrôles analytiques, le recours à des solutions étalon, des réactifs ou solutions titrées peut être indispensable, leurs conditions d'utilisation sont précisées dans le texte.

- *Contrôle des MPUP, articles de conditionnement*

Classées en 3 catégories selon leurs caractéristiques et leur provenance, les MPUP ne subissent pas toutes les mêmes contrôles à leur réception.

Les MPUP de catégorie 1 correspondent aux matières premières émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé ou d'un établissement ayant des activités de fabrication ou de distribution de MPUP fabriquées en France ou dans l'UE, et autorisé ou déclaré à l'ANSM ou auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'UE.

Les MPUP de catégorie 2 relèvent des spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation.

Les MPUP de catégorie 3 sont toutes les autres MPUP qui ne relèvent pas des groupes 1 et 2 : MPUP émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés (non fabricants), ou émanant de distributeurs ou d'importateurs de MPUP autorisés ou déclarés à l'ANSM ou auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'UE, ou provenant d'autres fournisseurs non déclarés ni autorisés par l'ANSM ou par une autre autorité compétente dans les pays de l'UE.

Les contrôles effectués à la réception des MPUP ou articles de conditionnement sont :

- la vérification de la recevabilité,
- l'enregistrement d'un échantillon dans les cas des MPUP de catégorie 3,
- un contrôle complet suivant les monographies de la substance afin de s'assurer de la conformité aux exigences de la Pharmacopée dans le cas d'une MPUP de catégorie 3,
- la vérification systématique de l'inscription d'une date de péremption sur le conditionnement ou d'une date de re-contrôle a minima.

- *Échantillonnage*

Les modalités d'échantillonnage des MPUP, articles de conditionnement et des préparations terminées, et de tenue de l'échantillothèque sont largement détaillées dans la nouvelle version. Sans changement par rapport à la précédente version, une échantillothèque n'est pas exigée pour les préparations dont le lot n'est destiné qu'à un seul patient. Cependant, la version de 2019 suggère qu'un lot de préparation puisse être dédié à maximum 249 patients par mois. Ainsi, le nombre d'unités produites par lot peut désormais dépasser les 300 unités

précédemment autorisées. Par commodité un lot peut être divisé en plusieurs sous-lots en cours de préparation avant d'être rassemblés ultérieurement pour former un lot homogène ; un échantillonnage de chaque sous-lot est requis en vue de la réalisation des contrôles comme précisé dans le glossaire.

- *Contrôle des préparations terminées et stratégie libératoire*

Pour chaque type de préparation, des contrôles en cours de préparation et sur la préparation terminée doivent être effectués en suivant les spécifications décrites dans le dossier de préparation. Les BPP proposent une liste non exhaustive des contrôles pouvant être mis en œuvre sur les préparations terminées. Le résultat des contrôles de la qualité est un critère fondamental à prendre en compte lors de la libération des lots par le pharmacien. Dans le cas de préparations réalisées à l'avance et destinées à être conservées pendant une longue durée, des contrôles de la stabilité physico-chimique et microbiologique doivent être effectués, et une date limite d'utilisation (DLU) doit être définie.

#### **2.4.8. Activités externalisées : activités de sous-traitance**

Ce chapitre dédié à l'activité de sous-traitance correspond au chapitre 5 de la version de 2007. Il fait directement écho aux définitions de prestataire et donneur d'ordre qui sont développées dans la nouvelle version du glossaire. Il propose, après une brève présentation du cadre des sous-traitances, des définitions et le détail des responsabilités de chacune des parties (donneur d'ordre et sous-traitant) puis décrit les modalités de sous-traitance de chacune des activités de préparation, contrôles et/ou transports. Le cadre de la sous-traitance doit être défini dans un contrat établi et signé conjointement par le donneur d'ordre et le sous-traitant (ou indifféremment nommé prestataire) afin de fixer les tâches, les exigences et les responsabilités de chaque partie selon le type d'activité. Des mentions à spécifier dans le contrat sont également proposées dans ce chapitre. Il semblait essentiel de clarifier et de développer les modalités de mise en place d'activités externalisées dans la nouvelle version des BPP puisqu'à travers son enquête sur le circuit des poches de NP, l'IGAS rapporte qu'un certain nombre de contrats n'étaient pas systématiquement signés par les deux parties malgré un recours important à la sous-traitance dans la préparation de poches de NP (37).

La nouvelle version du guide précise que la sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, de conditionnement et d'étiquetage. La responsabilité de libération de la préparation revient alors au sous-traitant qui réalise toutes les opérations sus-listées, bien que le donneur d'ordre soit responsable de la dispensation de la préparation. Le sous-traitant s'engage à réaliser chacune des opérations conformément au contrat et à signaler au donneur d'ordre toute information susceptible de remettre en cause la décision de libération ou la conclusion de conformité ou non-conformité. Il revient néanmoins au donneur d'ordre de s'assurer que le sous-traitant a les compétences requises pour mener à bien les activités déléguées et de fournir tous les éléments nécessaires à la réalisation correcte du contrat. Comme le stipule le dernier paragraphe de ce chapitre, il est possible que les contrats de sous-traitance incluent d'autres types de prestations telles que les opérations de maintenance des locaux et zones, de manipulation des déchets, ou de surveillance physique et microbiologique des zones, lorsque celles-ci peuvent entraîner des répercussions notables sur la qualité des préparations ou les résultats d'analyses. Ces prestations sont alors confiées à d'autres services compétents.

#### **2.4.9. Réclamations et rappels de préparations**

Le chapitre 8 de la nouvelle version des BPP traitant les modalités de gestion des réclamations et rappels de préparations ressemble sensiblement au chapitre 4 de la version de 2007 intitulé « gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots ». Des procédures dédiées doivent être établies afin de décrire l'organisation du système de rappel des préparations, du système d'enregistrement et de traitement des réclamations. Tout rappel ou réclamation doit faire l'objet d'un compte rendu des opérations effectuées à enregistrer et à conserver dans le dossier de lot de la préparation concernée.

#### **2.4.10. Auto-inspection**

Le chapitre qui expose les principes de l'auto-inspection est le dernier chapitre de la nouvelle version des BPP, notion nullement abordée dans la version de 2007. Même s'il est beaucoup plus concis que les précédents chapitres, il renforce la volonté d'intégrer les pratiques dans un système d'assurance qualité robuste avec la mise en place d'auto-inspections régulières en vue de « contrôler la mise en œuvre et le respect des BPP et de proposer des mesures correctives

nécessaires ». Comme évoqué dans la recommandation numéro 38 du rapport de l'IGAS relative à la préparation de poches de NP (37), les BPP proposent désormais d'examiner, à échéances régulières, la conformité des pratiques et de proposer des mesures correctives par le biais de comptes rendus.

#### **2.4.11. LD1 : Préparation de médicaments stériles**

La LD 1 relative aux préparations de médicaments stériles se distingue de la version précédente par son exhaustivité en terme d'exigences à appliquer. Elle ne contredit pas les précédentes mesures décrites dans chacun des chapitres précédents, mais elle les complète avec des mesures particulières en vue de réduire le risque de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

Dans un premier temps, la LD décrit les différents procédés de préparation des médicaments stériles (stérilisation terminale, filtration stérilisante et préparation aseptique), leurs contraintes respectives et les critères de choix de l'un ou l'autre d'entre eux selon l'appréciation du niveau de risque. Pour les préparations stériles, on distingue deux types de risques : le risque « produit » qui correspond au risque de contamination microbienne et le risque pour le personnel et l'environnement lié à la SA elle-même ou à sa dissémination.

En termes de locaux et d'équipements, la préparation de médicaments stériles requiert des installations spécifiques, dont l'environnement doit être étroitement contrôlé. Dans cette nouvelle version du guide, les différentes classifications de zone à atmosphère contrôlée (ZAC) et leurs caractéristiques essentielles sont très détaillées, et les paramètres fonctionnels de température, de pression et d'humidité tolérés sont précisés. La préparation de médicaments stériles se faisant exclusivement dans un environnement immédiat de classe A (hormis dans le cas de procédés de préparation faisant intervenir une stérilisation terminale), les BPP présentent les équipements d'atmosphère contrôlée qui peuvent être installés (isolateur ou poste à flux d'air unidirectionnel), et l'aménagement des locaux requis selon le type d'équipement choisi. Le choix de la classe minimum de ZAC tient compte à la fois du procédé de préparation mis en œuvre et des équipements choisis : trois tableaux déclinent les différentes possibilités. Quelle que soit l'association plébiscitée, des procédures décrivant les conditions d'utilisation, d'entretien et des modes opératoires doivent impérativement être mises à disposition du personnel. Les modalités d'entretien des différentes zones sont décrites à la suite, des tableaux suggèrent notamment des fréquences de nettoyage minimales et des exemples de tests de

qualification pour les installations de la ZAC. Les opérations de nettoyage, de désinfection et d'entretien des locaux et équipements participent à la qualité des préparations produites en limitant le risque de contamination croisée, microbienne et particulaire.

Une attention particulière est portée sur la formation et la protection du personnel. Seuls les agents ayant validé avec succès la formation (comportant au moins un test de remplissage aseptique) sont autorisés à préparer des médicaments stériles à destination d'un patient. De plus, les connaissances théoriques et pratiques doivent être maintenues à jour et réévaluées au minimum chaque année. Le personnel doit être formé et sensibilisé au respect rigoureux des règles d'hygiène et d'habillement selon le type de préparation et la classe de la zone de travail. Un planning de formation et d'évaluation du personnel pour la réalisation de préparations aseptiques est proposé dans un tableau de la LD.

Les recommandations relatives aux opérations de préparation et de conditionnement, aux contrôles des préparations terminées, à la stratégie libératoire des préparations stériles et aux mentions à prendre en considération sont décrites. La LD se termine par un inventaire de recommandations relatives à la surveillance de l'environnement. Des fréquences de surveillances microbiologique et fonctionnelle sont conseillées dans les deux derniers tableaux.

#### **2.4.12. LD2 : Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement**

Comme la précédente LD, la LD 2 ne se soustrait pas aux chapitres généraux des BPP mais précise les règles supplémentaires pour les préparations de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement. Les substances dites « à risque », parmi lesquelles on peut citer les substances CMR, sont classées en différentes catégories selon la nature du risque d'intoxication. Le risque associé à la réalisation de telles préparations tient compte de la toxicité intrinsèque de la substance et de l'exposition du personnel. Ici, l'analyse de risque est donc fondamentale pour s'assurer que des conditions de manipulation appropriées peuvent être mises en place avant de débuter toute préparation.

- *Détermination du danger intrinsèque de la substance*

Selon le type de MPUP, la nouvelle version du guide précise comment interpréter les informations contenues sur l'étiquetage ou dans les fiches de données de sécurité et RCP des spécialités pharmaceutiques. Par ailleurs, il rappelle les bases de données susceptibles de fournir des informations précises relatives aux dangers des substances pharmaceutiques.

- *Détermination du niveau d'exposition à la substance*

L'exposition à une substance dépend :

- de ses caractéristiques physico-chimiques ;
- de sa quantité ;
- de la fréquence de manipulation ;
- de la durée de manipulation ;
- des conditions de mise en œuvre ;
- des équipements de protections utilisés.

Comme dans la LD relative aux préparations stériles, la formation du personnel est développée dans cette partie. Le personnel amené à manipuler des substances pouvant présenter un risque pour la santé doit recevoir une formation complémentaire adaptée accompagnée d'une évaluation. Un suivi médical régulier en lien avec la médecine du travail doit être mis en place.

Des précisions relatives aux locaux dédiés à la manipulation des substances à risque sont également apportées. Les locaux (ou zones) doivent être clairement identifiés avec une signalisation informative adaptée. Afin de limiter le risque de contamination croisée, une production « par campagne » peut être envisagée sous réserve d'une décontamination et d'un nettoyage appropriés de chaque zone. Dans tous les cas, les systèmes d'extraction de l'air et d'évacuation des fluides contaminés doivent maîtriser les risques de contamination de l'environnement. Des zones de nettoyage du matériel doivent être spécialement affectées aux produits à risque et le stockage de ces substances doit être conforme à la réglementation.

La nouveauté de cette LD est portée sur la description des matériels et équipements de protection mis à disposition. Mis à part le matériel de préparation réutilisable qui doit être facile à nettoyer et dédié à la préparation des médicaments contenant des substances à risque, on distingue deux types d'équipements de protection :

- *Les équipements de protection collective*

Ils sont installés dans les locaux de préparation, et ont pour vocation de limiter la dissémination dans l'environnement en plus de protéger le manipulateur. L'analyse de risque préalablement menée permet notamment de choisir les EPC. Dans cette LD, un tableau présente une comparaison de différents EPC pouvant être installés dans les locaux de préparations non stériles : bras d'aspiration orientable, enceinte ventilée, enceinte ventilée aspirante, isolateurs.

- *Les équipements de protection individuelle*

Les EPI (par exemple gants, masques, sur-blouses, charlottes, lunettes de protection) sont destinés à limiter le niveau d'exposition aux substances à risque, ils doivent être mis à disposition du personnel en quantité suffisante.

Quel que soit le type d'équipement, leur utilisation doit être spécifiée dans le dossier de préparation, et les modalités d'entretien ou de changement décrites dans des procédures.

Les précautions relatives aux opérations de préparation, conditionnement, contrôle et transport visent à limiter en toute circonstance la dissémination des substances et à prévenir et maîtriser les risques de contamination : des dispositifs de protection adaptés sont utilisés, la fermeture des emballages et les conditions de transport sont contrôlées. Le traitement des déchets doit impérativement être conforme à la réglementation en vigueur selon des filières adaptées.

Au-delà des aménagements matériels, organisationnels et de la formation rigoureuse du personnel, la manipulation des substances à risque requiert un système documentaire enrichi par la mise en œuvre de procédures. Il concerne les mesures de protection et de sécurité, les conduites à tenir en cas d'incident, les spécificités de nettoyage et de gestion des déchets. La rédaction d'un document unique d'évaluation des risques (DUER) est attendu de l'employeur (43).

## **Partie 3. État des lieux au sein des 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM : réalisation d'un audit qualité**

---

### **3.1. Justification de l'audit**

L'état des lieux réalisé au sein des 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM a consisté en une évaluation de la qualité du circuit des préparations pharmaceutiques afin de vérifier leur conformité avec la réglementation en vigueur, à savoir les BPP. La conduite d'audits qualité du circuit des préparations s'est inscrite dans une démarche d'amélioration continue cohérente avec le projet de la nouvelle version des BPP.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les écarts entre les pratiques de chaque préparatoire et les exigences attendues dans la nouvelle version des BPP. Cette série d'audits a permis en outre d'évaluer les conséquences du changement de référentiel à venir sur les pratiques et les besoins afférents.

La publication de la nouvelle version applicable des BPP n'étant pas encore parue lors de la tenue des audits, le travail réalisé a porté sur la version des BPP publiée en 2019 dans le cadre de l'enquête publique.

### **3.2. Matériels et méthode**

#### **3.2.1. Travail préliminaire**

En amont, la lecture des BPP de 2007 et de 2019 a été réalisée afin de comparer les similitudes et de mettre en avant les différences entre les 2 versions. Les nouveautés de chaque chapitre des BPP de 2019 ont été relevées.

### 3.2.2. Élaboration de la grille d’audit

La grille d’évaluation (Annexe 1) a été conçue à l’aide du logiciel Excel®, à la suite de la comparaison des deux versions des BPP. La trame de la grille d’audit fait référence au plan de la version 2019, ce qui a permis de répartir les 96 items de la grille en 6 parties présentées dans le Tableau III.

Tableau III : Thématiques abordées dans les différentes parties de la grille d'évaluation

	Nombre d’items
<b>Partie 1. État des lieux</b>	<b>10</b>
1.1. <i>Activité</i>	4
1.2. <i>Equipements à disposition</i>	3
1.3. <i>Risques</i>	3
<b>Partie 2. Management de la qualité et documentation</b>	<b>11</b>
2.1. <i>Assurance qualité et auto-inspection</i>	5
2.2. <i>Analyse de risque</i>	3
2.3. <i>Système documentaire et archivage</i>	3
<b>Partie 3. Personnel</b>	<b>13</b>
3.1. <i>Documents</i>	3
3.2. <i>Formation</i>	4
3.3. <i>État de santé et protection</i>	6
<b>Partie 4. Locaux et équipements</b>	<b>15</b>
4.1. <i>Locaux et zones</i>	6
4.2. <i>Matériels et équipements</i>	4
4.3. <i>Entretien, qualifications et surveillance</i>	5
<b>Partie 5. Opérations de préparation et contrôles</b>	<b>39</b>
5.1. <i>Circuit des MPUP et articles de conditionnement</i>	11
5.2. <i>Étapes de réalisation d'une préparation et traçabilité</i>	21
5.4. <i>Contrôles</i>	7
<b>Partie 6. Activités externalisées, rappels et réclamations</b>	<b>8</b>
6.1. <i>Activités externalisées</i>	4
6.2. <i>Organisation des rappels et retours de préparations</i>	2
6.3. <i>Enregistrement des réclamations</i>	2

Chaque item rassemblait une ou plusieurs questions à réponses ouvertes ou fermées correspondant à un certain nombre de critères exigibles.

Pour chacun des items, les éléments de preuves attendus ont été détaillés dans une colonne de la grille afin de faciliter le recueil des réponses par l'auditeur. De même, les références précises des BPP de 2019 ont été spécifiées dans une colonne dédiée de la grille.

Les questions concernant chacune des LD ont été comptabilisées et codifiées :

- 45 questions « [S] » : concernant les préparations stériles (LD1) ;
- 23 questions « [R] » : concernant les préparations contenant des substances à risque (LD2) ;
- 2 questions « [R][S] » communes aux LD1 et LD2.

Les questions correspondant aux nouveautés de la version de 2019 ont été mises en évidence dans la grille d'évaluation.

La grille d'évaluation a été relue et les items validés par 3 pharmaciens.

Pour chaque item, l'auditeur pouvait choisir entre 5 résultats possibles :

- Conforme (C) : si toutes les exigences du critère étaient satisfaites ;
- Partiellement conforme (PC) : si au moins une exigence du critère n'était pas satisfaite ;
- Non-conforme (NC) : si aucune des exigences du critère n'était pas satisfaite ;
- Non applicable (NA) : si le site audité n'était pas concerné par l'item ;
- Sans objet (SO) : si l'item n'impliquait pas d'évaluation de la conformité.

Trois colonnes étaient à compléter par l'auditeur : une pour répondre aux questions posées, une pour évaluer la conformité de l'item et une libre pour renseigner toutes les observations recueillies pendant les entretiens.

### **3.2.3. Planification des audits et prérequis**

Les audits des 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM, nommés préparatoires A, B, C et D dans la suite de ce travail, se sont déroulés entre les mois de juin et août 2022.

Une liste de documents à fournir a été envoyée en amont à chaque pharmacien responsable du préparatoire (Annexe 2), ce qui a permis de vérifier la conformité de certains items à priori. La grille d'audit a également été transmise aux pharmaciens audités avant les entretiens. La présence du pharmacien responsable du préparatoire était exigée le jour de l'audit.

### **3.2.4. Réalisation des audits**

Chaque préparatoire a été évalué par un interne seul. Les réponses aux questions ont été recueillies sur une version imprimée de la grille d'évaluation puis retranscrites informatiquement.

Les entretiens sur chaque site se sont déroulés en 2 parties :

- Une première partie dans le bureau du pharmacien audité, qui a permis de faire un état des lieux de l'activité et une revue documentaire des procédures et enregistrements disponibles.
- Une seconde partie dans les locaux de préparation et en présence du personnel réalisant les préparations (PPH, étudiants en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, internes en pharmacie), dans les conditions habituelles de travail.

Chaque entretien a duré en moyenne 3 heures.

### **3.2.5. Expression des résultats**

Les taux de conformité totale (C), de conformité partielle (PC), de non-conformité (NC) et de conformité cumulée (C+PC) moyens ont été calculés pour l'ensemble des préparatoires pour chaque thématique abordée dans l'audit, ainsi que pour chacun des préparatoires A, B, C et D. Les items évalués SO et NA n'ont pas été comptabilisés dans le calcul des pourcentages de conformité.

### 3.3. Résultats

#### 3.3.1. Présentation des résultats par préparatoire

Le détail des réponses aux items de chaque préparatoire est présenté en Annexe 3.

Les résultats globaux de conformité de chacun des préparatoires sont présentés dans la Figure 9.

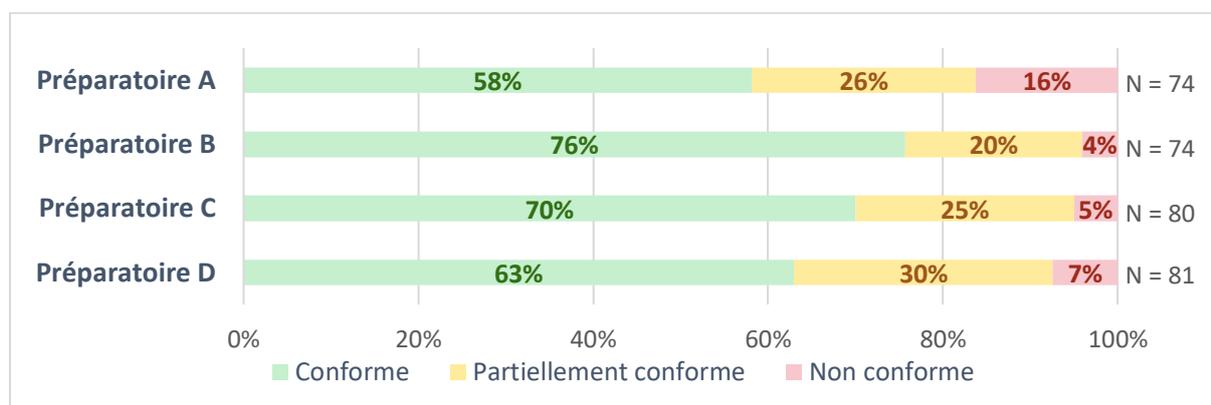
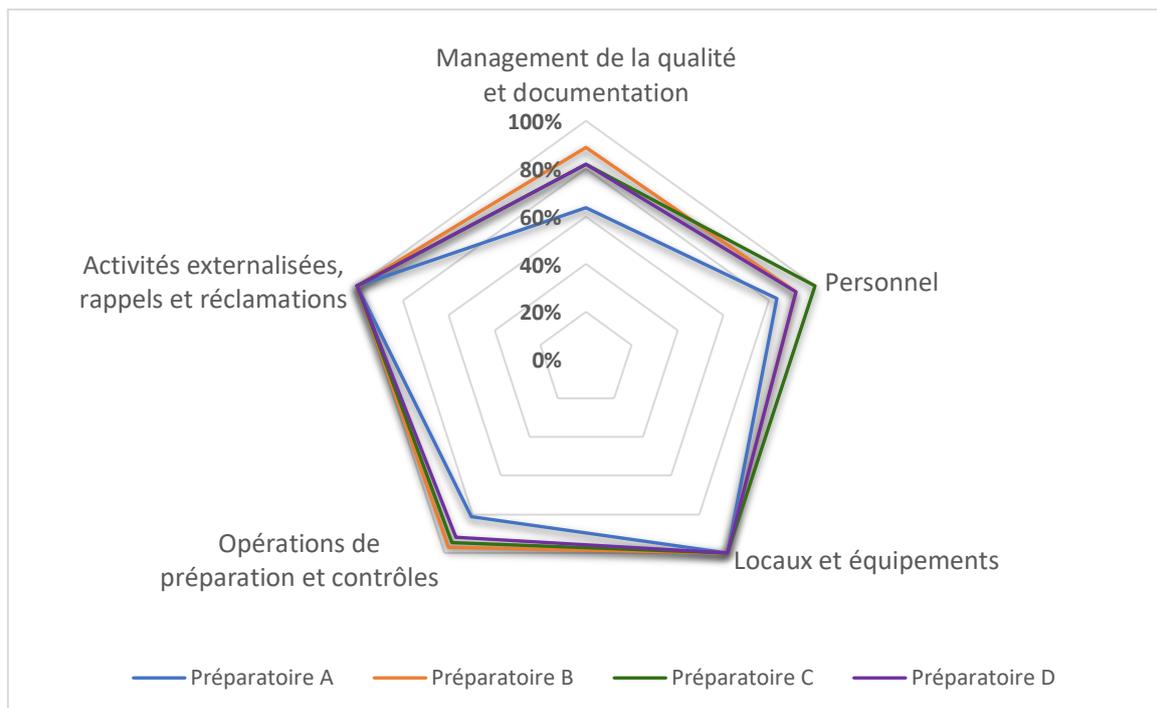


Figure 9 : Résultats de conformité globale par préparatoire

Le taux de conformité moyen pour chaque préparatoire, toutes thématiques confondues, est compris entre 58 % et 76 %. Tous les préparatoires présentent un taux de non-conformité moyen compris entre 4 % et 16 %.

La Figure 10 présente les taux de conformité cumulée de chaque préparatoire pour chaque thématique abordée dans la grille d'audit.



*Figure 10 : Comparaison des taux de conformité cumulée (C+PC) de chaque préparatoire pour chaque thématique*

Quel que soit le préparatoire audité, le taux de conformité cumulée de chaque thématique est supérieur à 60 %. Les taux de conformité cumulée des parties « Locaux et équipements » et « Activités externalisées, rappels et réclamations » sont de 100 % pour l'ensemble des préparatoires. Le plus faible taux de conformité cumulée observé concerne la thématique « Management de la qualité et documentation » (préparatoire A).

### **3.3.1.1. Résultats de l'audit du préparatoire A**

Les différentes formes galéniques réalisées par le préparatoire A sont : gélules, suspensions buvables, pommades, paquets et solutions injectables dont le procédé de préparation associe une filtration stérilisante. Les préparations réalisées au sein du préparatoire A peuvent présenter des risques et sont classées dans les catégories 2 et 3 (risques moyens et élevés). Les SA utilisées appartiennent aux catégories 1 et 2 uniquement. Le préparatoire A est amené à fabriquer des préparations contenant des substances à risque CMR, mais ne possède pas de matériel de préparation réutilisable dédié à la manipulation de telles substances à l'exception d'une enceinte ventilée aspirante (mais non utilisée en pratique). Pour la fabrication des préparations stériles,

le préparatoire A dispose de 2 postes de sécurité microbiologiques installés dans une ZAC de classe B. Le préparatoire A ne réalise pas de PH et ne réattribue pas de PM. En revanche, il a recours à la sous-traitance pour les activités de préparation, contrôle et de transport des collyres à base de sérum autologue.

La Figure 11 présente les résultats de conformité du préparatoire A par thématique.

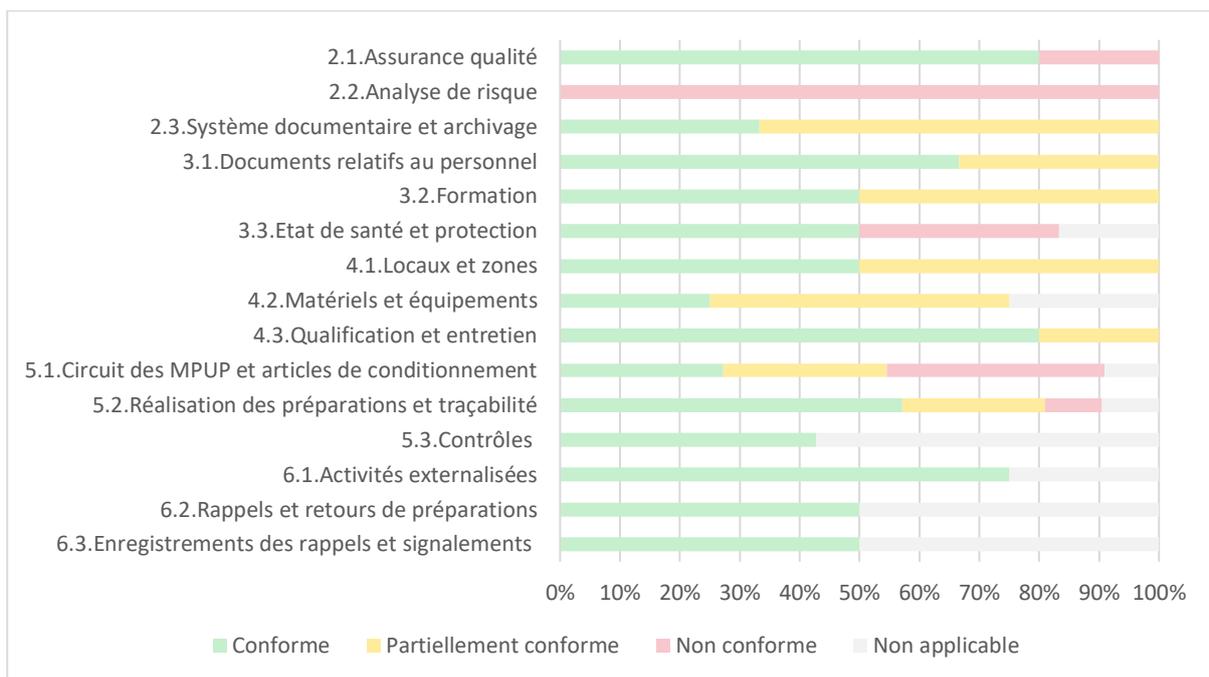


Figure 11 : Résultats de conformité du préparatoire A par thématique

Au total, 12 items ont été jugés NA pour le préparatoire A. Les items non-conformes du préparatoire A sont observés dans 5 des 15 thématiques évaluées : « Assurance qualité », « Analyse de risques », « État de santé et protection du personnel », « Circuit des MPUP et articles de conditionnement » et « Réalisation des préparations et traçabilité ».

Les 12 items non-conformes sont :

- Absence de vérification de la bonne application et efficacité du système d'assurance qualité mis en place au préparatoire ;

- Absence de mise en œuvre de revues qualités périodiques pour les préparations présentant un risque élevé ;
- Absence de mise en œuvre d'analyses du risque pour toutes les préparations contenant des substances à risque ;
- Absence de mise à disposition du personnel des fiches de données de sécurité pour les MPUP manipulées au préparatoire ;
- Absence de prise en compte de l'état de santé du personnel pour la réalisation des préparations et de procédure décrivant les modalités et la fréquence de surveillance médicale à mettre en œuvre pour le personnel affecté à la réalisation des préparations ;
- Absence de kit de décontamination et de trousse d'urgence mis à disposition au sein du préparatoire et de procédure décrivant leur utilisation ;
- Absence de tenue d'un registre précisant les numéros de lots et dates de péremption pour l'enregistrement des MPUP et articles de conditionnement ;
- Absence d'étiquetage des MPUP selon leur statut avec inscription de la date d'ouverture ;
- Absence de mise à disposition du personnel de la liste des substances interdites ou soumises à restriction et de la liste des substances à risque utilisées au préparatoire ;
- Absence d'identification des substances CMR et de lieu de stockage séparé des autres MPUP dédié aux substances CMR ;
- Absence de procédure disponible décrivant les modalités de réalisation des préparations en urgence ;
- Absence de constitution de dossiers de préparation pour chaque groupe de préparation de même dénomination commune internationale (DCI) et même forme pharmaceutique.

### **3.3.1.2. Résultats de l'audit du préparatoire B**

Les différentes formes galéniques réalisées par le préparatoire B sont : gélules, suspensions buvables, pommades, patchs-test pour bilan d'allergologie et solutions injectables fabriquées selon un procédé de préparation aseptique. Les préparations réalisées au sein du préparatoire B peuvent présenter des risques et sont classées dans les catégories 1, 2 et 3 (risques faibles, moyens et élevés). Les SA utilisées appartiennent aux catégories 1 et 2 uniquement. Le

préparatoire B ne fabrique plus de préparations contenant des substances à risque CMR, ainsi il ne possède pas de matériel de préparation réutilisable dédié à la manipulation de telles substances. Pour la fabrication des préparations stériles, le préparatoire B dispose d'une hotte à flux laminaire unidirectionnel installée dans une ZAC de classe B. Le préparatoire B ne réalise pas de PH et n'est pas amené à réattribuer des PM. En revanche, il a recours à la sous-traitance pour les activités de préparation et de contrôle de certaines poches de NP destinées à la pédiatrie.

La Figure 12 présente les résultats de conformité du préparatoire B par thématique.

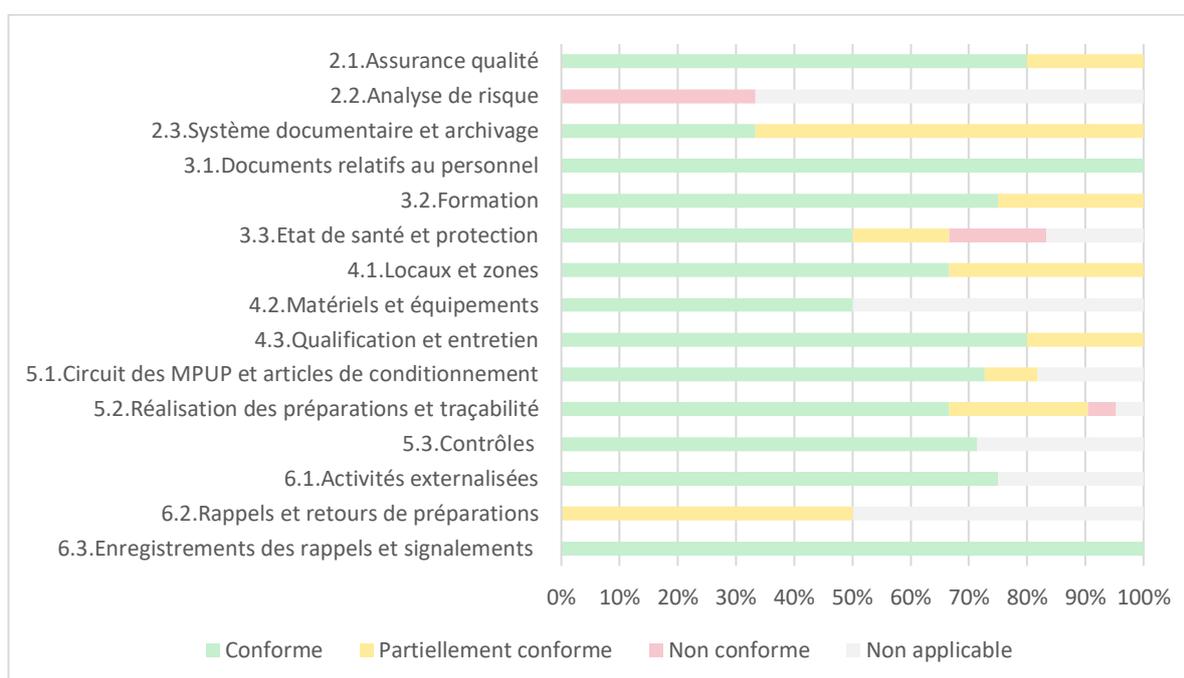


Figure 12 : Résultats de conformité du préparatoire B par thématique

Les 3 items non-conformes observés au sein du préparatoire B sont observés dans des thématiques différentes, à savoir « Analyse de risque », « État de santé et protection du personnel » et « Réalisation des préparations et traçabilité ». Au total, 12 items ont été jugés NA pour le préparatoire B, répartis dans 8 des thématiques abordées.

Les non-conformités relevées sont :

- Absence de mise en œuvre de revues qualités périodiques pour les préparations présentant un risque élevé ;
- Absence de kit de décontamination et de trousse d'urgence mis à disposition au sein du préparatoire et de procédure décrivant leur utilisation ;
- Réalisation de préparations de produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destiné à la réalisation de préparations pharmaceutiques tels que des patchs-test pour bilan d'allergologie de produits non pharmaceutiques.

### **3.3.1.3. Résultats de l'audit du préparatoire C**

Les différentes formes galéniques réalisées par le préparatoire C sont : gélules, suspensions buvables, solutions cutanées, pâtes et collyres dont le procédé de préparation associe une filtration stérilisante. Les préparations réalisées au sein du préparatoire C peuvent présenter des risques et sont classées dans les catégories 1, 2 et 3 (risques faibles, moyens et élevés). Les SA utilisées appartiennent aux catégories 1 et 2 uniquement. Le préparatoire C est amené à fabriquer des préparations contenant des substances à risque CMR, et possède à cet effet du matériel de préparation réutilisable dédié à la manipulation de telles substances ainsi qu'une enceinte ventilée aspirante, mais qui est peu utilisée en pratique. En revanche, il n'y a pas de balance de précision dédiée à la réalisation des préparations non stériles contenant des substances CMR. Pour la fabrication des préparations stériles, le préparatoire C dispose d'une hotte à flux laminaire vertical installée dans une ZAC de classe B. La majeure partie de l'activité du préparatoire C concerne la réalisation de PH. Le préparatoire C ne réattribue pas de PM. Le préparatoire C est impliqué dans des activités de sous-traitance : il est prestataire pour les préparations et contrôles de préparations destinées à d'autres établissements.

La Figure 13 présente les résultats de conformité du préparatoire C par thématique.

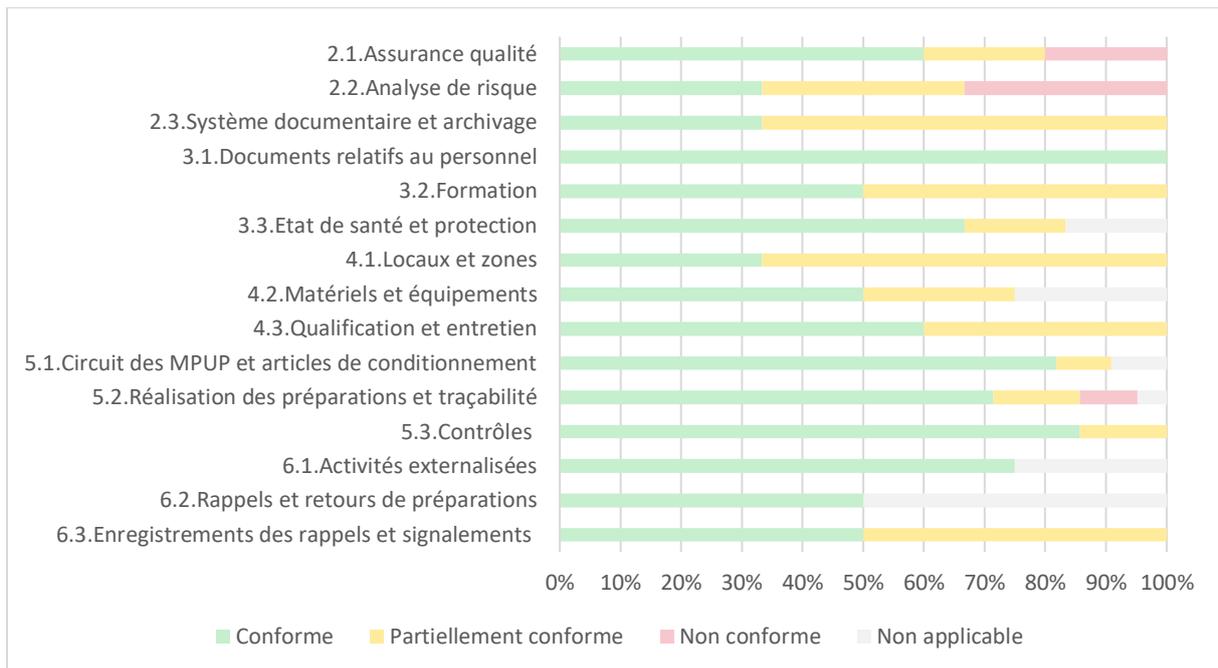


Figure 13 : Résultats de conformité du préparatoire C par thématique

Les 4 non-conformités du préparatoire C sont observées dans seulement 3 thématiques : « Assurance qualité », « Analyse de risque » et « Réalisation des préparations et traçabilité ». Seulement 6 items sont NA pour le préparatoire C et concernent 6 thématiques différentes.

Les non-conformités observées sont :

- Le système d'assurance qualité du secteur pharmacotechnie n'est pas protégé de toute modification ;
- Absence de mise en œuvre de revues qualités périodiques pour les préparations présentant un risque élevé ;
- Absence d'étiquetage de tous les récipients, notamment les récipients contenant les produits intermédiaires en cours de préparation ;
- Réalisation de préparations de produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destiné à la réalisation de préparations pharmaceutiques (reconditionnement de désinfectant pour l'entretien des locaux de la PUI).

#### **3.3.1.4. Résultats de l'audit du préparatoire D**

Les différentes formes galéniques réalisées par le préparatoire D sont : gélules, suspensions buvables, paquets, pommades, solutions pour usage externe, préparation de microbiote fécal et solutions stériles à usage local ou préparations injectables pour lesquelles le procédé de préparation aseptique associe ou non une filtration stérilisante selon les préparations. Les préparations réalisées au sein du préparatoire D peuvent présenter des risques et sont classées dans les catégories 1, 2 et 3 (risques faibles, moyens et élevés). Les MPUP utilisées appartiennent aux catégories 1 et 2 uniquement. Le préparatoire D est amené à fabriquer des préparations contenant des substances à risque CMR, mais ne possède pas de matériel de préparation réutilisable dédié à la manipulation de telles substances. En revanche, parmi les EPC mis à disposition, le préparatoire D dispose d'un isolateur en dépression dédié à la réalisation de préparations non stériles contenant des SA cytotoxiques et d'un poste de sécurité microbiologique dédié à la réalisation des préparations de microbiote fécal. De plus, du matériel de préparation (mortier, bécher, éprouvette, spatule) est dédié à la manipulation des SA cytotoxiques. Pour la fabrication des préparations stériles, le préparatoire D dispose d'un isolateur en surpression installé dans une ZAC de classe D. La majeure partie de l'activité du préparatoire D concerne la réalisation de PM, qui ne font pas l'objet d'une réattribution, mais ce préparatoire réalise tout de même une PH. Le préparatoire D a recours à la sous-traitance pour les activités de préparation, contrôle et transport de poches de NP à façon.

La Figure 14 présente les résultats de conformité du préparatoire D par thématique.

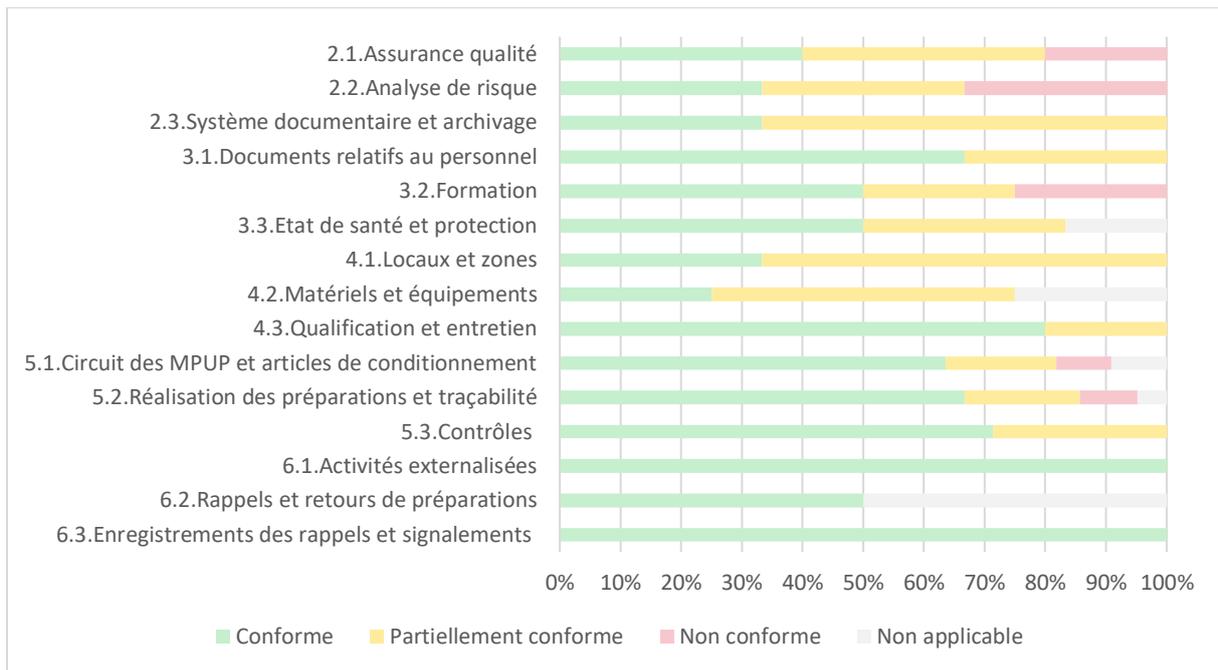


Figure 14 : Résultats de conformité du préparatoire D par thématique

Seulement 5 items sont jugés NA pour le préparatoire D. Les non-conformités du préparatoire D concernent 5 thématiques différentes : « Assurance qualité », « Analyse de risque », « Formation du personnel », « Circuit des MPUP et articles de conditionnement » et « Réalisation des préparations et traçabilité ».

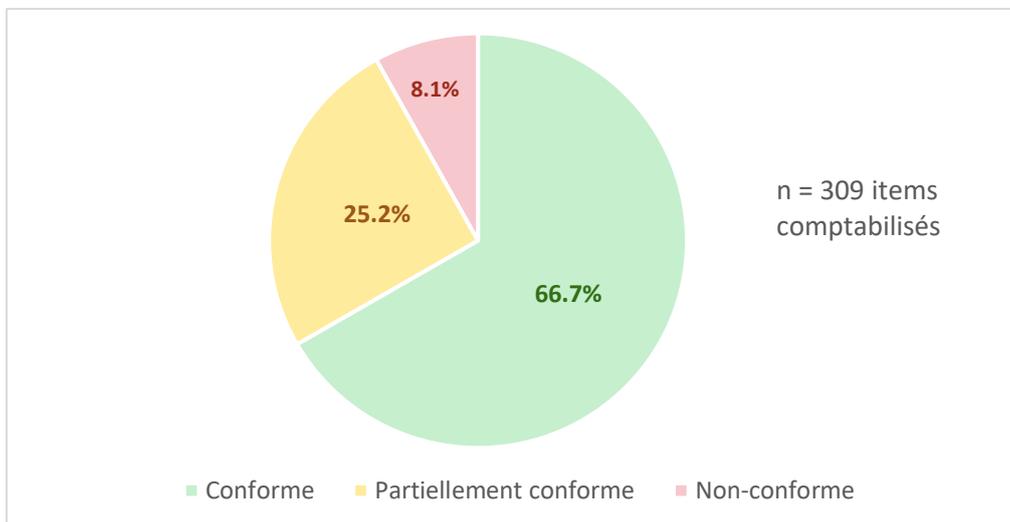
Les 6 items non-conformes sont :

- Le système d'assurance qualité du secteur pharmacotechnie n'est pas protégé de toute modification ;
- Absence de mise en œuvre de revues qualités périodiques pour les préparations présentant un risque élevé ;
- Absence de support de formation complémentaire disponible pour le personnel affecté à des tâches spécifiques telles que la réalisation des préparations stériles et la manipulation des substances à risque ;
- Absence de mise à disposition du personnel de la liste des substances à risque utilisées au préparatoire ;

- Absence de constitution de dossiers de préparation pour chaque groupe de préparation de même DCI et même forme pharmaceutique ;
- Réalisation de préparations de produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destiné à la réalisation de préparations pharmaceutiques (solutions pour bilan d'allergologie de produits personnels non pharmaceutiques).

### 3.3.2. Présentation des résultats globaux

Les résultats globaux de conformité des 4 préparatoires de l'AP-HM sont présentés dans la Figure 15.



*Figure 15 : Taux de conformité moyen des 4 préparatoires de l'AP-HM*

Sur les 384 items au total, 75 items n'ont pas été comptabilisés car étaient SO (40 items) ou NA (35 items).

Le taux de conformité moyen pour l'ensemble des préparatoires est de 66,7 % (206 items) toutes thématiques confondues. Le taux de conformité partielle moyen est de 25,2 % (78 items). Le taux de non-conformité moyen est de 8,1 % (25 items).

La Figure 16 présente les résultats de conformité de l'ensemble des préparatoires de l'AP-HM par thématique.

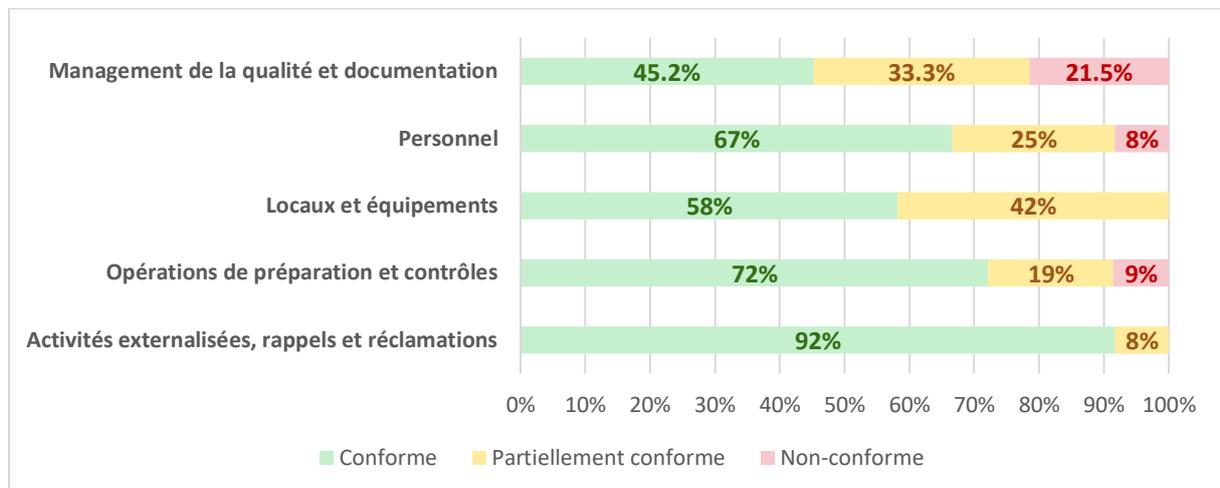


Figure 16 : Taux de conformité moyen des 4 préparatoires de l'AP-HM par thématique

Le taux de conformité cumulée moyen est supérieur ou égal à 75 % quelle que soit la thématique abordée dans l'audit. Pour les thématiques « Locaux et équipements » et « Activités externalisées, rappels et réclamations », le taux de conformité cumulée moyen est de 100 %.

Le taux de non-conformité moyen le plus élevé à l'échelle des 4 préparatoires concerne la partie « Management de la qualité et documentation » (21 %).

### 3.3.3. Synthèse des résultats

Le Tableau IV présente une synthèse de l'ensemble des résultats de chaque préparatoire pour chaque sous-partie. Les items NA n'ont pas été comptabilisés dans le calcul des pourcentages de conformité, conformité partielle et non-conformité, le nombre d'items pris en compte pour chaque sous-partie est spécifié pour chaque préparatoire.

Tableau IV : Résultats détaillés de l'audit des 4 préparatoires de l'AP-HM

Thématiques	Sous-parties	Nb d'items	Préparatoire A	Préparatoire B	Préparatoire C	Préparatoire D	Moyenne	
2.Management de la qualité et Documentation	2.1.Assurance qualité	5	C	80% (4/5)	80% (4/5)	60% (3/5)	40% (2/5)	65%
			PC	0% (0/5)	20% (1/5)	20% (1/5)	40% (2/5)	20%
			NC	20% (1/5)	0% (0/5)	20% (1/5)	20% (1/5)	15%
	2.2.Analyse de risque	3	C	0% (0/3)	0% (0/1)	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)	16,7%
			PC	0% (0/3)	0% (0/1)	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)	16,7%
			NC	100% (3/3)	100% (1/1)	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)	66,7%
	2.3.Système documentaire et archivage	3	C	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)	33,3% (1/3)	33,3%
			PC	67% (2/3)	67% (2/3)	67% (2/3)	67% (2/3)	66,7%
			NC	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0%
3.Personnel	3.1.Documents	3	C	66,7% (2/3)	100% (3/3)	100% (3/3)	66,7% (2/3)	83,3%
			PC	33,3% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	33,3% (1/3)	16,7%
			NC	0% (1/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0%
	3.2.Formation	4	C	50% (2/4)	75% (3/4)	50% (2/4)	50% (2/4)	56,3%
			PC	50% (2/4)	25% (1/4)	50% (2/4)	25% (1/4)	37,5%
			NC	0% (0/4)	0% (0/4)	0% (0/4)	25% (1/4)	6,3%
	3.3.Etat de santé et protection	6	C	60% (3/5)	60% (3/5)	80% (4/5)	60% (3/5)	65%
			PC	0% (0/5)	20% (1/5)	20% (1/5)	40% (2/5)	20%
			NC	40% (2/5)	20% (1/5)	0% (0/5)	0% (0/4)	15%
4.Locaux et équipements	4.1.Locaux et zones	6	C	50% (3/6)	66,7% (4/6)	33,3% (2/6)	33,3% (2/6)	45,8%
			PC	50% (3/6)	33,3% (2/6)	66,7% (4/6)	66,7% (4/6)	54,2%
			NC	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0%

	4.2. Matériel et équipements	4	C	33,3% (1/3)	100% (2/2)	66,7% (2/3)	33,3% (1/3)	58,3%
			PC	66,7% (2/3)	0% (0/2)	33,3% (1/3)	66,7% (2/3)	41,7%
			NC	0% (0/3)	0% (0/2)	0% (0/3)	0% (0/3)	0%
	4.3. Qualification et entretien	5	C	80% (4/5)	80% (4/5)	60% (3/5)	80% (4/5)	75%
			PC	20% (1/5)	20% (1/5)	40% (2/5)	20% (1/5)	25%
			NC	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0%
5. Opération de préparation et contrôles	5.1. Circuit des MPUP et articles de conditionnement	11	C	30% (3/10)	88,9% (8/9)	90% (9/10)	70% (7/10)	69,7%
			PC	30% (3/10)	11,1% (1/9)	10% (1/10)	20% (2/10)	17,8%
			NC	40% (4/10)	0% (0/9)	0% (0/10)	10% (1/10)	12,5%
	5.2. Réalisation des préparations et traçabilité	21	C	63,2% (12/19)	70% (14/20)	75% (15/20)	70% (14/20)	69,5%
			PC	26,3% (5/19)	25% (5/20)	15% (3/20)	20% (4/20)	21,6%
			NC	10,5% (2/19)	5% (1/20)	10% (2/20)	10% (2/20)	8,9%
	5.4. Contrôles	7	C	100% (3/3)	100% (5/5)	85,7% (6/7)	71,4% (5/7)	89,3%
			PC	0% (0/3)	0% (0/5)	14,3% (1/7)	28,6% (2/7)	10,7%
			NC	0% (0/3)	0% (0/5)	0% (0/7)	0% (0/7)	0%
6. Activités externalisées, rappels et réclamations	6.1. Activités externalisées	4	C	100% (3/3)	100% (3/3)	100% (3/3)	100% (4/4)	100%
			PC	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/4)	0%
			NC	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/4)	0%
	6.2 Rappels de préparations et retours	2	C	100% (1/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	100% (1/1)	75%
			PC	0% (0/1)	100% (1/1)	0% (0/1)	0% (0/1)	25%
			NC	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/1)	0%
	6.3. Enregistrements des rappels et signalements	2	C	100% (1/1)	100% (2/2)	50% (1/2)	100% (2/2)	87,5%
			PC	0% (0/1)	0% (0/2)	50% (1/2)	0% (0/2)	12,5%
			NC	0% (0/1)	0% (0/2)	0% (0/2)	0% (0/2)	0%

### 3.3.4. Présentation des non-conformités et conformités partielles

Les non-conformités et conformités partielles communes aux 4 préparatoires sont présentées dans le Tableau V.

*Tableau V : Détail des non-conformités et conformités partielles communes aux 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM*

<b>Thèmes abordés</b>	<b>Non-conformités et conformités partielles observées</b>
<b>Management de la qualité et documentation</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence de mise en place de revues qualité périodique des préparations présentant un risque élevé</li><li>• Absence de réalisation et/ou d'enregistrement de l'analyse de risque pour toute préparation contenant des substances à risque CMR</li><li>• Absence de procédures ou manque de précisions concernant les procédures générales relatives à l'évaluation de la faisabilité des préparations, à la gestion des anomalies, réclamations et retours de préparations, à la gestion des MPUP et articles de conditionnement et à l'accès, l'entretien, la maintenance et l'utilisation des locaux et équipements</li></ul>
<b>Personnel</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence de formation complémentaire particulière associée à une évaluation pour le personnel affecté à la réalisation de préparations stériles ou à la manipulation de substances à risque CMR</li><li>• Absence de prise en compte de l'état de santé du personnel affecté à la réalisation des préparations</li><li>• Absence de rédaction et/ou mise à disposition du personnel du DUER</li></ul>
<b>Locaux et équipements</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Défaut d'aménagement des locaux</li><li>• Manque de matériel de préparation et d'EPC dédiés à la manipulation de substances à risque</li></ul>
<b>Opérations de préparation et contrôles</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Absence de constitution d'un dossier de préparation complet pour chaque groupe de préparation de même DCI et même forme pharmaceutique</li><li>• Dossiers de lots incomplets</li></ul>

## Discussion

---

Par rapport à la précédente version, la version des BPP actualisée de 2019 présente les mêmes principes généraux. Son contenu demeure cependant plus complet et exhaustif. La nouvelle version insiste notamment sur l'amélioration des démarches d'analyse de risque et propose à cet effet un modèle de dossier de préparation et des annexes décrivant une approche pour aider l'étude de la pertinence et la faisabilité des préparations. Elle insiste également sur l'élargissement des contrôles à effectuer sur les préparations, les MPUP, les articles de conditionnement et sur la surveillance de l'environnement : elle met l'accent sur les types de tests à mettre en œuvre ainsi que sur leur fréquence. De plus, il est désormais exigé de tracer en temps réel l'exécution de toutes les actions effectuées (notamment les vérifications sur les MPUP et articles de conditionnement à leur réception, l'analyse pharmaceutique ainsi que l'analyse de la faisabilité technico-règlementaire des préparations par exemple). Dans cette nouvelle version, les quantités maximales produites par lots de PH ou préparations officinales ont aussi été revues. Elles font désormais référence au nombre maximal de patients potentiellement traités avec la préparation et non à un nombre arbitraire d'unités produites. Le nouveau guide prévoit également un renforcement de la formation des opérateurs, particulièrement pour le personnel affecté à des activités à risque comme la préparation de médicaments stériles ou la manipulation des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement. Le contenu des formations est détaillé et leurs fréquences définies.

La nouvelle version, présentée comme un outil pour faciliter les audits, est certes, plus claire et plus complète que la précédente puisque les exigences sont numérotées et décrites comme des affirmations auxquelles se conformer, mais elle ne priorise pas les critères. Une distinction entre les exigences critiques ou non critiques aurait pu être apportée de façon à simplifier la mise en œuvre d'auto-évaluations et à limiter la place laissée à l'interprétation de chaque professionnel de santé dans la hiérarchisation de l'importance des critères exigés.

Les nouvelles mesures développées dans le guide permettent donc de maintenir la qualité des préparations ainsi réalisées en vue de renforcer la sécurisation de la prise en charge des patients.

Les audits qualité réalisés au sein des 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM ont permis d'évaluer la conformité des préparatoires avec les nouvelles BPP et de mettre en avant les non-conformités observées. Cette série d'audits s'inscrit pleinement dans la démarche qualité proposée dans les nouvelles BPP, qui définit l'auto-inspection comme une exigence à part entière. Cette démarche d'auto-inspection a déjà été menée par le passé puisqu'une précédente évaluation du circuit des préparations a été réalisée au sein des préparatoires de la PUI de l'AP-HM et du LCQ du SCQIP au cours des années 2019 et 2020, et a été complétée d'un rapport d'audit proposant des pistes d'améliorations (44). Ainsi, ce travail permet de faire un point sur les mesures correctives déjà mises en place suite au précédent audit, de faire le constat de ce qu'il reste à améliorer et des situations pour lesquelles des ajustements des pratiques sont nécessaires.

Ce type d'auto-inspection serait cependant à compléter par des audits externes qui renforceraient la légitimité des évaluations puisque les auditeurs seraient indépendants et leurs jugements objectifs. Aussi, la réalisation des audits par binômes d'auditeurs pourrait permettre de limiter la part de subjectivité dans l'évaluation des critères.

De plus, pour gagner en précision et rendre cette analyse plus bénéfique, une catégorisation des items critiques et non critiques de la grille d'évaluation aurait pu être réalisée à l'image de la méthodologie appliquée par Hounliasso *et al.* (45). En effet, cette différenciation des items permettrait de prioriser les mesures correctives proposées. De plus, cela permettrait de mettre en évidence les non conformités critiques pour lesquelles une action corrective est primordiale sans échéance et les non conformités non critiques pour lesquelles un délai avant la mise en place d'actions correctives peut être toléré.

La nouvelle version des BPP n'étant pas encore en vigueur lors de la réalisation des audits, la version opposable actuellement est celle de 2007. Les non-conformités décrites dans ce travail ne relèvent donc pas systématiquement d'une obligation à ce jour. Les pistes d'amélioration proposées sont à prendre comme un moyen de perfectionner les pratiques et de prendre de l'avance sur les exigences à venir.

Dans l'ensemble, le circuit des préparations est maîtrisé au sein de la PUI de l'AP-HM, la majorité des items étant conformes aux exigences requises. En effet, le taux de conformité moyen de chaque préparatoire est supérieur à 58% et la moyenne observée pour l'ensemble de l'AP-HM est de 66,7 %. Le taux moyen de non-conformité s'élève quant à lui à seulement 8,1% sur l'ensemble des sites.

Les 6 thématiques abordées dans cette série d'audits présentent toutes un taux de conformité cumulée moyen supérieur à 90 %, à l'exception du thème « Management de la qualité et documentation » (78 %). En effet, pour chaque préparatoire les taux de conformité cumulée de ce thème sont compris entre 64 % et 89 %. On peut noter que les non-conformités et les conformités partielles relevées sont souvent les mêmes pour les 4 préparatoires audités. Les non-conformités observées dans chaque préparatoire relèvent des sous-parties « Assurance qualité » et « Analyse de risque », « État de santé du personnel » et « Formation », « Circuit des MPUP et articles de conditionnement » et « Réalisation des préparations et traçabilité ».

Au sein de la thématique « Management de la qualité et documentation », la partie « Analyse de risque » est la plus critique puisque le taux de non-conformité s'élève à 66,7 % sur l'ensemble des préparatoires de la PUI de l'AP-HM. Concernant la partie « Système documentaire et archivage », le taux de conformité moyen pour l'ensemble des 4 préparatoires est seulement de 33,3 %, bien que la partie ne présente aucune non-conformité. La majorité des items ont été jugés partiellement conformes donc peuvent faire l'objet d'axes d'amélioration communs. Pour les 4 préparatoires, la gestion de la qualité et la tenue du système documentaire semble être une thématique complexe à mettre en place. Cela s'explique par l'exhaustivité des exigences imposées dans les BPP de 2019 dans ce domaine ; d'une part par les nouveautés décrites, comme la mise en place de revues qualité périodiques et la réalisation d'analyse de risque et d'autre part, par la quantité importante de procédures et autres documents à rassembler dans le système documentaire et à archiver. L'évaluation des 4 préparatoires a permis de constater qu'aucun d'entre eux ne réalisait de revue qualité périodiques des préparations présentant un risque élevé. De plus, la majorité des préparatoires ne dispose pas de procédure relative à l'évaluation de la faisabilité des préparations (3/4), ni de procédure relative à la gestion des anomalies, réclamations et rappels spécifique au secteur pharmaceutique (2/4). Certaines procédures, telles que celles concernant l'accès, l'utilisation, la maintenance et l'entretien des locaux et équipements et celles concernant la gestion des

MPUP et articles de conditionnements ne semblent pas suffisamment détaillées et manquent de précisions par rapport aux attentes des nouvelles BPP.

Comme le rappellent les BPP, « *l'employeur est responsable de la sécurité du personnel travaillant dans les zones de préparation. Il associe à l'analyse de risque le pharmacien gérant et le pharmacien désigné comme responsable des préparations* ». La démarche d'analyse des risques d'une préparation doit être formalisée et intégrée à la pratique quotidienne, elle vise à réduire à un niveau acceptable les risques d'évènements indésirables ou de non-conformités liés à cette activité. La démarche de gestion des risques, impliquant la classification des risques identifiés, la détermination de leurs causes et conséquences, leur priorisation ainsi que le suivi et l'évaluation de cette démarche, pourrait être envisagée au sein du secteur pharmacotechnie de l'AP-HM de façon à partager les expériences et optimiser les procédés prévus dans chaque préparatoire.

Les revues qualités périodiques des préparations présentant un risque élevé semblent quant à elles plus complexes à mettre en œuvre. En effet, elles impliquent la vérification de la répétabilité des procédés et de la pertinence des spécifications décrites. Cette nouvelle notion, déjà imposée au secteur industriel dans les BPF, s'apparente, par les éléments à prendre en compte décrits dans les BPP, à un audit du circuit des préparations. Il semble donc opportun de mutualiser cette activité au sein du secteur pharmacotechnie de la PUI de l'AP-HM, notamment dans l'élaboration d'un outil d'auto-évaluation commun. Celui-ci pourrait être décliné dans chaque préparatoire par le pharmacien désigné comme responsable des préparations lui-même en guise d'auto-évaluation, ou par un pharmacien extérieur à la structure mais maîtrisant le domaine de la pharmacotechnie dans le cadre d'audits croisés entre pairs par exemple. Ces derniers consistent à mesurer et à améliorer l'efficacité d'un processus par chacun des partis tour à tour, ce qui favorise les échanges, le partage d'expérience et de savoir-faire.

De nombreuses procédures sont déjà disponibles dans chacun des préparatoires. En revanche, toutes ne sont pas complètes et mises à jour régulièrement. De ce fait, la mise en commun des procédures actuelles, la rédaction de procédures communes lorsque celles-ci n'existent pas et leur diffusion sur l'ensemble de la PUI de l'AP-HM seraient à envisager. Concernant l'évaluation de la faisabilité des préparations, la démarche menée est la même quel que soit le site. La formalisation de cette démarche à travers une procédure commune permettrait à tout pharmacien remplaçant d'effectuer cette analyse. Aussi, il semble judicieux d'harmoniser la procédure de gestion des rappels de préparations. Le rappel des PH doit faire l'objet d'un

rapport détaillé des actions menées dans le dossier de lot de la préparation détenu par le site de fabrication uniquement. Enfin, il semble justifié d'unifier les procédures relatives à la gestion des MPUP et articles de conditionnement qui sont actuellement déclinées dans chaque préparatoire et ce, en concertation avec les pharmaciens du LCQ du SCQIP. Ce processus semble toutefois maîtrisé, mais les responsabilités de chaque acteur mal définies et mal connues par les pharmaciens désignés comme responsables des préparations.

Au sein de la thématique « Personnel », des déviations sont observées dans les parties « Formation du personnel » et « État de santé du personnel ». En effet, il a été mis en évidence un manque de formation des opérateurs pour la réalisation des préparations stériles et la manipulation des substances à risque. Il semble en outre nécessaire d'harmoniser au sein du secteur pharmacotechnie les modalités de formation et d'habilitation du personnel qui diffèrent actuellement selon les préparatoires. Pour cela, un support de formation commun présentant la nature des produits pouvant être manipulés, les risques encourus, les dispositifs de protections adaptés mis à disposition ainsi que la conduite à tenir en cas d'incident pourrait être proposé à chaque membre du personnel dédié à des activités particulières. De même, une grille d'évaluation qui présente les critères à satisfaire pour l'habilitation du personnel mériterait d'être unifiée. Cette idée avait d'ailleurs déjà fait l'objet d'une proposition d'amélioration suite aux précédents audits réalisés. Un document prévu à cet effet est d'ailleurs en cours de finalisation au sein du secteur pharmacotechnie. La future grille aura pour avantage de faciliter les habilitations des agents et d'unifier les critères exigés au sein de la PUI de l'AP-HM.

L'absence de mise à disposition du personnel du DUER est un item non conforme pour l'ensemble des préparatoires car aucun élément de preuve n'a pu être fourni. La rédaction du DUER est attendue de l'employeur, il doit recenser l'ensemble des substances utilisées et leur niveau d'exposition (43). Bien que son existence soit méconnue du personnel et son accessibilité complexe, le DUER est disponible au sein de l'AP-HM. Cependant, il faudrait vérifier que celui-ci contient bien la liste des substances utilisées au sein des 4 préparatoires.

La thématique « Locaux et équipements » ne présente aucun item non-conforme, cependant des améliorations peuvent être apportées pour chacun des préparatoires. En effet, la partie « Locaux et zones » présente globalement plus d'items partiellement conformes (54,2 %) que d'items

conformes (45,8 %). Pour pallier aux déviations observées, un investissement matériel est nécessaire. L'aménagement des locaux nécessite l'intervention des services techniques pour être corrigé et concerne notamment l'asservissement des portes entre la porte d'entrée du sas et la ZAC, l'installation d'une zone de préparation lisse, l'aménagement d'un local de préparation clos séparé des zones administratives.

Par ailleurs, tous les préparatoires ne sont pas équipés de matériels de préparation dédiés et d'EPC suffisants et adaptés à la manipulation de certaines substances à risque (cytotoxiques, CMR). Déjà, le précédent audit réalisé faisait mention de nombreuses propositions d'amélioration à mettre en application concernant les produits pouvant présenter un risque pour la santé, cependant peu d'entre elles ont abouti à ce jour (sensibilisation aux risques et formation commune du personnel affecté à la manipulation des substances à risques, rédaction d'une procédure de gestion des incidents de manipulation et formalisation d'un protocole de nettoyage des surfaces et d'inactivation des produits à risque par exemple). Néanmoins, l'installation prochaine d'une hotte dédiée à la manipulation des substances CMR pour la réalisation des préparations non stériles est prévue au sein du préparatoire de la pharmacie des hôpitaux Sud.

Afin de faciliter la gestion du matériel dédié à la manipulation des substances à risque et leur stockage dans des zones appropriées, un local dédié à la manipulation de telles substances pourrait être une solution à envisager. De cette façon, chaque local aurait son matériel de manipulation spécifique. L'entrée de chaque local pourrait faire l'objet d'une signalétique informative (risques et précautions à prendre) selon les substances manipulées comme le suggèrent les BPP. Dans le local de stockage, les MPUP pourraient être classées et stockées dans différentes zones en fonction de leur local de manipulation. Le risque de contamination du personnel et de l'environnement serait ainsi limité.

Bien que l'aménagement des locaux, l'installation de nouveaux équipements et leurs entretiens soient contraignants, l'application de toutes les exigences de la nouvelle version des BPP, référentiel opposable dès leur entrée en vigueur, est indispensable. Il s'agit d'un argument à mettre en avant auprès de la direction de l'établissement pour justifier la mise en œuvre des actions correctives.

Concernant la thématique « Opérations de préparation et contrôles », les principaux axes d'amélioration ont trait à la constitution des dossiers de préparation et des dossiers de lot.

A ce jour, aucun des 4 préparatoires ne constitue de dossiers de préparation complets, au sens des BPP, contenant toutes les informations requises pour chaque groupe de préparations réalisées, bien que certains disposent de dossiers qui s'en rapprochent. De plus, aucun des dossiers de lots consultés lors des audits ne comporte de partie « gestion des anomalies, retours et réclamations ». Ces informations sont complétées dans les dossiers de lots le cas échéant seulement .

La nouvelle version des BPP suggère la mise en place de dossiers de préparation pour chaque groupe de préparation de même DCI et même forme pharmaceutique, dont une trame est proposée en annexe du guide. Celui-ci doit faire mention notamment de tous les EPC et EPI nécessaires et décrire de manière détaillée toutes les étapes à effectuer et les instructions à suivre concernant la réalisation de la préparation, son étiquetage et son conditionnement, ses contrôles et ses conditions de stockage. Ainsi, une mise à jour de nombreux documents (procédures, modes opératoires, instructions d'utilisation des EPC) doit être effectuée avant de les introduire ou d'en faire mention dans les dossiers de préparations. Puisque le dossier de préparation tient compte des spécifications et instructions de réalisation de la préparation et de son conditionnement, il ne peut être unique à tous les préparatoires de la PUI de l'AP-HM. En revanche, il est souhaitable que la trame de la fiche de validité technico-règlementaire de la préparation soit commune à tous les préparatoires de la PUI. Pour les préparations de même DCI, même forme pharmaceutique et même forme galénique réalisées dans plusieurs des préparatoires audités, la rédaction et la diffusion de la fiche de validité technico-règlementaire pourrait être commune.

Actuellement, seulement 2 préparatoires disposent d'une fiche de contrôle conduisant à la libération des préparations. Les critères de décision de libération des préparations étant définis dans les BPP, ils sont communs à tous les préparatoires. Il serait donc nécessaire d'harmoniser cette fiche et de la compléter avec tous les contrôles à effectuer pour chaque type de préparation réalisée (comme celle proposée en annexe des BPP).

La thématique « Activités externalisées » ne s'appliquant pas à tous les préparatoires, les mesures correctives ne sont pas développées dans cette analyse. Ce thème n'a fait l'objet d'aucune non-conformité dans l'ensemble des préparatoires.

Au-delà de l'évaluation de la qualité du circuit des préparations réalisées dans les préparatoires de la PUI de l'AP-HM, l'objectif de ces audits est également de proposer des pistes pour harmoniser les pratiques au sein des 4 préparatoires. Un des projets au sein de l'AP-HM est l'installation d'une plateforme centrale de pharmacotechnie qui rassemblerait l'activité des 4 préparatoires de site à laquelle serait également rattaché le LCQ du SCQIP. L'emplacement géographique de cette plateforme serait central de façon à faciliter les flux et les transports entre chaque hôpital. Il est notamment prévu d'installer certaines pièces à la manipulation des substances CMR et d'installer des EPC adaptés en quantité suffisante. Ainsi, tous les axes d'améliorations proposés qui peuvent être mis en œuvre conjointement sont un moyen d'anticiper la mutualisation de l'activité du secteur en vue de ce projet.

Par ailleurs, il est prévu de créer un outil de « quick-audit » qui permettrait l'évaluation rapide du circuit des préparations dans le cadre d'un audit qualité effectué à une fréquence régulière définie, comme le suggèrent les BPP à venir. L'objectif est de s'assurer de la qualité et de la sécurité des préparations pharmaceutiques réalisées par les préparatoires de la PUI de l'AP-HM et destinées à être administrées aux patients. Ces « quick-audit » cibleraient des vérifications relatives au dossier de lot d'une préparation définie ainsi qu'à la préparation terminée : ils seraient donc moins chronophages et permettraient d'évaluer le circuit de manière plus régulière et de renforcer la sécurisation de la réalisation des préparations. Afin d'évaluer l'intégralité du circuit des préparations, ce format de quick-audit mériterait d'être décliné pour chaque thématique abordée dans les BPP comme la gestion des locaux et des équipements, la gestion des MPUP ou encore l'organisation des activités de sous-traitance.

La mise en place de mesures correctives au sein des préparatoires est un moyen de renforcer la sécurisation de la prise en charge des patients. Ainsi, la maîtrise de la qualité des préparations doit être la priorité du pharmacien.

## Conclusion

---

Le circuit des préparations mis en œuvre au sein des 4 préparatoires de la PUI de l'AP-HM est maîtrisé ce qui permet de garantir la qualité des préparations pharmaceutiques obtenues. La rédaction de procédures qui encadrent cette activité et la mise en place progressive de PH au cours des dernières années ont permis d'augmenter la sécurité des préparations. Toutefois, le formalisme doit être perfectionné au sein du secteur pharmacotechnie de la PUI. L'harmonisation des procédures, des modes opératoires, des formulaires d'enregistrements et l'uniformisation des outils utilisés sont essentiels pour la mise en place du projet de plateforme commune de pharmacotechnie.

Depuis la réalisation des audits, la version définitive des BPP est parue suite à la décision de l'ANSM du 20 septembre 2022. Cette version est extrêmement semblable à la version de 2019 publiée dans le cadre de l'enquête publique. Les nouvelles BPP entreront en vigueur le 20 septembre 2023 laissant ainsi un délai nécessaire pour l'ajustement des pratiques au sein des préparatoires (46,47). Le rapport d'audit présentant une synthèse des points forts, des points faibles et une proposition de plan d'actions et qui sera envoyé à chaque préparatoire audité pourra servir de base pour l'application des nouvelles mesures.

L'application rigoureuse des BPP est essentielle à la maîtrise de la qualité des préparations pharmaceutiques. L'amélioration continue de la qualité à travers l'évaluation des pratiques et le suivi des actions correctives menées sont des leviers de progression majeurs pour les préparatoires. La réalisation d'audits qualité à une fréquence définie par du personnel qualifié est à développer au sein de la PUI de l'AP-HM afin de garantir la qualité constante des préparations réalisées et donc contribuer à sécuriser davantage la prise en charge du patient.

# Bibliographie

---

1. Définitions : pharmacotechnie. In: Dictionnaire de français Larousse. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pharmacotechnie/60143>
2. Article L5121-1. Code de la Santé Publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485/)
3. AFSSAPS. Résumé du rapport d'analyse des préparations hospitalières déclarées à l'AFSSAPS (période janvier 2008/ janvier 2010). 2010.
4. AFSSAPS. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
5. Vaconsin P, Vilain C, Le A, Salomon V. Révision des Bonnes Pratiques de Préparation (ANSM). 2017 oct.
6. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. Code de la Santé Publique, 92-1279 déc 8, 1992.
7. Pharmacies à usage intérieur. Agence régionale de santé PACA. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/pharmacies-usage-interieur-1>
8. Article L5126-1. Code de la Santé Publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043424060/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043424060/)
9. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. Code de la Santé Publique mai 21, 2019.
10. Article R5126-33. Code de la Santé Publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038597763](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597763)
11. Marensse. Qualité, ISO 9001 V2015, Démarche Qualité. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.marensse.com/systemes-de-management-et-certification/introduction-au-management-de-la-qualite/>
12. ISO. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. International Organization for Standardization. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/54/45481.html>
13. ISO. Systèmes de management de la qualité — Exigences. International Organization for Standardization. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/20/62085.html>

14. Loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière. Code de la Santé Publique, 91-748 juill 31, 1991.
15. Ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant sur la réforme de l'hospitalisation publique et privée. Code de la Santé Publique, 96-346 avr 24, 1996.
16. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets) - Légifrance. Code de la Santé Publique août 24, 2005. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000631121/>
17. Décret n° 2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. Code de la Santé Publique avr 20, 2017.
18. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Code de la Santé Publique, 2004-810 août 13, 2004.
19. Missions de la HAS. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)
20. Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments. 2013.
21. Politique qualité | AP-HM. Hôpitaux Universitaires de Marseille. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <http://fr.ap-hm.fr/patients-public/informations-pratiques/hospitalisation/qualite-securite-des-soins/politique-qualite>
22. Isiware. Cas Client : Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille. 2018.
23. Froman B. Le système documentaire dans une démarche de management. AFNOR BIVI. 2001 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://bivi.afnor.org/notice-details/le-systeme-documentaire-dans-une-demarche-de-management/1294370>
24. AFSSAPS. Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. 2001.
25. Navarro M. Mettre en place un système documentaire abordable et conforme aux Règlements (UE) 2017/745 et 2017/746. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.mauricenavarro.com/articles/mettre-en-place-un-systeme-documentaire-abordable-et-conforme-aux-reglements-ue-2017-745-et-2017-746/>
26. Système documentaire d'un SMQ (ISO9001:2008). Management QSE en entreprise. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <http://managementqseentreprise.blogspot.com/2013/02/systeme-documentaire-dun-smq-iso90012008.html>

27. Dit A. La roue de Deming : la démarche d'amélioration continue. EnVol. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.envol-entreprise.fr/roue-deming-pdca/>
28. Améliorez en continu les performances du processus. OpenClassrooms. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://openclassrooms.com/fr/courses/6227516-assurez-la-qualite-dun-projet-si-avec-iso-9001/6851231-ameliorez-en-continu-les-performances-du-processus>
29. Certification ISO : tout savoir sur la certification ISO. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/certification-iso>
30. Historique de la certification. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 22 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_978601/fr/historique-de-la-certification](https://www.has-sante.fr/jcms/c_978601/fr/historique-de-la-certification)
31. Méthodes et outils de la qualité - Audit qualité. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: [https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23859/mod\\_resource/content/2/co/Audit.html](https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23859/mod_resource/content/2/co/Audit.html)
32. Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management. ISO. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/00/70017.html>
33. Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. Code de la Santé Publique juin 22, 2001.
34. Article L5121-5. Code de la Santé Publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032906195/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/)
35. Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation. Code de la Santé Publique nov 5, 2007.
36. Article L5125-1. Code de la Santé Publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038886701/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886701/)
37. Inspection générale des affaires sociales. Évaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique. 2015 janv.
38. Nourrissons morts à Chambéry : les poches viennent d'un laboratoire français. Le Figaro. 3 janv 2014 [cité 22 août 2022]; Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/actualite-france/2014/01/03/01016-20140103ARTFIG00507-trois-nourrissons-decedent-dans-un-hopital-de-chambery.php>
39. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. 2014.
40. ANSM. Bonnes pratiques de préparation (Texte en enquête publique). 2019.
41. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. 2015.

42. Conseil de l'Europe. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. 2016.
43. Article R4121-1. Code du Travail. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000023795562/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023795562/)
44. Hounliasso I, Miscione A, Rathelot P. Audit du circuit des préparations magistrales et hospitalières à la PUI de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille. Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutique; 2020 avr.
45. Hounliasso I, et al. Élaboration d'un outil d'audit du circuit des préparations pharmaceutiques à l'hôpital. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2021.03.007>
46. Actualité - L'ANSM publie les nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation. ANSM. [cité 26 septembre 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-les-nouvelles-regles-des-bonnes-pratiques-de-preparation>
47. Décision du 20/09/2022 relative aux bonnes pratiques de préparation. ANSM. [cité 26 septembre 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-20-09-2022-relative-aux-bonnes-pratiques-de-preparation>

# Annexes

## Annexe 1 : Grille d'évaluation

### AUDIT DU CIRCUIT DES PREPARATIONS : GRILLE D'EVALUATION

**Site audité :**  
**Auditeur(s) :**  
**Personnel(s) audité(s) et statut(s) :**  
**Date de l'audit :**  
**Durée de l'audit :**

Critères de réponse aux items :	
Non-conforme	La totalité des exigences de ce critère ne sont pas satisfaites
Partiellement conforme	Une partie des exigences de ce critère sont satisfaites
Conforme	La totalité des exigences de ce critère sont satisfaites
Non applicable	Le site audité n'est pas concerné par ce critère
Sans objet	Critère qui n'implique pas d'évaluation de conformité

**Légende :**  
**[R]** : Items concernant la ligne d'restrictrice relative aux substances à risque  
**[S]** : Items concernant la ligne d'restrictrice relative aux préparations stériles

**Sommaire :**

Partie 1. Etat des lieux	10 Items
1.1. Activité	4
1.2. Equipements à disposition	3
1.3. Risques	3
Partie 2. Management de la qualité et documentation	11 Items
2.1. Assurance qualité et auto-inspection	5
2.2. Analyse de risque	3
2.3. Système documentaire et archivage	3
Partie 3. Personnel	13 Items
3.1. Documents	3
3.2. Formation	4
3.3. Etat de santé et protection	6
Partie 4. Locaux et équipements	15 Items
4.1. Locaux et zones	6
4.2. Matériels et équipements	4
4.3. Entretien, qualifications et surveillance	5
Partie 5. Opérations de préparation et contrôles	39 Items
5.1. Circuit des MPPJ et articles de conditionnement	11
5.2. Etapes de réalisation d'une préparation et traçabilité	21
5.4. Contrôles	7
Partie 6. Activités externalisées	8 Items
6.1. Activités externalisées	4
6.2. Organisation des appels et recours de préparations	2
6.3. Enregistrement des réclamations	2

**Liste des abréviations :**  
 BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication  
 BPP = Bonnes Pratiques de Préparation  
 CMR = Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique  
 DCI = Dénomination Commune Internationale  
 DLU = Date Limite d'Utilisation  
 DUER = Document Unique d'Evaluation des Risques  
 EPC = Equipement de Protection Collective  
 EPI = Equipement de Protection Individuelle  
 MPPJ = Matière Première à Usage Pharmaceutique  
 PPH = Préparateur en Pharmacie Hospitalière  
 SA = Substance Active  
 USP = United States Pharmacopeia  
 ZAC = Zone à Atmosphère Contrôlée

NB1 : Les items en bleu peuvent être évalués en amont de l'audit  
 NB2 : Les références BPP en rose sont spécifiques de la version 2019 (= nouveauté)

PARTIES	THEMES ABORDES	N° ITEMS	QUESTIONS	REPONSES	ELEMENTS DE PREUVE	REPERCIANTS	OBSERVATIONS	REFERENCES ICPP	
1. Etat des lieux	1.1. Activité	1	Réalisez-vous des préparations à l'avance (préparations hospitalières) ?	Oui Non		Sans objet			
		2	Quels types de préparations non stériles préparez-vous ?	Gélules Suspensions buvables Paqueets Pommades Autres:		Sans objet			
		3	[S] Réalisez-vous des préparations stériles ? Si oui, de quel type ? Si oui, quel procédé de préparation des médicaments stériles est mis en place ?	Oui Non Collyris Injectables Autres: Stérilisation terminale Filtration stérilisante Préparation aseptique		Sans objet			
		4	Vous arrive-t-il de réattribuer des préparations magistrales ?	Oui Non		Sans objet			
		5	Quelle(s) classification(s) de ZAC disposez-vous ?	Classe A Classe B Classe C Classe D		Sans objet			
	1.2. Equipements à disposition	1.3. Risques	6	Quels types d'équipements avez-vous à disposition ?	<input type="checkbox"/> Balance de précision pour les préparations non stériles non CMR <input type="checkbox"/> Balance de précision pour les préparations non stériles à risque CMR <input type="checkbox"/> Encartement/lestage pour les préparations non stériles à risque CMR <input type="checkbox"/> Plateau pour les préparations non stériles à risque CMR <input type="checkbox"/> Balance de précision pour les préparations stériles <input type="checkbox"/> Hubs à flux laminaire vertical ou horizontal pour les préparations stériles <input type="checkbox"/> Autres:		Sans objet		
			7	Avez-vous recours à la sous-traitance ? Si oui, pour quelles activités ?	Oui Non Opérations de préparation Contrôle des Transports		Sans objet		
			8	[R] Réalisez-vous des préparations contenant des substances CMR ?	Oui Non		Sans objet		
			9	Quelle(s) catégorie(s) de MPUP utilisez-vous ?	MPUP de catégorie 1 MPUP de catégorie 2 MPUP de catégorie 3		Sans objet		
			10	Réalisez-vous des préparations présentant un risque faible, moyen et/ou élevé ?	Catégorie 1 (risque faible) Catégorie 2 (risque moyen) Catégorie 3 (risque élevé)		Sans objet		



	19	20	21	Chap 4
<p>2.3.Système documentaire et archivage</p>	<p>Le système documentaire contient-il :</p>	<p>Avez-vous des procédures générales concernant :</p>	<p>A propos de l'archivage : Avez-vous une procédure décrivant les conditions d'archivage de chaque document ?</p> <p>L'archivage concerne-t-il :</p> <p>La durée d'archivage minimale des documents est-elle respectée ?</p>	<p>Chap 4 tableau archivage (p.30)</p>
	<p>Des procédures générales Des modes opératoires et instructions Des dossiers de préparation Des cahiers de lot Des cahiers de suivi de chaque équipement Des registres de préparations, MIP/UP et de chantillonotique</p>	<p>La réception des MIP/UP et articles de conditionnement (enregistrement sur le registre) Les contrôles à la réception et quarantaine des MIP/UP et articles de conditionnement L'échantillonnage des MIP/UP et des préparations terminées Les instructions de préparation pour les différents formes pharmaceutiques L'analyse des prescriptions La faisabilité des préparations Les contrôles des produits (MIP/UP, articles de conditionnement et préparations terminées) L'étiquetage des préparations terminées L'utilisation, entretien et maintenance de chaque équipement et matériel Les opérations de qualification des matériels et équipements La formation, l'hygiène et l'habillement du personnel La libération des produits (MIP/UP, articles de conditionnement et préparations terminées) La gestion des anomalies et réclamations Les rappels de préparations Le recueil d'effets indésirables (signallement)</p>	<p>Oui Non</p> <p>Les dossiers de préparation Les cahiers de suivi des équipements et matériels Les enregistrements de contrôles de l'environnement</p> <p>5 ans après la date de péremption du dernier lot produit pour les dossiers de préparation 1 an après la date de péremption du lot concerné pour le dossier de lot 10 ans pour le registre des préparations 5 ans après la date du dernier lot produit pour le cahier de laboratoire Selon le règlement interne pour l'analyse pharmaceutique, le registre des contrôles réalisés à la réception des MIP/UP, les cahiers de suivi des matériels, équipements et installations, et les enregistrements relatifs à l'activité</p>	<p>4.13 à 4.29</p>
	<p>Vérification de la présence des documents</p>	<p>Vérification de la liste des procédures disponibles</p>	<p>Vérification de la présence d'une procédure d'archivage, du type de documents archivés et de la durée d'archivage effective</p>	

	22	Existe-t-il un <b>organigramme</b> à jour présentant les liens hiérarchiques et fonctionnels établi pour l'organisation du secteur pharmacotechnique ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Vérification de la présence d'un organigramme du secteur préparatoire		2.8
	23	Existe-t-il des <b>fiches de poste</b> à jour décrivant les tâches et les responsabilités de chaque membre du personnel intervenant au préparatoire ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiel	Vérification de la présence de fiches de postes		2.9
3.1. Documents	24	A propos de la <b>procédure relative à la formation, l'hygiène et l'habillage du personnel</b> , précisez-elle : - L'interdiction de manger, boire, mâcher ou fumer, ou de stocker de la nourriture, des boissons, du tabac ou des effets personnels dans les zones de préparation ou de stockage - Les modalités de formation du personnel - Les étapes d'habillage et de lavage des mains avant l'entrée dans la ZAC, et le délai des vêtements et équipements requis selon les classes	<input type="checkbox"/> L'interdiction de manger, boire, mâcher ou fumer, ou de stocker de la nourriture, des boissons, du tabac ou des effets personnels dans les zones de préparation ou de stockage <input checked="" type="checkbox"/> [5] Les étapes d'habillage et de lavage des mains avant l'entrée dans la ZAC, et le délai des vêtements et équipements requis selon les classes	Vérification du contenu de procédures relative à la formation, l'hygiène, et l'habillage du personnel		2.13/13/17 4.2 LD1.116
	25	A propos de la <b>formation et qualification du personnel</b> : - Tout personnel appelé à entrer dans les locaux de préparation (pharmaciens, internes, externes, PPH, agents d'entretien, de maintenance, de qualification et de nettoyage) est-il formé (formation initiale et continue) ? - Des outils manutention ? (Que comprend les formations ? Qui organise les formations pour chaque personnel ? Est-elle réévaluée ?) - Tout le personnel amené à réaliser des préparations (pharmaciens, internes, externes, PPH) est-il qualifié ? - De quelle manière ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiel	Vérification de la présence et du contenu des procédures relatives à la formation du personnel (mentionnant la planification des formations et évaluations)		2.7/11/15/17/18
	26	- De quelle manière ? - Les formations et qualifications sont-elles documentées ? - Sont-elles réévaluées au moins une fois par an par des processus d'habilitation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> [5] Test de remplissage/Aspit que <input type="checkbox"/> Test d'uniformité de teneur (gélules de mélatonine) Autre : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre :	Vérification de la présence d'une procédure relative à l'habilitation du personnel		2.1/2.2/5.4 LD1.108/109
3.2. Formation	27	- Les formations et qualifications sont-elles documentées ? - Sont-elles réévaluées au moins une fois par an par des processus d'habilitation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Autre :	Vérification des habilitations de chaque agent et de leurs réévaluations		2.7/3.17 LD1.108/110
	28	[R][S] Une <b>formation complémentaire particulière et une évaluation</b> sont-elles proposées pour le personnel affecté à des tâches spécifiques telles que préparations stériles, manipulation de substances à risque, contrôle et maintenance de l'environnement ? - La formation concerne-t-elle les thèmes suivants :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiel <input type="checkbox"/> Nature des produits manipulés <input type="checkbox"/> Risques encourus <input type="checkbox"/> Dispositifs de protections adaptés <input type="checkbox"/> La conduite à tenir en cas d'incident, l'utilisation du kit de décontamination et de la trousse d'urgence <input type="checkbox"/> Le dispositif de déclaration des accidents d'exposition	Vérification du contenu de formations proposées		2.16 LD2.13/15 et LD1.105/108/109 /110 et tableau 5  LD2.13

3. Personnel

3.3. Etat de santé et protection	29	<p>[R] L'état de santé du personnel est-il pris en compte pour la réalisation des préparations ?</p> <p>- Une surveillance médicale adaptée et régulière est-elle mise en place pour le personnel ?</p> <p>- Cela fait-il l'objet d'une procédure ?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>	Vérification de la procédure relative à l'état de santé du personnel	LD2.16
	30	<p>A propos des procédures relatives à la santé, l'hygiène et l'habillement :</p> <p>- Pour la réalisation de préparations de catégorie 1 (= formes pharmaceutiques, solides ou semi-solides ne faisant pas intervenir de techniques particulières lors de la préparation), les opérateurs portent-ils :</p> <p>- Pour la réalisation de préparations de catégories 2 et 3 (= formes pharmaceutiques nécessitant une technique particulière (gélules ou suppositoires); médicaments stériles et/ou contenant des substances à risque et prep pédiatriques hors voie cutanée), les opérateurs portent-ils :</p>	<p>Une tenue adaptée et propre</p> <p>Une charlotte</p> <p>Des gants</p> <p>Autres :</p> <p><input type="checkbox"/> L'équipement requis pour les préparations de catégorie 1 (= tenue propre et adaptée, charlotte, gants)</p> <p><input type="checkbox"/> Des sur-chaussures</p> <p><input type="checkbox"/> Une sur-blouse</p> <p><input type="checkbox"/> Cache-barbe si nécessaire</p> <p><input type="checkbox"/> [R] Des manchons pour les avant-bras et des gants en cas de manipulation de substances CMR en dehors d'une enceinte éventuelle</p> <p><input type="checkbox"/> [R] Des gants : gants couverts, vêtement protecteur sur-chaussures</p> <p><input type="checkbox"/> En classe C, idem D = masque, gants, vêtement serré aux poignets et col</p> <p><input type="checkbox"/> En classe A ou B : vêtement propre et stérile, masque et gants stériles, cageule, boîtes stérilisées, bas de pantalon et poignets réservés; la fréquence de changement des gants stériles étant définie selon le type d'activité.</p>	<p>Vérification du contenu des procédures</p> <p>Vérification de la présence d'un kit de décontamination (et sa composition) ainsi que d'une trousse d'urgence et de leurs procédures respectives d'utilisation</p>	<p>2.23 / 2.25</p> <p>LD2.35/38/39</p>
	31	<p>- [S] Avant l'entrée dans la ZAC, les opérateurs portent-ils :</p> <p>[R] Des EPI adaptés aux risques encourus (selon la nature de la préparation et des substances utilisées) sont-ils mis à la disposition du personnel en quantité suffisante ?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Partiel <input type="checkbox"/></p>	Vérification de la mise à disposition d'EPI (gants, sur-blouse, sur-chaussures, masques, lunettes de protection)	<p>LD1.115/116/118 et note</p> <p>2.25</p> <p>LD2.35/38/39</p>
	32	<p>[R] Un kit de décontamination et une trousse d'urgence sont-ils à disposition du personnel ?</p> <p>- Une procédure décrivant leur utilisation est-elle jointe ?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p> <p>Partiel <input type="checkbox"/></p> <p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>	Vérification de la présence d'un kit de décontamination (et sa composition) ainsi que d'une trousse d'urgence et de leurs procédures respectives d'utilisation	LD2.18
33	<p>[R] Une procédure de signalement des risques pour la santé et la sécurité est-elle disponible ?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>	Vérification de la présence d'un DUER (rédigé par l'employeur) pouvant être consulté par tout le personnel	LD2 note	
34	<p>[R] Une procédure de signalement et de suivi d'accident du travail auprès de la médecine du travail est-elle disponible ?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/></p> <p>Non <input type="checkbox"/></p>	Vérification de la présence d'une procédure de signalement et suivi d'accidents	LD2.16	



4.2. Matériel et équipements	41	<p><b>A propos du matériel de préparation et de contrôle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le matériel est-il stocké dans un endroit propre, étanche, à l'abri de la poussière ?</li> <li>- Le matériel de mesure, pesée (balances), enregistrement et de contrôle (imprimante de tickets de pesée) est-il vérifié à intervalle régulier et avant chaque utilisation ?</li> <li>- Les vérifications sont-elles tracées et conservées dans un cahier de suivi ?</li> <li>- Existe-t-il un registre permettant d'enregistrer les demandes de préparations et d'assurer le suivi de la réalisation de la préparation et des contrôles ?</li> <li>- En cas de détection de matériel défectueux, existe-t-il des procédures de préparation ou de contrôle ?</li> <li>- Une identification claire est-elle portée sur le matériel pour en interdire l'utilisation ?</li> <li>- [R] Existe-t-il du matériel de préparation réutilisable déposé aux préparations contenant des substances CMR ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non	<p>Vérification de la présence d'un cahier de suivi pour chaque équipement</p> <p>Vérification des conditions de stockage du matériel</p> <p>Vérification de la présence de matériel dédié pour la manipulation de substances CMR</p>	<p>3.3.9</p> <p>3.4.0</p> <p>3.41/42</p> <p>3.4.3</p> <p>LD2.29</p>
		<p><b>[R] Les EPC sont-ils à disposition pour réduire le niveau d'exposition lors de la réalisation des préparations non aérées à risque CMR (bras d'aspiration orientable, enceinte ventilée de type Sorbonne, enceinte ventilée aspirante, enceinte ventilée aspirante avec protection du produit, isolateur) ?</b></p> <p><b>- Le choix des EPC fait-il l'objet d'une analyse de risque en fonction des substances manipulées et du niveau d'exposition ? Plusieurs EPC sont-ils disponibles afin d'éviter les contaminations croisées ?</b></p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Partiel	<p>Vérification de l'installation d'EPC adaptés au type de substances manipulées</p>	<p>LD2.30/34</p> <p>LD2 note</p>
		<p><b>[S] A propos des postes à flux d'air unidirectionnel :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'environnement immédiat est-il de classe B ou C ?</li> <li>- De quel type est-il ?</li> <li>- Les opérations d'entrée et de sortie de matériel vers le flux laminaire font-elles l'objet de procédures validées ?</li> <li>- Une surveillance des paramètres physiques et microbiologiques est-elle effectuée et tracée régulièrement ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Horizontal (E protection de la préparation) <input type="checkbox"/> Vertical (E protection du personnel) <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non	<p>Vérification de la classe du local, de mise à disposition de procédures et instructions d'utilisation, et d'un suivi des paramètres physiques et microbiologiques</p>	<p>LD1.63</p> <p>LD1.62</p> <p>LD1.64</p> <p>LD1.67</p>
		<p><b>[S] A propos des isolateurs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La pièce est-elle au minimum une ZAC de classe D (ou classe C obligatoires si isolateurs en dépression) ?</li> <li>- L'isolateur est-il pourvu de filtres HEPA en amont et en aval du système de ventilation ?</li> <li>- Des essais d'étanchéité de l'isolateur sont-ils effectués régulièrement et tracés ?</li> <li>- Les gants de l'isolateur sont-ils changés à une fréquence définie selon l'activité ?</li> <li>- La mise en place d'une stérilisation de contact fait-elle l'objet d'une analyse de risque et est-elle soumise à un processus de validation (cf. Pharmacopée Européenne 5.1.2 : validation du procédé avec une charge représentative de l'activité) ?</li> <li>- Tout le matériel introduit dans l'isolateur subit-il une stérilisation de contact ?</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non	<p>Vérification de la classe du local</p> <p>Vérification du cahier de suivi (changement des filtres et gants)</p> <p>Vérification des instructions d'utilisation et procédures</p>	<p>LD1.74/82</p> <p>LD1.71</p> <p>LD1.71/72</p> <p>LD1.73</p> <p>LD1.77/78/79</p> <p>LD1.76</p>

4.3. Qualification et entretien	45	<p>Les procédures relatives à l'accès et l'entretien des locaux, l'utilisation, l'entretien et la maintenance de chaque équipement et matériel précisent-elles :</p> <p>Les conditions d'accès aux locaux</p> <p>La fréquence de suivi et d'enregistrement des contrôles de température, pression, et microbiologiques selon les zones</p> <p>Les fréquences et modalités de nettoyage des locaux et zones</p> <p>Les plans d'échantillonnage microbiologique</p> <p>La gestion des déchets en fonction des substances</p> <p>Le détail des instructions d'utilisation des équipements et matériels</p> <p>Les fréquences et modalités de nettoyage/désinfection des équipements et matériels</p> <p>Les fréquences et modalités de qualification des chaque équipement et matériel</p>	<input type="checkbox"/> Les conditions d'accès aux locaux <input type="checkbox"/> La fréquence de suivi et d'enregistrement des contrôles de température, pression, et microbiologiques selon les zones <input type="checkbox"/> Les fréquences et modalités de nettoyage des locaux et zones <input type="checkbox"/> Les plans d'échantillonnage microbiologique <input type="checkbox"/> La gestion des déchets en fonction des substances <input type="checkbox"/> Le détail des instructions d'utilisation des équipements et matériels <input type="checkbox"/> Les fréquences et modalités de nettoyage/désinfection des équipements et matériels <input type="checkbox"/> Les fréquences et modalités de qualification des chaque équipement et matériel	<p>3.13</p> <p>LD1.84/86/96</p> <p>LD1.155/154/ tab10</p>
		<p>-Pour, quels équipements disposez-vous des instructions d'utilisation ?</p> <p>Isolateurs</p> <p>Hotte à flux laminaire</p> <p>Balances</p> <p>Autres :</p>	<input type="checkbox"/> Isolateurs <input type="checkbox"/> Hotte à flux laminaire <input type="checkbox"/> Balances <input type="checkbox"/> Autres :	
		<p>A propos du matériel et des équipements :</p> <p>- Sont-ils entretenus et nettoyés régulièrement ?</p> <p>A quelle fréquence l'entretien et le nettoyage sont-ils réalisés ?</p> <p>- Les qualifications sont-elles réalisées à des échéances régulières définies ?</p> <p>Quels équipements sont concernés par ces qualifications ?</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>3.47</p>
		<p>Les certificats de qualification sont-ils conservés pendant toute la durée de vie de l'équipement ?</p> <p>- Toute intervention sur les équipements (opération de maintenance, entretien ou réparation) est-elle tracée dans le cahier de suivi ?</p> <p>[5] A propos du nettoyage et de la désinfection des ZAC :</p> <p>- Le nettoyage et la désinfection des surfaces sont-ils effectués à la fréquence définie dans la procédure de nettoyage et d'entretien de la ZAC ?</p> <p>- Le nettoyage et la désinfection sont-ils tracés ?</p> <p>- Dans les zones de classe A, le nettoyage et la désinfection des surfaces est-il effectué par le personnel réalisant les opérations de préparation ?</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>3.44</p>
		<p>[5] A propos de qualifications et maintenances dans les ZAC :</p> <p>- Tous les équipements, pièces, zones composant la ZAC sont-ils qualifiés au moins 1 fois par an (et après chaque maintenance) selon les textes, normes et référentiels en vigueur ?</p> <p>- Les essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres sont-ils réalisés au moins 1 fois par an ?</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>3.40</p> <p>4.22</p>
		<p>[5] A propos de la surveillance de l'environnement dans les ZAC :</p> <p>- Des mesures correctives sont-elles réalisées en cas de contamination particulière et croisée ?</p> <p>- Les contrôles physiques et microbiologiques d'air et de contact sont-ils réalisés à la fréquence définie ?</p> <p>- Un plan d'échantillonnage, les méthodes et les fréquences de surveillance sont-ils définis dans une procédure pour l'analyse de l'air et des surfaces ?</p> <p>- Une surveillance microbiologique supplémentaire est-elle prévue en cas de maintenance ou d'intervention technique au sein de la ZAC ?</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>LD1.88/tab2/ tab3</p> <p>LD1.89</p> <p>LD1.90/91</p> <p>LD1.95/94</p> <p>LD1.162</p> <p>LD1.150/151</p> <p>LD1.95</p> <p>LD1.153/154/ tab10</p> <p>LD1.156</p>
		<p>Verifications du contenu des documents</p>	<p>Verifications du contenu des documents</p>	
		<p>Verification du cahier de suivi de chaque équipement : fréquence respectée + élargement</p> <p>Verification de la conservation des certificats de qualification</p>	<p>Verification du cahier de suivi de chaque équipement : fréquence respectée + élargement</p> <p>Verification de la conservation des certificats de qualification</p>	
		<p>Verification du cahier de suivi de la ZAC : fréquences de nettoyage et désinfection respectées + élargements</p> <p>Verification d'un dossier de fiche de fabrication (nettoyage par opérateur réalisant la préparation)</p>	<p>Verification du cahier de suivi de la ZAC : fréquences de nettoyage et désinfection respectées + élargements</p> <p>Verification d'un dossier de fiche de fabrication (nettoyage par opérateur réalisant la préparation)</p>	
		<p>Verification du cahier de suivi de la ZAC : fréquences de qualifications et essais de laminarité respectés + élargements</p>	<p>Verification du cahier de suivi de la ZAC : fréquences de qualifications et essais de laminarité respectés + élargements</p>	
<p>Verification du cahier de suivi de l'environnement : fréquences des contrôles respectés + élargements +/- mesures correctives appliquées</p>	<p>Verification du cahier de suivi de l'environnement : fréquences des contrôles respectés + élargements +/- mesures correctives appliquées</p>			

50	<p>A propos des procédures générales relatives aux MPUP et articles de conditionnement, précisez-elles :</p>	<p>6.30</p>	<p>Les modalités d'enregistrement des MPUP et articles de conditionnement et la tenue du registre La conduite à tenir en cas de réception d'emballages endommagés La conduite à tenir en cas d'incident en cours de préparation, conditionnement, transport, délivrance ou déballage d'un dispositif Les contrôles à effectuer sur la catégorie de MPUP ou le type de préparation en cas de réception Les conditions d'échantillonnage et la tenue du registre Les précautions concernant les étiquettes MPUP (date d'ouverture, date de péremption, et rotation des stocks) [R] Les mesures de protection et d'écrouissage dans le cas de manipulation de produits à risque [R] La conduite à tenir en cas d'incident de manipulation des produits à risque</p>	<p>Vérification du contenu des procédures</p>
51	<p>Les MPUP réceptionnés sont-elles mises en quarantaine physiquement ?</p>	<p>Oui Non</p>	<p>Vérification de l'identification d'une zone dédiée</p>	<p>3.30</p>
52	<p>Avez-vous un registre dédié et tenu à jour pour l'enregistrement des MPUP et articles de conditionnement ?</p>	<p>Oui Non</p>	<p>Vérification de la présence et la tenue correcte du registre</p>	<p>4.43</p>
53	<p>Un contrôle à la réception des MPUP, articles de conditionnement est-il réalisé et tracé ?</p>	<p>Oui Non</p>	<p>Vérification de la traçabilité des contrôles (recevabilité) à la réception de MPUP ou articles de conditionnement</p>	<p>6.3/40</p>
54	<p>A propos de la vérification de la recevabilité à la réception de MPUP de catégories 1 et 3 : Comprend-t-elle au minimum les items suivants ?</p>	<p>La concordance entre la commande et le produit reçu Le minimum d'un système d'invocabilité La vérification de la présence d'un certificat d'analyse du lot et de sa conformité avec les données inscrites sur le certificat d'analyse La présence d'un état de réception figurant sur le conditionnement de la MPUP et le certificat d'analyse La présence d'un état de péremption sur le conditionnement La vérification de la cohérence entre la version du référentiel inscrit sur le certificat d'analyse et celle en vigueur au moment de la réalisation des analyses de contrôle par le fabricant La vérification de la présence du certificat de conformité aux BPF du fournisseur pour les SA</p>	<p>Vérification du document de validation de recevabilité à la réception des MPUP</p>	<p>6.38/46</p>
55	<p>A propos de la vérification de la recevabilité à la réception des articles de conditionnement : Comprend-t-elle au minimum les items suivants ?</p>	<p>La concordance entre la commande et le produit reçu La vérification de l'intégrité de l'emballage et du conditionnement primaire La vérification, le cas échéant de la présence d'un certificat d'analyse de conformité à la Pharmacopée et/ou de spécifications internes (stérilité, certificat de stérilisation, ...) La vérification, le cas échéant, du marquage CE Le cas échéant, la concordance avec le bon à tirer</p>	<p>Vérification du document de validation de la recevabilité à la réception des articles de conditionnement</p>	<p>6.56</p>
56	<p>A la réception de MPUP de catégories 3 (ou MPUP dont au moins une exigence de recevabilité n'est pas respectée), les exigences réglementaires suivantes sont-elles respectées ?</p>	<p>Réalisation d'un contrôle complet Conservation systématique d'un échantillon Non applicable</p>	<p>Vérification du contenu de la procédure relative à la réception des MPUP</p>	<p>6.46 et 6.50</p>
57	<p>Les certificats d'analyse des MPUP sont-ils conservés et archivés ?</p>	<p>Oui Non</p>	<p>Vérification de l'analyse de chaque MPUP</p>	<p>6.31</p>
58	<p>Toutes les MPUP sont-elles étiquetées en fonction de leur statut ("en attente", "accepté", "refusé") ?</p>	<p>Oui Non</p>	<p>Vérification de la conservation et de l'archivage des certificats d'analyse de chaque MPUP</p>	<p>5.8 6.33</p>
59	<p>Avez-vous la liste des substances interdites ou soumises à restriction ?</p>	<p>Oui Non</p>	<p>Vérification de l'identification de la liste des substances interdites ou soumises à restriction</p>	
60	<p>[R] Une liste des substances à risque utilisées au préparatoire est-elle mise à disposition et connue du personnel ? Les substances CMR sont-elles identifiées stockées séparément des autres MPUP ?</p>	<p>Oui Non Oui Non</p>	<p>Vérification de l'identification d'une liste des substances à risque et de l'identification de celles-ci</p>	

61	Avant l'utilisation de la zone de préparation, de conditionnement ou de contrôles, une vérification de la conformité des contrôles de l'environnement est-elle réalisée et tracée ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Vérification de l'enregistrement des contrôles de l'environnement effectués avant l'utilisation d'une zone (ex. fiche de fabrication)	5.38/57
62	Les dispositions générales suivantes de réalisation d'une préparation sont-elles respectées ?	<input type="checkbox"/> Réalisation d'une seule préparation à la fois sur une même zone <input type="checkbox"/> Confier à la même personne la totalité des opérations d'un lot de préparation <input type="checkbox"/> Ne pas interrompre cette personne avant la réalisation complète de la préparation <input type="checkbox"/> Respect de l'ensemble des procédures et instructions établies <input type="checkbox"/> Les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée	Vérification de l'application des dispositions générales pour la réalisation d'une préparation	3.24 5.36
63	<p>A propos des instructions de préparation et de conditionnement :  Les instructions de préparation comportent au moins :</p> <p>Les instructions de conditionnement comportent au moins :</p>	<input type="checkbox"/> Le statut de la préparation (magistrale, hospitalière) <input type="checkbox"/> Les précautions à prendre <input type="checkbox"/> La composition qualitative et quantitative <input type="checkbox"/> Le lieu de réalisation par lot <input type="checkbox"/> Le lieu de stockage <input type="checkbox"/> La liste du matériel et des EPC à utiliser <input type="checkbox"/> La description du procédé de préparation <input type="checkbox"/> La liste des EPI à utiliser <input type="checkbox"/> Le type de conditionnement <input type="checkbox"/> Le lieu de conditionnement <input type="checkbox"/> Le matériel et les équipements à utiliser <input type="checkbox"/> La description du procédé de conditionnement <input type="checkbox"/> La stabilité et les conditions de stockage de la préparation terminée <input type="checkbox"/> Un modèle d'étiquetage	Vérification du contenu des documents	Annexiel partie 2
64	[5] Toutes les préparations stériles sont-elles systématiquement préparées dans une ZAC classée selon le niveau attendu de maîtrise du risque de contamination ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Vérification de la cohérence du lieu de préparation défini sur les instructions de préparation stérile et le lieu de réalisation de préparations stériles	LD1.15/125 (cf tableaux)
65	<p>[5] A propos des techniques de stérilisation :</p> <p>- Dans le cas de stérilisation terminale, les cycles de stérilisation sont-ils enregistrés dans le dossier de lot de la préparation ?</p> <p>- Dans le cas de stérilisation terminale, les opérations sont-elles effectuées dans une zone de classe A ?</p> <p>- La stabilité physique et le débit de filtration du filtre avec la solution à filtrer est-elle vérifiée ?</p> <p>- Dans le cas d'une préparation aseptique en système clos, le matériel utilisé est-il exclusivement stérile à usage unique, avec des MPUP stériles ?</p> <p>- Dans le cas d'une préparation aseptique en système ouvert, est-elle associée à une filtration stérilisante (filtre de 0,22 microns) ?</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> Non applicable	Vérification des instructions de préparation et des dossiers de lot	LD1.4/9/11/13/3/9/25
66	[5] Les MPUP utilisées sont-elles des spécialités pharmaceutiques stériles ? Si non, respectent-elles les spécifications de la pharmacopée (réalisation d'un essai des endotoxines bactériennes) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non applicable	Vérification de l'origine des MPUP pour les préparations stériles	LD1.12/6 et 146 Pharmacopée euro
67	L'identité des MPUP utilisées est-elle vérifiée avant toute utilisation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		5.44
68	Le matériel utilisé pour les mesures de volume ou pesées est-il dédié et adapté ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Vérifications en cours de préparation	
69	Tous les produits et récipients (y compris produits intermédiaires) utilisés sont-ils étiquetés et identifiés à chaque étape de la préparation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		5.16/53
70	[5] Les articles de conditionnement utilisés sont-ils systématiquement stériles et apyrogènes ? Une étape de décontamination est-elle réalisée pour tout matériel utilisé dans la réalisation de préparations stériles ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Vérification de l'origine des articles de conditionnement Vérification des instructions	LD1.125/136
71	Avez-vous une procédure spécifique concernant la réalisation de préparations en urgence ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Vérification de la présence d'une procédure relative aux préparations en urgence	1.22

5. Opération de préparations et contrôles

<p>72</p> <p>Des <b>dossiers de préparation</b> sont-ils disponibles pour chaque groupe de préparation de même DCI et même forme pharmaceutique ?</p> <p>Les dossiers de préparation sont-ils constitués de :</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>La validité technico-réglementaire (détail de la faisabilité + compléter-encu) Les spécifications et instructions de réalisation de la préparation, de son conditionnement et des contrôles requis en cours de préparations Les contrôles à effectuer sur la préparation terminée et les critères de décision de libération de la préparation</p>	<p>Vérification de la présence et composition des dossiers de préparation</p>		<p>Annexe II 4.30 à 35</p>
<p>73</p> <p>Un <b>dossier de lot</b> est-il systématiquement constitué pour chaque lot de préparation réalisée ?</p> <p>Les dossiers de lots contiennent-ils :</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Une partie analyse pharmaceutique et réglementaire de la prescription Une partie préparation et conditionnement Une partie contrôles, date et signature pour les contrôles en cours de prep ou sur la prep terminée, identifications des opérateurs, calculs de rendements Une partie libération pharmaceutique Une partie gestion des anomalies ou retour/réclamation : enregistrement des anomalies concernant chaque étape de la préparation</p>	<p>Vérification de la présence et composition des dossiers de lot</p>	<p>4.13 à 4.42 1.14</p>	
<p>74</p> <p>Une <b>fiche de fabrication</b> est-elle systématiquement remplie pour chaque lot de préparation ?</p> <p>Les mentions réglementaires suivantes sont-elles renseignées sur chaque fiche de fabrication :</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Date de réalisation de la préparation Identification de la pharmacie réalisant la préparation N° Ordonnancier de préparation ou Livre Registré des préparations Dénomination et dosage de la préparation (magistrale, hospitalière, stérile, non stérile) Nombre d'unités réalisées Date de péremption N° de lot de la préparation Forme galénique Type de conditionnement et nombre d'unités à conditionner Conditions de conservation Modèle d'étiquetage Tickets de pesée, double-contrôles et autres enregistrements en cours de préparation (conditionnement, environnement) Identification des opérateurs - Pour chaque MP/UP utilisés : N° lot et date de péremption Quantité utilisée avec la vérification des calculs : masse, volume, concentration</p>	<p>Vérification de la présence et de la conformité des fiches de fabrication</p>	<p>5.51,60 6.6</p>	

5.2. Réalisation des préparations et traçabilité

<p>75</p> <p>Les éléments suivants sont-ils présents sur l'étiquetage des préparations terminées :</p>	<p><input type="checkbox"/> Dénomination de la préparation : DCI + dosage + forme pharmaceutique</p> <p><input type="checkbox"/> Composition qualitative + liste des excipients à effets notables le cas échéant</p> <p><input type="checkbox"/> Composition de la SA par unité de prise pour les formes solides; quantité de SA dans le volume total et concentration en masse par mL pour les formes liquides</p> <p><input type="checkbox"/> N° de lot de la préparation</p> <p><input type="checkbox"/> Date de péremption et DLU après ouverture</p> <p><input type="checkbox"/> N° Ordonnancier de préparation ou Livre-Registre des préparations</p> <p><input type="checkbox"/> Contenu en nombre d'unités pour les formes solides/volume pour les formes liquides</p> <p><input type="checkbox"/> Identification du patient (le cas échéant, la mention du destinataire : "nourrisson", "enfant", "adulte")</p> <p><input type="checkbox"/> Identification de la pharmacie dispensatrice + adresse (le cas échéant identification de la pharmacie ayant réalisé la préparation)</p> <p><input type="checkbox"/> Voie d'administration prévue (si autre voie d'administration que voie orale : mention "ne pas avaler" en gras noir sur fond rouge)</p> <p><input type="checkbox"/> Précautions particulières de conservation</p> <p><input type="checkbox"/> Indications éventuelles aidant le bon usage de la préparation</p>	<p>Verfification des conditions de stockage des préparations terminées en attente de libération et libérées</p> <p>Verfification des zones de stockage</p>	<p>CSP décret n° 2012-1201</p>
<p>76</p> <p>A propos du <b>stockage des préparations terminées</b> :</p> <p>Les préparations terminées en attente de libération sont-elles stockées dans une zone de quarantaine dédiée et étiquetée ?</p> <p>Les préparations terminées libérées non dispensées sont-elles stockées dans des zones adaptées aux conditions de stockage requises ?</p> <p>Toute préparation est-elle enregistrée sur un <b>ordonnancier de préparation (Le Livre-Registre des préparations)</b> ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Verfification des conditions de stockage des préparations terminées en attente de libération et libérées</p> <p>Verfification des zones de stockage</p>	<p>3,30</p>
<p>77</p> <p>Pour chaque préparation, contient-il les informations suivantes (ou faisant référence au dossier de lot ou à d'autres documents) ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Identification du patient</p> <p><input type="checkbox"/> Numéro d'ordre reporté dans le dossier de lot (préparation)</p> <p><input type="checkbox"/> Date de réédition (ou date de délivrance de la prescription)</p> <p><input type="checkbox"/> Prescripteur avec adresse ou nom du service</p> <p><input type="checkbox"/> Dénomination de la préparation et dosage</p> <p><input type="checkbox"/> Composition qualitative et quantitative avec "n° de lot et fournisseur</p> <p><input type="checkbox"/> Nombre d'unités préparées</p>	<p>Verfification de l'ordonnancier de préparation</p>	<p>4,44</p> <p>Art. R.5125-45 du CSP</p>
<p>78</p> <p>Existe-t-il un ordonnancier de dispensation ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Verfification de la tenue d'un ordonnancier de dispensation (ou autre permettant de tracer nominativement toute dispensation de préparation)</p>	<p>Art. R.5132-10 du CSP</p>
<p>79</p> <p>L'acheminement des préparations est-il effectué en tenant compte des conditions de conservation de la préparation définies dans le dossier de préparation ?</p> <p>A propos de la <b>réattribution de préparations terminées</b> :</p> <p>Avez-vous une procédure disponible ?</p> <p>Une évaluation des risques encourus est-elle réalisée (conservation, intégrité) ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p>	<p>Verfification des conditions d'acheminement des préparations</p>	<p>5,62</p>
<p>80</p> <p>Une nouvelle libération est-elle effectuée ?</p> <p>Une notification dans le dossier de lot est-elle rajoutée ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p>	<p>Verfification de la présence du document et de son contenu</p>	<p>5,63/65/70</p>
<p>81</p> <p>Réalisez-vous des préparations de produits non médicamenteux dans les locaux et avec le matériel destiné à la réalisation de préparations ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Verfification du type de préparations réalisées</p>	<p>5,17</p>

					Vérification des DLU : étude ou conformité LPS		6.80 et note
82	Le DLU fixé pour les préparations pharmaceutiques est-elle définie à partir d'études de stabilité et microbiologiques réalisées ? A défaut, est-elle définie à partir des normes USP (soit de 30 jours pour les formes sèches, de 14 jours si la préparation contient de l'eau) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
83	A propos de l'échantillonnage : Est-ce qu'un échantillon est prélevé pour chaque lot ou sous-lot de préparation pharmaceutique terminée destinée à plusieurs patients pendant une durée augmentée de 1 an par rapport à la DLU ?  Tous les échantillons portent-ils les mentions suivantes ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Contenu <input type="checkbox"/> Numéro de lot <input type="checkbox"/> Date d'échantillonnage <input type="checkbox"/> N° d'enregistrement dans l'échantillonnage <input type="checkbox"/> Mentions "échantillon" et "ne pas dispenser"		Vérification de la conservation d'un échantillon pour chaque lot ou sous-lot de préparation hospitalière Vérification de l'échantillonnage : conformité des échantillons, registre jour		4.16 6.64/6.5/6.6
84	Existe-t-il un registre pour la gestion de l'échantillonnage (attribution d'un numéro d'enregistrement et notification de l'entrée et la sortie de chaque échantillon) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			Vérification de l'identification de la personne réalisant les contrôles		6.67 6.18
85	Les contrôles en cours de préparation et sur les préparations terminées sont-ils effectués par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			Vérification des contrôles effectués pour les préparations hospitalières		6.78
86	Dans le cas de préparations réalisées à l'avance (préparations hospitalières), un contrôle de la stabilité physico-chimique et microbiologique est-il réalisé ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			Vérification du contenu des instructions relatives à la réalisation et aux contrôles des préparations stériles		LD1.140
87	[5] Une simulation de procédé à l'aide de milieux de culture est-elle réalisée pour la validation des procédés de préparation aseptique ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			Vérification des contrôles effectués sur les préparations stériles (instructions)		LD1.143/144 + pharmacopée €
88	[5] Un essai de stérilité est-il réalisé sur les échantillons représentatifs du lot de la préparation terminée ? Dans le cas où la taille du lot ne permet pas de prélever des échantillons, la libération évalue-t-elle le risque associé à la stérilité ?  A propos de la libération des préparations terminées : Est-elle effectuée par un pharmacien sénior et identifiée par son nom + signature ? [5] Prend-t-elle en compte les résultats de la surveillance de la ZAC (microbiologiques, pression, température) ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			Vérification de la procédure de libération des préparations		4.24/4.1/42 5.70 6.70/71
	Une décision claire d'acceptation ou de refus est-elle apposée dans le dossier de lot ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
5.4. Contrôles							

	<p><b>89</b></p> <p><b>Encas de sous-traitance</b>, un contrat écrit (convention) signé par le donneur d'ordre et le sous-traitant, fixant les obligations, les exigences, les tâches et les responsabilités de chaque partie est établi ?</p> <p>- Le donneur d'ordre vérifie-t-il que le sous-traitant a la possibilité de mener à bien les activités demandées ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Vérification de la présence du document</p>	7/4/24
	<p><b>90</b></p> <p><b>Encas de sous-traitance des activités de préparation :</b></p> <p>- Est-ce que l'intégralité des opérations de préparation, conditionnement et d'étiquetage est réalisée par le sous-traitant ?</p> <p>- Un contrôle des préparations est-il effectué et tracé à la réception par le donneur d'ordre avant toute dispensation ?</p> <p>- Ce contrôle concerne-t-il :</p> <p><input type="checkbox"/> L'étiquette</p> <p><input type="checkbox"/> La concordance entre la préparation et la préparation en</p> <p><input type="checkbox"/> L'intégrité du conditionnement</p> <p><input type="checkbox"/> Le respect des conditions de conservation au cours du transport</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> L'étiquette</p> <p><input type="checkbox"/> La concordance entre la préparation et la préparation en</p> <p><input type="checkbox"/> L'intégrité du conditionnement</p> <p><input type="checkbox"/> Le respect des conditions de conservation au cours du transport</p>	<p>Vérification du contenu des documents (contrat, procédure et fiche de contrôles à la réception des préparations)</p>	7.12/27/28/29
6.1. Activités externalisées	<p><b>91</b></p> <p><b>Encas de sous-traitance des activités de contrôle :</b></p> <p>- Un certificat d'analyse daté et signé est-il émit par le sous-traitant ?</p> <p>- Comporte-t'il :</p> <p><input type="checkbox"/> Les résultats des contrôles quantitatifs et qualitatifs</p> <p><input type="checkbox"/> Les spécifications, méthodes d'analyse et référentiels utilisés</p> <p><input type="checkbox"/> Une conclusion concernant la conformité du lot</p> <p>Un certificat de libération des lots de préparations daté et signé est-il émit par le sous-traitant et transmis au donneur d'ordre ?</p> <p>La procédure de libération appliquée par le sous-traitant est-elle connue par le donneur d'ordre ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Les résultats des contrôles quantitatifs et qualitatifs</p> <p><input type="checkbox"/> Les spécifications, méthodes d'analyse et référentiels utilisés</p> <p><input type="checkbox"/> Une conclusion concernant la conformité du lot</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Vérifications de la présence des documents (certificat d'analyse, libération), des mentions obligatoires sur le certificat d'analyse (date, signature, conclusion) et confirmation de la possibilité de prendre connaissance des procédures de libération chez le sous-traitant</p>	7.33
6.2. Activités externalisées, rappels et réclamations	<p><b>92</b></p> <p><b>Encas de sous-traitance des activités de transport :</b></p> <p>Le transport des préparations terminées se fait-il dans des conteneurs scellés (ou autre système de fermeture sécurisé) comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire, dans le respect des conditions de conservation ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p><input type="checkbox"/> Non applicable</p>	<p>Vérification des conditions de transport des préparations en cas de sous-traitance</p>	7.38/35/39
6.2 Rappels de préparations et retours	<p><b>93</b></p> <p>A propos de la <b>procédure générale relative aux rappels et retours de préparations</b>, comporte-t-elle :</p> <p><input type="checkbox"/> Description précise des opérations à effectuer</p> <p><input type="checkbox"/> Elaboration d'un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées</p> <p><input type="checkbox"/> Enregistrement dans le dossier de lot</p>	<p><input type="checkbox"/> Description précise des opérations à effectuer</p> <p><input type="checkbox"/> Elaboration d'un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées</p> <p><input type="checkbox"/> Enregistrement dans le dossier de lot</p>	<p>Vérification du contenu du document</p>	4.25/26/27 8.4/8
6.3. Enregistrements des rappels et signalements	<p><b>94</b></p> <p>[R] Existe-t-il des procédures concernant la destruction des produits ou substances non administrés/périimés ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Vérification de la présence de la procédure</p>	LD2.54
6.3. Enregistrements des rappels et signalements	<p><b>95</b></p> <p>A propos des <b>rappels de préparations et des réclamations</b> :</p> <p>Font-ils l'objet d'un rapport détaillé des opérations enregistré dans le dossier de lot de la préparation ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Vérification de la bonne application de la procédure</p>	8.8
6.3. Enregistrements des rappels et signalements	<p><b>96</b></p> <p>Les préparations rappelés ou refusés sont-elles identifiées en tant que telles et stockées à l'écart ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p>	<p>Vérification du stockage et de l'identification des préparations retournées</p>	8.10/11/12

## Annexe 2 : Liste des documents à fournir avant l'entretien

### LISTE DES DOCUMENTS À FOURNIR

Site audité :

N° ITEMS	DOCUMENTS JUSTIFICATIFS NECESSAIRES
15	Compte-rendu d'audit/auto-évaluation
16	Rapport de revue qualité pour les préparations présentant un risque élevé (catégorie 3)
17	Rapport d'analyse de risque d'une préparation
18	Fiches de données de sécurité des MPUP
22	Organigramme du personnel du secteur pharmacotechnie
23	Fiches de poste
25, 26, 28	Contenu des formations du personnel
27	Enregistrement des formations
27	Certificats d'habilitation du personnel réalisant des préparations
33	Copie du DUER
36	Plan du préparatoire
46	Certificats de qualification de chaque équipement
57	Copie d'un certificat d'analyse de lot de MPUP
59	Liste des substances interdites ou soumises à restriction
60	Liste des substances CMR disponibles au préparatoire
89	Copie des contrats de sous-traitance pour chaque activité sous-traitée
91	Certificats d'analyse des contrôles effectués par le sous-traitant
20	Copie de toutes les procédures disponibles
45	Copie de toutes les instructions d'utilisation des différents équipements et matériels disponibles
62	Copie des instructions de préparation et de conditionnement pour chaque type de préparation réalisée
72	Copie d'un dossier de préparation complet
19, 72, 73, 74, 88	Copie d'un dossier de lot complet pour chaque type de préparation réalisée : gélule, injectable, collyre, suspension buvable, préparation pour administration cutanée
19	Copie de la dernière page du cahier de suivi des équipements (pour les appareils faisant l'objet d'un étalonnage/maintenance)
77	Copie/photo de la dernière page du registre des préparations
83	Copie/photo de la dernière page du registre des échantillons
52	Copie/photo de la dernière page du registre des MPUP et articles de conditionnement
53, 54, 55	Copie de la fiche de contrôle des MPUP et articles de conditionnement à la réception
75	Copie/Photo de l'étiquetage d'une préparation terminée pour chaque voie d'administration
78	Copie/Photo de la dernière page de l'ordonnancier de dispensation des préparations

Annexe 3 : Résultats des audits pour chaque préparatoire

N° ITEMS	Résultats Préparatoire A	Résultats Préparatoire B	Résultats Préparatoire C	Résultats Préparatoire D
1	SO	SO	SO	SO
2	SO	SO	SO	SO
3	SO	SO	SO	SO
4	SO	SO	SO	SO
5	SO	SO	SO	SO
6	SO	SO	SO	SO
7	SO	SO	SO	SO
8	SO	SO	SO	SO
9	SO	SO	SO	SO
10	SO	SO	SO	SO
11	C	C	C	C
12	C	C	NC	NC
13	C	C	C	C
14	NC	C	PC	PC
15	C	PC	C	PC
16	NC	NC	NC	NC
17	NC	NA	PC	PC
18	NC	NA	C	C
19	PC	PC	PC	PC
20	PC	PC	PC	PC
21	C	C	C	C
22	C	C	C	C
23	C	C	C	C
24	PC	C	C	PC
25	PC	C	PC	PC
26	C	C	C	C
27	C	C	C	C
28	PC	PC	PC	NC
29	NC	PC	PC	PC
30	C	C	C	C
31	C	C	C	C
32	NC	NC	C	PC
33	NA	NA	NA	NA
34	C	C	C	C
35	C	C	C	C
36	C	C	C	C
37	PC	PC	PC	PC
38	C	C	PC	PC

39	PC	C	PC	PC
40	PC	PC	PC	PC
41	PC	C	PC	PC
42	PC	NA	C	PC
43	C	C	C	NA
44	NA	NA	NA	C
45	PC	PC	PC	PC
46	C	C	C	C
47	C	C	C	C
48	C	C	C	C
49	C	C	PC	C
50	PC	PC	PC	PC
51	PC	C	C	C
52	NC	C	C	C
53	PC	C	C	PC
54	C	C	C	C
55	C	C	C	C
56	NA	NA	NA	NA
57	C	C	C	C
58	NC	C	C	C
59	NC	C	C	C
60	NC	NA	C	NC
61	PC	PC	C	PC
62	C	C	C	C
63	PC	C	C	PC
64	C	C	C	C
65	C	PC	C	C
66	C	C	C	C
67	C	C	C	C
68	C	C	C	C
69	NA	C	NC	PC
70	C	C	C	C
71	NC	C	C	C
72	NC	PC	PC	NC
73	PC	PC	PC	PC
74	PC	C	C	C
75	C	PC	PC	C
76	PC	C	C	C
77	C	C	C	C
78	C	C	C	C
79	C	C	C	C
80	NA	NA	NA	NA

81	C	NC	NC	NC
82	C	C	C	C
83	NA	NA	PC	PC
84	C	C	C	C
85	NA	NA	C	C
86	NA	C	C	PC
87	NA	C	C	C
88	C	C	C	C
89	C	C	C	C
90	C	C	C	C
91	C	C	C	C
92	NA	NA	NA	C
93	NA	PC	NA	NA
94	C	NA	C	C
95	NA	C	PC	C
96	C	C	C	C

## 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.*