

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Pour l'obtention du Doctorat en science médicale.
Spécialité Pharmacie Galénique.

**SECURISATION DE LA PREPARATION DES DOSES DE CYTOTOXIQUES
ADMINISTREES PAR VOIE PARENTERALE, PAR DES SYSTEMES ASSURANCE
QUALITE. (CENTRALISATION DE LA RECONSTITUTION DES
CYTOTOXIQUES).**

Présentée et soutenue publiquement le **19 novembre 2013** par :

Salima DJERMOUNE Née OUAHRANI

Devant le Jury :

Abdelkader HELALI	Professeur en Pharmacologie clinique Directeur général du Centre National de Pharmacovigilance et Matériovigilance et expert OMS	Président du Jury
Rachid DENINE	Professeur en Pharmacie Galénique université d'Alger et Chef de service CHU Beni Messous	Directeur de thèse
Kamel BOUZID	Professeur en Oncologie Médicale université d'Alger et chef de service au CPMC Alger	Examineur
Mohammed OUKKAL	Professeur en Oncologie médicale université d'Alger et Chef de service CHU Beni Messous	Examineur

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse m'a permis, de rencontrer des personnalités différentes, exceptionnelles par leurs qualités humaines et leurs compétences. En recherchant la ligne directrice et les débats d'idées. Je vais tenter de remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue avec ces quelques lignes.

Je remercie mon directeur de thèse de m'avoir apporté sa compétence et son Soutien permanent.

Rachid DENINE, professeur en pharmacie Galénique à la faculté de médecine d'Alger département de pharmacie.

Professeur, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et restée constante tout au long de ces cinq ans, ainsi que pour la haute qualité de votre enseignement qui m'a permis d'acquérir une méthodologie rigoureuse lors de la réalisation de ce travail. De plus, vous n'avez pas hésité à me suivre dans cette expérience originale en Algérie, que représentait l'encadrement d'une thèse en pharmcotechnie hospitalière.

Kamel BOUZID, professeur en oncologie médicale, chef de service au CPMC Alger et président de la société algérienne d'oncologie médicale.

Professeur, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dès notre première rencontre restée constante tout au long de ces cinq ans. Je sais combien vous avez été sensible au sujet que j'avais choisi et combien il était important pour vous qu'il soit traité avec efficacité et profondeur, en ayant en permanence à l'esprit la sécurité du patient comme fil conducteur.

Pascal BONNABRY, professeur en pharmacie hospitalière, chef de service de la pharmacie des hôpitaux universitaire de Genève(HUG).

Professeur, je vous remercie pour la qualité de votre encadrement qui m'a permis de progresser dans un domaine que j'ai découvert comme pharmacien galéniste, la pharmacie hospitalière et sa contribution à la qualité des soins ce qui a été un vrai facteur déclenchant dans l'approche indispensable que je devais avoir dans ce travail de recherche.

Par ailleurs, je tenais à vous exprimez ma gratitude pour votre gentillesse constante et à remercier chaleureusement l'ensemble de l'équipe de la pharmacie des HUG : Dr Farshid

SADEGHIPOUR, Dr Laurence CINGRIA, Dr Lucie BOUCHOUD, Dr Cyril STUCKI, Dr. Fleury-Souverain Sandrine, Mme Febronia GROSSRIEDER et M. Victor HERRERA

J'espère, au-delà de ma thèse, continuer à travailler avec vous tous.

Mohammed OUKKAL, professeur chef de service en oncologie médicale clinique Amine ZIROUT CHU Beni MESSOUS Alger.

Professeur, je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre clinique et d'avoir avec patience et gentillesse débattu de nos nombreuses problématiques professionnelles. Nos réflexions animées ont apporté profondeur à nos interrogations. Je tiens à remercier également chaleureusement tous les membres du personnel de la clinique.

Abdelkader HELALI, professeur en pharmacologie clinique et Directeur General du CNPM.

Professeur, je vous remercie pour votre compétence, votre aide et votre disponibilité

Je remercie également M. BERNARD Henry ingénieur consultant en biomédicale pour sa collaboration à la partie ingénierie de ce travail.

Mohammed AREZKI, président du conseil scientifique du CHU de BLIDA.

Professeur, je vous remercie de n'avoir pas hésité à m'encourager dans cette expérience originale en Algérie, que représentait une thèse en assurance qualité et pharmacotechnie hospitalière et pour toute l'aide que vous m'avez apportée.

Samir JOUCDAR, président du conseil scientifique de la faculté de médecine de Blida(2007-2013).

Professeur, je vous remercie pour toute l'aide et les encouragements que vous m'avez apportés pour aboutir à des résultats dans mon travail de recherche.

Je remercie également M. le Doyen et toute l'équipe pédagogique et administrative de la faculté de médecine de Blida pour leur disponibilité et toute l'aide qu'ils m'ont apportée.

A mes défunts parents.
Je n'ai cessé de penser à vous, tout au long de ce travail

A mes frères : Ahmed, Nacerddine, Azzouz, Norddine
Habib, Salah...

A mes sœurs : Saida, Rachida, Rania, Hayet, Nadjia,
Fadila ...que j'aime tendrement.

A Nadir mon époux,
qui m'a encouragée tout au long de ces années même
pendant les moments difficiles. J'ai trouvé auprès de toi
la patience, l'équilibre et la force nécessaires pour mener
à bien mes recherches.

A mon fils Rami que j'aime tendrement
Je lui souhaite de prendre autant de plaisir
Dans la réalisation des études qu'il entreprendra.

A ma sœur Rachida et son époux Norddine Haddadi pour
leur soutien durant mon stage à l'hôpital Antoine
BECLER à paris

A Mes amis Samira Radj et Toufik Djahnine Pour leur
soutien durant mon stage aux Hôpitaux Universitaire de
Genève.

Sommaire

1- INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE.....	1
1.1 Objectifs.	3
2-TRAVAUX ANTERIEURS.	5
2-1 –Risques liés à la manipulation des cytotoxiques à l’hôpital.	5
2-1-1 Risques encourus par le personnel, un enjeu de santé publique.	5
2-1-2 Sécurité du patient : un autre enjeu majeur de santé publique :	7
2-2 La centralisation de la préparation des médicaments anticancéreux.	9
2-2-1 Comparaison entre système centralisé et décentralisé.	9
2-2-2 Organisation en système centralisé:	10
2.3 Approche processus.....	35
2-4 – Gestion des risques :	36
2-4-1 Risques spécifiques aux activités médicales et de soins:	36
2-4-2 Définitions liées à la maîtrise de risque :	37
2-4-3 Vue d’ensemble du processus.	38
2-4-4 Caractéristiques principales d’une analyse de risque :	39
2.4-5 Principales méthodes de maîtrise de risque :	40
2.5. Systèmes Assurance Qualité de la préparation aseptique des médicaments dangereux.	42
2-5-1 Le traitement du risque de contamination microbienne :	43
2-5-2 Traitement du risque d’Erreur de dose :	44
2-5-3 Traitement du risque d’Erreur d’étiquetage :	47
2-5-4 Traitement du risque d’intoxication (Cytostatiques: Toxicité du produit):	47
3. TRAVAUX PERSONNEL.	48
3.1. Contexte.	48
3.2 Analyse du processus clinique.	49
3.2.1 Définition du cadre du processus analysé.	49
3.2.2 -Définition du produit :	51
3.3 Méthode d’analyse des processus.....	51
3.3.1- Méthode des 5 M.	53
3.3.2 Méthode prospective d’analyse des risques de type AMDEC.	53
3.4 Exigences réglementaires liées à la manipulation des cytotoxiques.	58
3.5 Plan directeur de validation du projet de réalisation d’une UPC.	58
3.5.1. Méthodologie de Qualification/Validation.	58
3.5.2 Elaboration du Plan Directeur de validation.....	70
4. RESULTATS, DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS :.....	77

4.1 Résultats.	77
4.1.1 Résultats de l'analyse du processus clinique par la méthode des 5M.	77
4.1.2. Résultats de l'analyse des risques du processus clinique cytotoxique.	78
4.1 3. Résultats de l'analyse des exigences réglementaires du processus cytotoxique.	88
4.2 Discussions.	94
4.2.1 Discussion de l'analyse du processus clinique par la méthode des 5M.	94
4.2.2. Discussion de l'analyse des risques du processus clinique par la méthode (AMDEC).	96
4.2.3. Discussion de l'analyse des exigences réglementaires du processus clinique.	100
4.3 Recommandations.	103
4.3.1 -Recommandations pour l'optimisation du circuit des anticancéreux à l'hôpital.	103
4.3.2 Recommandations pour le choix d'un système technologique:	112
4.3.3-Recommandations pour le cahier des charges des zones à atmosphères contrôlées :	113
4.3.4 Recommandation pour les systèmes assurance qualité de l'UPC.	115
5- CONCLUSION :	157
6- BIBLIOGRAPHIE	162
RESUME :	177

Liste des figures :

Figure 1: Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité – Logigramme

Figure 2 : Comparaison les risques de contamination microbienne entre un isolateur et les deux types de hottes à flux laminaire (HFLAV, HFLAH).

Figure 3 : Niveau de criticité des modes de défaillance du processus chimiothérapie.

Figure 4 : Variation du niveau des IC en fonction du système d'organisation du processus clinique.

Figure 5: Impact de la centralisation

Figure 6: Impact de l'informatisation

Figure 7: Comparaison des IC moyen en fonction du système d'organisation

Figure 8 : photo d'un isolateur rigide

Figure 9 : photo d'un Poste de sécurité biologique(PSB) type III

Figure 10 : photo d'une hotte à flux d'air vertical(HFLAV).

Figure 11 : Exemple logo de mise en garde pour les cytotoxiques.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Comparaison des systèmes de centralisation des anticancéreux

Tableau 2 : Exemples de solutions mères entamées dont les dates de péremption microbiologique sont prolongées à la pharmacie des HUG

Tableau 3: Tables de cotation AMDEC (Williams. E in Hosp Pharm 1994; 29:331-7)

Tableau 4: Méthodologie de qualification/validation d'un projet pharmaceutique

Tableau 5 : Choix de la classe d'air selon le risque (Normes : BPF et PIC/S)

Tableau 6 : Les différents filtres absolus à haute efficacité pour les particules de l'air

Tableau 7 : Classification selon Maximum de particules /m³

Tableau 8: Limites recommandées de contamination microbiologique en activité

Tableau 9 : Taux de renouvellement de l'air Pression différentielle par classe

Tableau 10 : Grade des filtres HEPA en fonction de la classe d'air

Tableau 11 : Les principaux dysfonctionnements observés par la méthode des 5M dans le processus clinique cytotoxiques

Tableau 12 : Description du processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse et risques auxquels s'exposent les éléments vulnérables du processus

Tableau 13 : Matrice de criticité des modes de défaillances potentiels du processus chimiothérapie anticancéreuse

Tableau 14: Indices de criticité (IC) des modes de défaillance potentiels avant après mesures d'améliorations

Tableau 15 : Pourcentage de réduction des risques en fonction du système d'organisation du processus clinique de prise en charge anticancéreuses

Tableau 16: Ecart type des IC moyens par système d'organisation

Le tableau 17 : Inventaire des principaux textes officiels cadrant le circuit des anticancéreux en France

Tableau 18 : Loi et réglementation du médicament en Suisse

Tableau 19: Les textes officiels en Algérie en rapport avec la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse

Tableau 20 : Estimation du niveau de cadrage de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie

Tableau 21 : Recommandation pour l'optimisation des sous-processus de soutien Formation et Hygiène et sécurité

Tableau 22: Recommandation pour l'optimisation des étapes du processus logistique et clinique cytotoxique

Tableau 23 : Recommandations pour le cahier des charges d'une UPC

Tableau 24 : Matrice du plan directeur de validation de l'UPC

Tableau 25 : Recommandations pour l'élaboration du système de gestion documentaire (la procédure des procédures)

Tableau 26 : Recommandations pour l'organisation générale des Qualification des ZAC.

Tableau 27 : Recommandations pour l'Organisation des essais de Qualifications

Tableau 28 : Recommandations pour la qualification de conception (QC) des ZAC

Tableau 29 Recommandation pour la Qualification d' Installation(QI) des locaux

Tableau 30: Recommandation pour la Qualification Opérationnelle(QO) des ZAC

Tableau 31 Recommandations pour la validation du procédé Aseptique par Media Fill tests

Tableau 32 : Recommandations pour un nettoyage manuel des salles blanches

Tableau 33 Recommandations pour le contrôle des locaux de préparation en asepsie

Tableau 34: Recommandation pour le Flux du matériel et du personnel de l'UPC

Tableau 35 : Recommandations pour le travail sous flux laminaires

Tableau 36 : Recommandations pour la préparation d'une seringue d'anticancéreux

Tableau 37 Recommandations pour la préparation d'une poche d'anticancéreux

Tableau 38 Recommandations préparation d'un infuseur d'anticancéreux

Tableau 39 Recommandations pour la qualification initiale et continue des opérateurs.

Tableau 40 : Recommandations pour le transport des médicaments cytotoxiques

Tableau 41 : Recommandations pour la Conduite à tenir en cas d'incident avec des anticancéreux.

1- Introduction et Problématique.

Le cancer en Algérie est une préoccupation de santé publique. En effet en 2003, l'incidence est estimée à 100/100000. Selon des statistiques, 40 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année en Algérie.

Le traitement des cancers fait appel notamment, à la chirurgie, à la radiothérapie et à la prise en charge médicamenteuse : hormonothérapie, thérapie ciblée et chimiothérapie.

La chimiothérapie anticancéreuse remonte à 1942 avec l'utilisation d'une moutarde azotée pour le traitement d'un patient atteint d'un lymphosarcome, aujourd'hui, il existe une centaine de produits appelés cytotoxiques, cytostatiques, chimiothérapies anticancéreuses ou antinéoplasiques, utilisés dans le traitement du cancer. La reconstitution, la préparation et l'administration des chimiothérapies étaient réalisées dans les services sans protection spécifique jusqu'à la fin des années 70.

Depuis, plusieurs études ont montré que la manipulation des cytotoxiques, notamment injectables, était un processus à haut risque toxique et iatrogénique qui constitue un enjeu de santé publique, d'une part en terme de protection du patient des risques dus à des erreurs médicamenteuses ou aux contaminations croisées et/ou au bio-contaminations liées à toutes préparations de médicaments stériles et d'autre part en terme de protection du personnel des risques inhérents à la manipulation des drogues anticancéreuses à l'hôpital.

En 1976, des études ont montré que les opérations de dissolution, de dilution et de mélange des médicaments destinés à la voie parentérale, effectuées dans les services de soins, sont l'une des principales causes d'erreurs médicamenteuses et des recommandations ont été faites pour réaliser ces opérations au niveau de la pharmacie de l'hôpital.

Aussi en 1979 des données expérimentales d'une exposition professionnelle potentielle des infirmières, ont montré que les drogues utilisées, peuvent avoir des effets nocifs sur le personnel soignant, dus à leur toxicité (irritation de la peau, des yeux, des muqueuses, nausées et des vomissements) comme elles peuvent provoquer des maladies chroniques à cause de leur effet mutagène, tératogène et cancérigène.

Par ailleurs, en 1999 un rapport américain intitulé «To err is human» a estimé, le nombre annuel de décès évitables, liés à l'emploi des médicaments, aux Etats-Unis à plus de 7000. Les coûts des événements indésirables prévisibles sont estimés pour les USA entre 17 et 29 milliards de dollars US et les erreurs en rapport avec les médicaments avec la chirurgie représentent le groupe le plus important d'erreurs, environ 20%.

Actuellement, plusieurs instances internationales officielles (Joint Commission on Accreditation of health Organisation « JCAHO ») et (American Society Of health system pharmacists « ASHP ») ont émis des recommandations pour la sécurisation des procédés de préparation des médicaments injectables utilisés dans les services de soins hospitaliers, notamment les cytotoxiques.

De ce fait, depuis les années 80, la reconstitution des cytotoxiques se fait de plus en plus de façon centralisée dans les pharmacies hospitalières, en Europe, en Amérique du nord et en Australie. Ce re-engineering a montré d'une part, l'amélioration de la qualité des soins et la prise en charge des patients atteints du cancer et d'autre part, s'inscrit dans une démarche qualitative de l'acte pharmaceutique apportant une sécurité accrue dans la préparation des cytotoxiques à l'égard du préparateur, du patient, de l'institution et de l'environnement.

Par ailleurs, en juillet 2008, une importante enquête baptisée *Concord* élaborée par la revue *the Lancet oncology*, sur les taux de survie à 5ans des patients atteints de cancer notamment : du sein, du poumon, du colon, du rectum et de la prostate ; menée par Michel P. Coleman du *London school of hygiene and tropical medicine*, a porté sur 1.9 million de personnes de 31 pays ; a révélé que les taux de survie à 5ans les plus bas, sont retrouvés en Algérie. L'auteur de cette enquête soutient que l'accès universel au système de soins répondant à des normes de qualité favorise des taux de survie élevés au cancer.

La problématique ici mise en évidence nous a conduit à étudier la vulnérabilité du système concernant la sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement de santé publique. Afin de contribuer à l'amélioration de la qualité et à la sécurisation de l'ensemble du circuit des chimiothérapies à l'hôpital et en particulier du processus de leur préparation.

Pour se faire nous avons utilisé l'approche processus et plus exactement la méthode d'analyse par la règle des 5 M au processus suivi au service d'oncologie médicale de Blida et l'analyse des risques de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leurs Criticité) dans un service d'oncologie médicale à Alger. Comme nous avons estimé le niveau de sécurisation réglementaire, en Algérie, du processus clinique cytotoxique par comparaison aux contextes réglementaires en France et en Suisse.

Enfin, nous avons élaboré des recommandations en nous référons notamment aux référentiels pharmaceutiques (BPF, PIC/S, BPP etc..) et les référentiels systèmes (normes ISO) pour :

- L'élaboration du cahier des charges pour la centralisation de la préparation des doses de cytotoxiques injectables sous responsabilité pharmaceutique ;

- Le choix du type d'équipement sous flux d'air laminaire pour le transfert des solutions de cytotoxiques au cours des opérations de reconstitution et de dilution ;
- L'élaboration des principaux systèmes assurance qualité permettant de sécuriser l'activité de préparation centralisée des cytotoxiques injectables.

1.1 Objectifs.

Par ce travail, nous voudrions concourir activement à la prévention des risques et promouvoir une démarche qualité auprès des professionnels concernés. Notre objectif est de cerner les systèmes assurance qualité permettant le re-ingénering du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en milieu hospitalier en appliquant les méthodes d'analyse de risque, les référentiels pharmaceutiques (BPF, PIC/S, BPP etc..) et les référentiels systèmes (normes ISO).

L'organisation centralisée de la préparation des doses individuelles de cytotoxiques sous la responsabilité de la pharmacie de l'hôpital est considérée comme offrant une meilleure maîtrise des risques pour le malade, l'infirmier et l'institution.

Une unité centralisée pour la préparation des cytotoxiques, en zone à atmosphère contrôlée, a pour missions essentielles :

1. De préparer les doses individuelles, (dilution, reconstitution) des cytotoxiques sous forme de poches, de seringues, d'infuseurs etc...., prêts à l'emploi pour l'administration parentérale ;
2. De planifier les préparations en fonction de la stabilité des produits ;
3. De contrôler et valider l'ordonnance conformément au protocole de référence;
4. De préparer selon des fiches de préparation standardisées ;
5. D'effectuer un double contrôle sur les produits et les calculs ;
6. D'identifier clairement la préparation (étiquetage) ;
7. D'assurer la traçabilité des produits ;
8. De permettre une collaboration multidisciplinaire.

Pour atteindre cet objectif nous nous sommes fixé comme objectifs spécifiques, d'analyser le processus clinique de prise en charge médicamenteuse dans des services spécialisés en oncologie médicale. D'estimer le niveau du cadrage réglementaire de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie par rapport aux textes officiels Français

et Suisse. Et enfin de faire des recommandations pour les systèmes assurance qualité permettant la préparation en asepsie des doses individuelles de cytotoxiques injectables en milieu hospitalier.

2-Travaux antérieurs.

2-1 –Risques liés à la manipulation des cytotoxiques à l'hôpital.

2-1-1 Risques encourus par le personnel, un enjeu de santé publique.

Les médicaments anticancéreux sont susceptibles de présenter des risques potentiels pour les personnes appelées à les manipuler sans précautions particulières. Le contact avec des médicaments anticancéreux peut être à l'origine de problèmes de nature différente grave et/ou irréversible. (KINOO, 1995) ;(VIGNERON,1996). Les voies d'exposition sont respiratoires (aérosols), cutanée (piqûres, éclaboussures), oculaire (projection); la voie digestive (ingestion) étant exceptionnelle. Lors de la manipulation d'ampoules, le risque de formation d'un aérosol est grand. L'absorption d'une partie des produits par l'intermédiaire d'une production d'aérosols et/ou passage transcutané est possible. Il y a une relation étroite entre les mauvaises conditions de manipulation, les fortes expositions et les résultats observés. De ce fait, Il est indispensable de préconiser la mise en œuvre de précautions élémentaires lors de chaque étape de manipulation et d'administration des médicaments anticancéreux. L'importance du risque ne doit être ni mésestimée, ni surévaluée. Une synthèse a été réalisée par (MARZIN, 2000).En résumé, les toxicités sont de type :

- immédiat (jours, semaines); ces manifestations aiguës sont essentiellement représentées par les risques cutanéomuqueux,
- retardé (mois, années) ; les effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes sont potentiels. Cependant, cette toxicité retardée est extrêmement difficile à évaluer, aucune démonstration n'ayant été concluante.

Dans leur revue de la littérature, (BAKER, 1996) ont colligé deux groupes de techniques de mise en évidence de l'exposition professionnelle :

- les méthodes biologiques (marqueurs) : mutagénicité des urines, cytogénétique (échange des chromatides sœurs, aberrations chromosomiques, formation de micronoyaux). Ces méthodes ont un échantillonnage faible, sont souvent qualitatives, aspécifiques, sujettes à une interprétation interindividuelle et peu sensibles,
- Les méthodes analytiques, plus précises : dosages urinaires des médicaments ou de leurs Métabolites (SESSINK, 1994).

L'écueil majeur est qu'aucune de ces méthodes biologiques et analytiques décrites n'est suffisamment fiable ou reproductible pour un suivi en routine des manipulateurs. (BAKER et

col, 1996) concluent qu'elles doivent être abandonnées. L'effort doit porter sur l'amélioration constante et stricte des pratiques de travail, afin de réduire au maximum l'exposition aux anticancéreux, difficile à estimer et impossible à quantifier (CONNOR, 1999).

Le niveau d'exposition :

Les précautions à prendre lors de la manipulation des médicaments anticancéreux diffèrent. Suivant l'importance et la nature du contact, il est possible de classer les niveaux d'exposition en :

- niveau I : préparation et administration occasionnelles,
- niveau II : préparation et administration en quantité modérée,
- niveau III : préparation et administration de façon intensive.

Historiquement, pour les infirmières manipulant des anticancéreux un index a été conçu pour évaluer le niveau d'exposition : c'est l'Indice de Contact Cytotoxique (ICC), décrit par STOLAR(1983). Il n'a aucun caractère réglementaire.

Un indice corrigé a ensuite été proposé, l'ICCc, qui n'a pas non plus de caractère réglementaire :

$$\text{ICCc} = (\text{P} + \text{A}/4) / 100$$

P : nombre de préparations rapporté à une période donnée

A : nombre d'administrations pendant cette même période.

KINOO(1995) estime qu'il semble souhaitable de tenir également compte :

- du degré de toxicité des médicaments anticancéreux et d'affecter un coefficient 2, aux préparations, réputées cancérigènes pour l'Homme,
- du type de présentation des spécialités pharmaceutiques : une préparation sous forme d'ampoule pourrait être affectée du coefficient 2,
- du mode d'administration du médicament : une injection intratubulaire entraîne plus de risque qu'une perfusion dont la tubulure a été purgée avec un liquide de perfusion exempt d'anticancéreux. L'administration intratubulaire pourrait être affectée d'un coefficient 2.

Trois niveaux sont détaillés :

- niveau I : $\text{ICC} < 0,5$

Il est indispensable de mettre en œuvre les mesures minimales de précaution.

- niveau II: $0,5 \leq \text{ICC} < 1,5$

Une préparation centralisée est souhaitable. A défaut, elle doit être faite sous hotte à flux d'air laminaire ou dans un isolateur. Un indice individuel moyen mensuel ne devrait pas dépasser 0,5 sans que soit envisagée une réorganisation du travail.

- niveau III : ICC > 1,5

Il faut créer une unité centralisée de préparation présentant un équipement, des locaux et des procédures d'assurance de qualité garantissant une protection optimale du personnel en pharmacie hospitalière.

Une valeur basse d'ICC ne doit pas cependant dispenser de concevoir une installation sécurisée. Au moment où ont été créées les premières préparations centralisées, la protection du personnel était recherchée en priorité ; aujourd'hui, un objectif de qualité est aussi recherché. (BOULEY,2002)

2-1-2 Sécurité du patient : un autre enjeu majeur de santé publique :

La mise en place d'une démarche de qualité liée à la préparation des médicaments anticancéreux à l'hôpital doit également garantir une sécurité maximale au patient. Les risques portent à la fois sur les différentes étapes de la fabrication du médicament anticancéreux et sur le circuit de cette préparation à l'hôpital. Ces risques sont d'autant plus graves que ces médicaments présentent une faible marge thérapeutique et que les patients sont plus souvent immunodéprimés. Les objectifs prioritaires pour le patient sont à la fois l'amélioration de la qualité de la préparation injectable avec diminution des risques de contamination microbienne et /ou particulaire et/ou de pyrogènes et une sécurisation du circuit des anticancéreux, de la prescription à l'administration.(BOULEY,2002)

A- Risque d'erreur médicamenteuse.

Plusieurs études font état des risques iatrogènes liés à la préparation des médicaments anticancéreux à l'hôpital. Une étude française a enregistré 115 prescriptions comportant une ou plusieurs erreurs sur un total de 5000 ordonnances (AUGRY, 1998). Elle a mis en évidence l'utilité d'une validation pharmaceutique de l'ordonnance afin d'optimiser la prescription et d'éviter l'administration d'un mauvais médicament ou d'une dose erronée. En utilisant la classification de LESAR et coll. (1990), Cet auteur a décrit :

- 9,7 % d'erreurs graves ou potentiellement fatales,
- 22,1 % potentiellement sérieuses,
- 22 % notables,
- 46,2 % avec des conséquences limitées pour le malade.

Par ailleurs, une étude américaine met en évidence un taux global de non-conformité de 9% dont 2% d'erreurs graves (conséquences cliniques potentielles).Ces dernières concernent la dose du médicament (69% et 37% des anomalies avec des seuils respectifs de 5 à 10% de la dose) (FLYNN, 1997). Le calcul de la dose et la préparation de la dose adéquate sont des

étapes cruciales. Une étude espagnole, portant sur 4734 préparations de cytotoxiques montre un taux global d'erreurs de 1,99% dont 47% concernent l'étiquetage (ESCOMS, 1996).

B- Causes d'erreur médicamenteuses :

Dans sa revue de la littérature, SCHMITT (1999), a relevé plusieurs causes d'erreurs de médication. Ce sont :

- les causes d'erreurs communes aux différents acteurs :

- Erreurs de calcul de la posologie et des doses (ex. : erreurs de virgule) ;
- Modalités de communication des prescriptions (ex. : retranscriptions) ;
- Méconnaissance du malade et de ses allergies ;
- Connaissance insuffisante du médicament ;
- Charges de travail ;
- Ergonomie de l'environnement de travail.

-les causes d'erreurs liées à la pratique médicale :

- Relatives aux circonstances de la prescription (ex. : prescriptions verbales, complexité de la prescription, prescripteurs multiples) ;
- Concernant la rédaction de l'ordonnance ;
- Concernant le médicament (ex. : abréviations) ;
- Concernant la décision thérapeutique.

- les causes d'erreurs liées à la pratique pharmaceutique :

- Relatives à l'organisation du circuit du médicament ;
- Concernant la relation avec les prescripteurs ;
- Concernant la sélection et la délivrance du médicament ;
- Concernant la préparation du médicament.

- les causes d'erreurs liées à la pratique infirmière :

- Confusion entre malades ;
- Confusion entre médicaments ;
- Préparation des médicaments ;
- Erreurs de voie d'administration ;
- Erreurs de modalités d'administration ;

- les causes d'erreurs dues à l'industrie pharmaceutique :

- Désignation des spécialités ;
- Etiquetage des spécialités ;

- Conditionnement des spécialités ;
- Confusions entraînées par les codes de couleurs.

FLYNN et coll. (1997) ont étudié la fiabilité des préparations de solutions I.V dans cinq hôpitaux américains. Les erreurs ont été classées en huit groupes :

1. Médicament non autorisé ;
2. Dose erronée ;
3. Volume inexact de diluant ;
4. Nature inexacte du diluant ;
5. Omission, mauvaise forme de délivrance ;
6. Mauvaise procédure de reconstitution.
7. Mauvaise technique de reconstitution.
8. Un taux de 9 % a été constaté sur 1679 doses.

2-2 La centralisation de la préparation des médicaments anticancéreux.

2-2-1 Comparaison entre système centralisé et décentralisé.

Le système de préparation décentralisée des médicaments anticancéreux, qui s'effectue dans les unités de soins sans contrôle de la pharmacie pose les problèmes suivants (DAVIS, 1993) :

- Protection du personnel,
- Protection du produit,
- Quantités importantes de déchets,
- Nombre élevé de lieux de stockage,
- Absence d'archivage du processus de fabrication,
- Pas de traçabilité de rappel ni d'ordonnancier,
- Potentialité de préparation par un personnel non entraîné,
- Rotation importante du personnel induisant un accroissement des besoins en formation,
- Diminution du temps passé pour les soins au malade,
- Assurance de stérilité et de stabilité réduite,
- Activité pharmaceutique réalisée par un personnel n'appartenant pas à la Pharmacie,
- Responsabilité de management et niveaux de contrôle mal définis.

De ce fait, les recommandations internationales incitent les établissements d'hospitalisation publics et privés notamment les sites de référence comme pour les sites

orientés vers la cancérologie que la Pharmacie assure la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux.

Cette organisation offre de nombreux avantages :

La protection des opérateurs durant la préparation, des infirmières pendant l'administration du malade,

La dispensation de qualité d'un médicament prêt à l'emploi,

Le respect de l'environnement (réduction du volume des déchets et de leur nombre de lieux de stockage),

Le maintien de la qualité pharmaceutique (analytique et microbiologique),

Une réduction des coûts, CABELGUENNE et coll. (1999) ont montré, en utilisant 158 critères différents que, d'un point de vue quantitatif, le coût des médicaments stockés dans les dotations de Service était diminué de 80 %. Et d'un point de vue qualitatif, l'intervention pharmaceutique augmentait, de manière statistiquement significative, à la fois la qualité des soins et la protection des manipulateurs.

2-2-2 Organisation en système centralisé :

L'organisation en système centralisé de la préparation des cytotoxiques est conditionnée notamment, par un cahier des charges extrêmement précis, une localisation géographique optimale et un aménagement de la salle de préparation conforme aux normes BPF, PIC/S. L'informatisation du processus clinique est le moyen le plus efficace pour sa sécurisation.

A- Cahier des charges de l'unité de préparation centralisée :

Le cahier des charges établi par l'équipe utilisatrice doit préciser l'équipement choisi, les performances attendues pour atteindre le triple objectif du projet :

- protection du personnel,
- qualité de la préparation injectable,
- protection de l'environnement.

Pour ce faire, outre le cahier des charges précisant toutes les données liées à l'équipement, il faut prendre en compte : les conditions d'implantation de l'équipement, les conditions de protection du personnel qui réceptionne les spécialités anticancéreuses, les conditions de protection du personnel qui assure le transfert des produits finis jusqu'aux patients et l'élimination des déchets. Dès qu'il est décidé de réaliser une telle unité, il faut créer la trilogie nécessaire pour réceptionner, contrôler et préparer.

Différents acteurs sont sollicités :

- les services techniques de l'hôpital, pour la réalisation, modification de la salle, peinture, gaines d'évacuation de l'éventuel agent stérilisant, implantations de lavabo, bacs de nettoyage, arrivées d'air comprimé propre et sec, prises électriques, passages de câbles informatiques, luminaires (puissance et compatibilité avec la zone d'implantation), qualité des matériaux et implantation du matériel en vue d'obtenir un niveau sonore acceptable compte tenu du fonctionnement des équipements, etc...

- l'ingénieur biomédical, pour les aspects techniques des équipements : qualification des systèmes de ventilation, certificats de conformité pour les filtres, fiches techniques, schémas de câblages électriques, garantie, service après vente etc...

- l'équipe pharmaceutique, pour l'expression de ses besoins en fonction de la conception du travail à réaliser, des contrôles qualité : microbiologie, particules..., de la formation du personnel, de la stérilisation, des performances attendues de préparation, etc...

C'est cette équipe pluridisciplinaire qui rédige le cahier des charges, donne au fournisseur tous les renseignements qui lui seront nécessaires et précise l'ensemble des contrôles qui devront être faits. (SAINT-MARTIN, 2006)

B- Localisation géographique :

L'implantation géographique de la pièce destinée à la préparation des médicaments anticancéreux devra prendre en compte plusieurs éléments :

- Proximité de l'approvisionnement des matières premières : dispositifs médicaux (poches, flacons, matériel stérile), médicaments,
 - Facilité de transfert vers les services de soins venant chercher les préparations prêtes à l'emploi,
 - Proximité des services prescripteurs,
 - Facilité d'accès pour le personnel d'entretien des surfaces,
 - Facilité d'accès à la pièce pour les visites d'entretien du matériel (HFLV, isolateur).
- (ARNAUD, 2006)

C- Informatisation du circuit des médicaments anticancéreux :

L'utilisation de logiciels en vue de prescrire puis d'aider à la dispensation et à la préparation des anticancéreux s'impose depuis quelque années en vue d'accroître la sécurité de ces trois phases essentielles. Les caractéristiques qui permettraient, à l'aide d'un logiciel, d'optimiser ces trois fonctions sont

1-Prescription :

Elle comprend deux étapes :

- La prescription initiale de l'ensemble du traitement médicamenteux à préparer ou à dispenser par la pharmacie et les conditions d'administration,

- La validation, cure par cure ou jour par jour, du traitement en cours.

Un logiciel de prescription adapté aux chimiothérapies anticancéreuses devrait répondre à la double qualité de s'adapter aux subtilités de l'art du thérapeute tout en respectant les règles exigées par une bonne sécurité thérapeutique, importante compte tenu du coefficient thérapeutique si étroit de ces médicaments. La fonction de prescription ne doit pas s'en tenir aux seuls médicaments de chimiothérapie, mais contenir les médicaments dits de « support » ou de « soutien », ainsi que les conditions ou recommandations à prendre en compte par l'infirmière lors de l'administration. Dans tous les cas, le médecin devra saisir l'identité du patient, indiquer sa taille à la première prescription et qui pourra être considérée comme un élément invariable ainsi que son poids qui sera, lui, susceptible d'être modifié au fur et à mesure des traitements. Le code « lésion » est également à saisir lors de la première prescription. Deux modes de prescription devraient être possibles : la prescription par protocole et la prescription « libre ».

La prescription par protocole, choisi dans un « thésaurus informatique » validé par médecin et pharmacien, avec les éléments de la littérature à l'appui. Il reprend les médicaments du protocole, leur posologie, leurs modes de dilution, l'ordre et la durée d'administration.

2- Validation :

Quel que soit le mode de prescription, un protocole s'inscrit dans la durée. Certains se déroulent sur une durée courte, mais avec une périodicité s'étalant sur plusieurs semaines ou mois d'autres vont se dérouler sur plusieurs jours consécutifs, voire semaines. Les prescriptions devront pouvoir être validées pour une journée ou pour plusieurs. Un « feu vert » ou « OK chimio » du prescripteur s'avère nécessaire avant préparation et, surtout, administration.

3- Dispensation :

Un protocole, une fois rédigé et enregistré, entraîne une dispensation « automatique ». Une exception : le dépassement des doses cumulées. Ceci survient dans le cas de traitements antérieurs comportant un ou plusieurs médicaments du nouveau protocole, soit dans la reprise d'un traitement efficace après une interruption de quelques mois. Il est souhaitable que le logiciel « bloque » une prescription lorsqu'une dose cumulée est dépassée et que le déblocage

se fasse en accord avec le pharmacien, gardant la trace de son intervention et ses raisons. Le logiciel de dispensation devrait permettre d'accéder à un historique des traitements des patients.

4. Préparation :

L'organisation de la préparation est très variable avec une organisation qui peut différer selon qu'il s'agisse d'une préparation dans un hôpital peu spécialisé jusqu'à une unité centralisée en préparant plusieurs centaines. Le logiciel édite la prescription et une fiche de fabrication.

Sur la prescription figurent :

- L'identité du prescripteur.
- La date de prescription.
- Le nom du protocole.
- L'identification en clair du patient (nom, prénom, sexe, date de naissance, n° d'identification permanent)
- L'unité fonctionnelle.
- Le jour d'administration.
- Les spécificités de la posologie (par m², kg, dose fixe).
- Le dispositif et la voie d'administration.
- La taille, poids et surface corporelle du patient.
- Les éléments cliniques ou biologiques, déterminés par le protocole ou dépendant du médicament, certifiés avoir été pris en compte lors de la prescription.
- La dose prescrite.

Un logiciel permet aussi :

- La rédaction de la feuille de préparation avec le calcul des volumes à mettre en jeux.
- La rédaction de la feuille d'administration.
- La rédaction de l'étiquette.
- La tenue de la comptabilité matière.
- La tenue de l'ordonnancier.
- Le calcul de la dose à préparer.

5. Rédaction de la feuille de préparation :

Elle va reprendre, pour un patient :

- Le nom, prénom, sexe et date de naissance du patient.
- L'unité fonctionnelle où il est hospitalisé.

- Le nom du médicament et son dosage.
- Le solvant de la reconstitution, et son volume pour les poudres et lyophilisat.
- Le nombre de flacons nécessaires et le volume de solvant.
- La dose à préparer et le volume à prélever.
- La nature et le volume de la solution de dilution.
- Les conditions de conservation.
- Le n° de lot et sa date de péremption.
- Eventuellement le n° d'ordonnancier et le nom du préparateur concerné.

Une même feuille pourra contenir les différents médicaments du protocole. Le calcul des volumes à mettre en jeux, est déduit de la dose à préparer et de la concentration du médicament reconstitué. Certains travaillent en mg, d'autres en ml ce qui paraît plus aisé.

6. Rédaction de la feuille d'administration :

Elle reprendra les éléments contenus dans le protocole en ce qui concerne le mode et la durée d'administration ainsi que les éléments inclus dans le protocole ou réservés au patient.

7. Rédaction de l'étiquette :

L'étiquette de la préparation, éditée par le logiciel, comprendra le n° de préparation, l'identité du patient, l'unité fonctionnelle, le nom du médicament, la dose préparée, la date, la température de stockage, la péremption, etc. Il peut s'avérer utile que l'étiquette comporte un code à barre pour améliorer la traçabilité de la préparation lors de l'administration et de son élimination en tant que déchet. Certains modes d'organisation d'unité de reconstitution utilisent l'étiquette comme moyen de communication entre le logiciel et les préparateurs. Dans ce cas, l'étiquette comportera, en plus, le volume du médicament reconstitué à prélever et la nature du contenant (seringue d'eau p.p.i de 60 ml, poche de solution de glucose à 5 % de 100 ml, etc.).

8. Tenue de la comptabilité matière :

Une fonction doit être à même de saisir, à une date donnée, la quantité de produit, son dosage, Son n° de lot et sa péremption. Une base de stock est ainsi créée. Elle va être diminuée du nombre de flacons reconstitués et utilisés. A chaque moment de la journée, il faut être à même de pouvoir faire une comparaison entre l'état de stocks et l'inventaire réel. Un logiciel performant doit être capable de gérer deux n° de lot différents si nécessaire.

9. Tenue de l'ordonnancier

Il reprend les données de la fiche de fabrication : identité patient, nom du produit etc. Il y sera enregistré le n°de lot du médicament, la péremption de la préparation, l'identité du préparateur. Ceci pourra être complété par les résultats de la dose pesée ou mesurée.

10. Administration :

Le logiciel permettra l'édition d'un plan d'administration infirmier ou feuille d'administration qui est éditée, soit à partir de la pharmacie et expédiée avec les préparations, soit à partir du service de soins. Ce document reprendra les éléments contenus dans le protocole en ce qui concerne le mode d'administration des chimiothérapies et traitements adjuvants (ordre de l'administration, durée, hydratation ainsi que les éléments inclus dans le protocole ou réservés au patient (surveillance de la cure).

Une fonction, accessible à partir du service de soins, permettra d'identifier l'infirmier et de rendre compte de l'administration. Ceci sera très utile quand la totalité du médicament n'a pu être administré pour des raisons diverses et mettre ainsi à jour la dose cumulée du médicament réellement reçue par le malade. Une zone « libre » pourra renfermer un commentaire sur les incidents observés. Pour une traçabilité optimale, le code à barre de l'étiquette de la préparation sera utile, surtout si l'infirmière et le patient sont également identifiables par un code à barre.

Tous les éléments décrits seront appréciés au regard de :

- La simplicité de création d'un dossier du patient et la saisie des prescriptions.
- La possibilité de dupliquer une prescription antérieure.
- Le temps nécessaire pour créer un dossier patient, pour établir une prescription.
- Le mode de classification du thésaurus des protocoles.
- Le mode de validation de la cure.
- Et les sécurités quant à l'accès au logiciel. (BRUNELLE, 2006):

D- Technologies :

Plusieurs niveaux d'équipement correspondent aux pratiques qui se rencontrent.

1-Zone à atmosphère contrôlée :

Elle doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Isolée, calme, climatisée et ventilée, à empoussièremement maîtrisé et contrôlé en conformité avec BPF et les normes ISO ;
- Fenêtres pouvant être fermées de façon étanche pendant la préparation ;
- A l'abri des courants d'air ;
- Facile à entretenir, nettoyée et désinfectée selon les protocoles validés ;
- Posséder une surface de préparation lisse, non absorbante et lavable ;
- Pourvue d'un réfrigérateur et de rangements adaptés au stockage des médicaments ;
- Contenir le matériel et les produits nécessaires à la préparation et à la sécurité du personnel ;
- Interdiction de fumer, boire ou manger ; pas d'application de cosmétiques ;
- Accès de la pièce à l'aide d'un sas, particulièrement pendant la phase de reconstitution, réservé aux seuls manipulateurs ;
- Application extérieure d'un logo spécifique pour identifier et réglementer l'accès ;

2. Zone équipée de hotte(s) à flux d'air laminaire :

Les hottes à flux d'air laminaire, ou postes de sécurité microbiologique (PSM), sont des enceintes à atmosphère contrôlée permettant de réaliser trois objectifs :

- Protection de toute contamination bactérienne des médicaments à préparer,
- Protection du manipulateur vis-à-vis de molécules potentiellement toxiques,
- Protection de l'environnement.

Pour la manipulation des anticancéreux, on utilise des hottes à flux d'air laminaire vertical (HFLV), préférentiellement de type II B, ou de type III avec extraction extérieure et permettant de créer une dépression devant l'opérateur, évitant ainsi tout risque de contamination. Les filtres à très haute efficacité (HEPA) arrêtent plus de 99,97 % des particules d'au moins 0,3 µm. L'air est puisé de façon laminaire, c'est-à-dire qu'il se déplace à une vitesse uniforme (0,3-0,6 m/s). Les procédures de manipulation, de nettoyage doivent être rigoureuses et respectées, d'où la nécessité de formation des opérateurs. Il faut une tenue vestimentaire appropriée et un comportement gestuel adapté.

3- Zone équipée d'isolateur :

Un isolateur est une barrière physique étanche dont l'intérêt principal est d'isoler de façon rigoureuse un milieu par rapport à un autre. L'isolateur présente deux caractéristiques essentielles :

- Le confinement (étanchéité), classe 2/3 selon la norme ISO 10648-2 (3) et le maintien permanent du confinement par l'utilisation de systèmes de transfert étanche soit pour introduire des produits dans les enceintes soit pour sortir les préparations et les déchets.

- La stérilité : les isolateurs sont stérilisés par vaporisation d'un gaz stérilisant.

L'isolateur est un moyen de créer un environnement à atmosphère contrôlée :

- Pour la protection du personnel dans le cas de la manipulation d'un produit toxique ;
- Pour la protection du produit ;
- pour éviter une contamination, avec un niveau de fiabilité supérieur aux possibilités conventionnelles.

Les isolateurs sont dotés de moyens qui permettent des manipulations et des transferts sans rupture de la continuité du principe d'isolement. L'isolateur fait partie des enceintes à empoussièrisme contrôlé (zone de confinement) et doit répondre aux normes de la classe A des BPF (ISO 5).

Les fonctions de l'isolateur reposent sur deux principes essentiels : le confinement (enceinte étanche) et le transfert (par l'intermédiaire de doubles portes avec le maintien de l'état stérile). Il est constitué principalement d'une ou de plusieurs enceintes (principale et satellites) et de plusieurs systèmes de transfert avec l'extérieur, soit pour introduire des produits dans les enceintes, soit pour les manipuler, soit pour les extraire. L'isolateur est raccordé à un système d'extraction et d'évacuation de l'air vers l'extérieur. La structure peut être rigide et métallique pour les grands volumes, on souple et déformable (réalisée en PVC) pour les petits volumes, ce qui facilite les manipulations.

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air, pourvu en amont et en aval d'un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA). Le filtre aval a pour but, si le volume clos vient en dépression, d'éviter toute remontée d'air non stérile. Si l'objectif est de protéger l'atmosphère interne vis-à-vis de l'extérieur, l'isolateur doit être ventilé en pression positive. Si une très haute protection du manipulateur doit être assurée ou dans le cas de la manipulation de produits pulvérulents, l'isolateur doit être en pression négative. L'ensemble des moteurs et dispositifs mécaniques est placé à l'extérieur du volume protégé. Leur accès, pour les réglages, les nettoyages et la maintenance, doit être facile, sans rupture d'étanchéité. Les stérilisations successives ne les dégradent pas (ARNAUD, 1995).

3- Comparaison des deux techniques :

Les principales caractéristiques techniques des isolateurs et des HFLV sont résumées dans le tableau suivant :(LARROUTUROU, 1989)

Tableau 1 : comparaison des systèmes de centralisation des anticancéreux :

	ISOLATEUR	HFLV type II
Environnement	- salle à empoussièremement maîtrisé et contrôlée BPPrH	- salle à empoussièremement contrôlé BPPrH)
Aménagement	- dispositif d'extraction de l'agent stérilisant - air comprimé - climatisation	- revêtement de sol, - parois, surpression, filtration de l'air - sas personnel et matériel - climatisation nécessaire
Maintenance	- contrat - changement de filtres HEPA - nettoyage des préfiltres - changement des manchettes et hémiscaphandre - changement de l'enveloppe - entretien de la salle et des stérilisateurs	- contrat - changement des filtres HEPA et des préfiltres (hottes et salle blanche) - entretien de la salle et de la hotte
Consommable	- habillage du personnel non stérile; - aiguilles, seringues, champs, prises d'air, flacons, poches...	- habillage du personnel stérile - aiguilles, seringues, champs, - prises d'air, flacons, poches
Nettoyage	- léger, mais délicat sur : - plan de travail - hémi-scaphandre - gants, enveloppe - stérilisateur, préfiltres - petite surface à traiter	- lourd, mais assez aisé - plan de travail hotte - salle blanche (sols, murs, - plafonds) - pression - grande surface à traiter
Qualification Validation	- oui - étanchéité - efficacité des filtres - comptage particulaire - sécurité électrique - bactériologie - humidité relative - flux d'air, vitesse, homogénéité - stérilisateur - niveau sonore	- oui - efficacité des filtres - recherche des fuites au niveau de la vitre avant - comptage particulaire - sécurité électrique - bactériologie - humidité relative - flux d'air, vitesse, laminarité - niveau sonore - éclairage, température, - protection du personnel et du produit - procédures de nettoyage et de décontamination
Stérilisation	- à effectuer régulièrement	- à effectuer régulièrement

Tableau 1(suite)

et/ou décontamination	- automatisée	- automatisable
Contraintes de fonctionnement	- adapté au travail en série - problèmes de l'urgence (temps de stérilisation), mais possibilité d'utiliser des petits sas dédiés (si non, stock interne nécessaire) - si grandes séries, nécessité de nombreux isolateurs satellites ou d'un stock interne important	- adaptée au travail en série - mal adaptée aux demandes non planifiées stockage important, donc disponibilité et fabrication importante - nettoyage après chaque - manipulation
Ergonomie	- pas d'habillage stérile - bonne accessibilité, surtout avec un hémiscaphandre - amplitude des mouvements limitée	- habillage - mouvements limités - technicité - sortie difficile du personnel pendant la fabrication
Sécurité bactériologique	- barrière physique entre le produit et l'opérateur	- oui, si procédures respectées - rigueur des gestes des opérateurs
Formation du personnel	- initiale et continue	- initiale et continue
Confort manipulateur	- risque de claustrophobie (hémiscaphandre) - possibilité de sortir dialogue aisé	- communication difficile (interphone) - travail limité dans le temps
Manipulation	- à deux au moins - (contrôle réciproque)	- à deux au moins - (contrôle réciproque)
stock	- limité par la stérilisation et le rangement - interne	- non limité car stock important

E- Qualification :

La qualification des installations est une démarche rationnelle nécessaire à la qualité et à la sécurité des préparations. Des éléments de preuve doivent permettre de vérifier les paramètres et les limites d'exploitation des principales variables de l'équipement. Elle débute dès la conception.

Chaque étape de qualification sera déterminée par un protocole, la réalisation de fiches tests prêtes à remplir, et de critères de conformité ou non-conformité. Elle fera l'objet d'un rapport de qualification à chaque étape et permettra la rédaction des « brouillons » de procédures évoluant au cours de la qualification. Chaque étape est indépendante et doit faire l'objet d'un rapport. Les étapes de validation se répartissent de la façon suivante :

- Ecriture du plan directeur de validation ou "Validation Master Plan".
- Définition du planning de validation.

- Qualification de conception (QC) ou " Design qualification".
- Qualification d'installation (QI) ou "Installation qualification".
- Qualification opérationnelle (QO) ou "Operational qualification".
- Qualification de performance (QP) ou "Performance qualification".
- Maintenance continue et monitoring ou "Ongoing maintenance and monitoring". (GARD, 2006)

F- Maintenance :

La maintenance est, en premier lieu, l'ensemble des opérations quotidiennes ou périodiques qui permettent d'optimiser la longévité d'un équipement. Dans le cas d'un isolateur ou d'un ensemble d'isolateurs qui doivent assurer une barrière absolue entre l'environnement et un volume confiné, c'est aussi un ensemble de contrôles, de fréquence variable, qui permet de s'assurer de la permanence de l'intégrité et de l'efficacité du système.

On peut distinguer les opérations de maintenance préventive de premier niveau, interventions, et contrôles que l'opérateur doit répéter périodiquement en pratiquant l'entretien du matériel, les opérations de maintenance préventive de second niveau, contrôle et révision semestriels ou annuels du matériel, pratiqués sous contrat par le fabricant ou un prestataire compétent et les opérations de maintenance curative, réparations suite à un incident ou un dysfonctionnement. Toutes ces interventions ont pour but de maintenir le matériel en conformité avec les critères définis lors de la qualification (ARDOUIN, 2006).

G- Préparation :

-1 les procédures :

La préparation des anticancéreux est soumise à la mise en place de bonnes pratiques dont l'objectif est de parvenir à une assurance de résultat. Au sein d'un système qualité, les procédures définissent le savoir-faire organisationnel et technique. La naissance d'une procédure doit prendre en compte : sa place dans le système qualité et sa justification, la définition des fonctions et leurs acteurs, les références documentaires, les formulaires d'enregistrement permettant d'établir la preuve de la mise en œuvre, et enfin une formalisation adaptée.

La mise en place est abordée de façon progressive et structurée : réalisation de la « procédure des procédures » définition des priorités, établissement d'une liste actualisée et suivi de la traçabilité». La sollicitation des intervenants est nécessaire en équilibrant compétences et aspects participatif. L'exploitation d'une procédure est l'occasion d'une mise à

niveau de l'activité. L'enregistrement a pour vocation de rester pertinent. La valeur et le niveau d'application des documents nécessitent d'être régulièrement évalués. Leur champ d'application découle de celui retenu pour le système qualité (LIMAT, 2006).

-2 Méthodes de préparation :

La préparation des anticancéreux à l'hôpital a pour objectif de fournir un médicament adapté à chaque patient et prêt à l'emploi. Parmi les méthodes de préparation des produits stériles décrites à la Pharmacopée Européenne en vigueur, la méthode utilisable est la préparation aseptique. (BROSSARD, 2006)

Principe général :

La préparation aseptique des anticancéreux consiste à préparer un médicament stérile en maintenant la stérilité des matières premières stériles pendant les opérations de solubilisation et de répartition dans un contenant lui-même stérile.

Matières premières utilisées :

Elles peuvent être divisées en trois groupes :

a- LES ANTICANCEREUX

Ce sont des spécialités pharmaceutiques répondant aux exigences des préparations injectables. Les formes galéniques sont des solutions ou des poudres à dissoudre dans un solvant stérile. Les conditionnements sont principalement des flacons en verre ou en polypropylène (exemple Adriblastine®). Certains flacons en verre peuvent être recouverts d'un film plastique pour éviter la dispersion éventuelle de l'anticancéreux en cas de bris (exemple Oncotain®). Les flacons sont munis d'un bouchon trocardable pour le prélèvement et operculés, le plus souvent par un système « flip-of » pour faciliter l'enlèvement de l'opercule. Quelques spécialités sont commercialisées sous forme d'ampoules bouteilles (exemple Cariolysine®).

b- LES SOLVANTS DE DILUTION

Les solvants utilisés sont également des spécialités pharmaceutiques stériles. Les deux solvants les plus utilisés sont les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % et de glucose à 5%. Ils sont conditionnés en poches souples en PVC ou sans PVC voir en ampoule ou flacon de verre.

C -LES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION :

Le contenant final doit permettre l'administration de l'anticancéreux.

Les petits volumes sont répartis dans des seringues stériles, transparentes ou opaques. Pour les plus grands volumes administrés en perfusion, les poches sont utilisées.

D'autres contenant sont utilisables en fonction des modalités d'administration : diffuseurs portables, poches des pompes programmables.

- REPARTITION ASEPTIQUE :

a- les opérations

Selon le type de matières premières, les opérations de préparation seront soit un simple transfert d'une solution dans le dispositif d'administration, soit une dilution à l'aide d'un solvant, soit une dissolution d'une poudre stérile puis un transfert ou une dilution.

b- Conditionnement aseptique :

Afin de conserver la stérilité des matières premières les opérations de répartition se déroulent en système clos avec des dispositifs de prélèvements et de transfert stériles.

Le système clos est un élément essentiel en terme d'assurance de stérilité du produit fini.

Selon les BPPrH, une répartition réalisée en système clos avec du matériel et des matières premières stériles est classée dans un niveau de risque microbiologique faible.

c- Les méthodes

Actuellement les méthodes de répartition sont essentiellement manuelles. Elles sont réalisées par l'opérateur à l'aide de dispositifs de mesure de type seringues graduées par aspiration et pression manuelles. Les seringues doivent être adaptées au volume à prélever.

H- Stabilité :

En matière de stabilité de médicaments injectables, il est nécessaire de distinguer la stabilité microbiologique de la stabilité physico-chimique. Pour la préparation des anticancéreux en unité centralisée il s'agit de la stabilité physico-chimique de la préparation considérant qu'elle est réalisée d'une part par répartition aseptique en système clos et d'autre part, que la préparation finale est conditionnée en zone contrôlée de manière étanche jusqu'à l'administration. Toute autre condition de préparation doit faire poser le problème de la stabilité microbiologique et nécessite une étude appropriée de validation de la stabilité microbiologique jusqu'à l'administration.

Pour tout pharmacien réalisant la préparation des anticancéreux en unité centralisée, il est nécessaire de disposer des données de stabilité afin de garantir la qualité des médicaments préparés.

La stabilité physico-chimique peut être définie comme le temps pendant lequel le médicament **reconstitué** conserve son intégrité sur les plans quantitatif et qualitatif. La

dégradation chimique du principe actif résulte généralement de réactions d'hydrolyse, d'oxydation ou de photolyse. Les réactions d'hydrolyse sont les plus fréquentes en solution aqueuse et sont le plus généralement pH-dépendantes. Les réactions d'oxydation peuvent dépendre du pH, de la présence d'oxygène et de l'exposition à la lumière. Les réactions de photolyse sont catalysées par la lumière et dépendent non seulement de la longueur d'onde et de son intensité mais aussi du pH de la solution. En dehors de la dégradation chimique, la dégradation physique résulte de phénomènes de précipitations, complexations ou adsorption pouvant être corrélés à des incompatibilités de solvant, de pH ou de contenant.

Pour établir les péremptions de chaque préparation, il est nécessaire de constituer un thésaurus des stabilités en prenant en compte 6 paramètres majeurs qui influencent la stabilité du produit fini :

- **La composition de la spécialité** : C'est un paramètre indispensable à prendre en compte (génériques, produit commercialisé dans un autre pays,...). L'extrapolation d'une donnée de stabilité d'un principe actif d'une spécialité à une autre n'est possible que si la formulation est strictement identique.
- **La forme chimique du principe actif** : Indépendamment de la composition excipiendaire, il est également nécessaire d'être attentif à la forme chimique du principe actif présent dans la formule. Il n'est pas possible d'extrapoler une donnée de stabilité de différentes formes chimiques du même principe actif.
- **Le solvant de dilution** : Deux principaux solvants de dilution sont utilisés en pratique courante, le chlorure de sodium à 0,9 % et le glucose à 5 %. D'autres solvants peuvent être utilisés comme le Ringer -Lactate. Les solvants de dilution peuvent agir sur la stabilité du principe actif soit par interaction directe soit par effet pH. Le solvant de dilution a une forte influence sur la stabilité. L'exemple le plus typique concerne les dérivés du platine. Le cisplatine et le carboplatine sont des principes actifs sensibles à l'environnement électrolytique en chlorures. Le cisplatine nécessite la présence de chlorures pour stabiliser le complexe à défaut de chlorures, une substitution nucléophile en milieu aqueux intervient conduisant à la formation d'un dérivé di-aqueux inactif (CHEUNG, 1987).
Le solvant peut aussi agir sur la stabilité par un effet pH, il faut noter que le pH des solutions de glucose à 5% ont un pH acide (environ 5) alors que les solutions de chlorure de sodium à 0,9% sont neutres.
- **La concentration finale du principe actif** : La concentration finale du principe actif est un paramètre connu comme influençant la stabilité. Aucune règle ne permet d'anticiper une stabilité en fonction de la concentration finale. Si les principes actifs sont

généralement plus stables à forte concentration, certains principes actifs peuvent être plus stables lorsqu'ils sont dilués. Pour garantir la stabilité du produit fini, il est nécessaire de placer le principe actif à une concentration identique ou la plus proche d'une concentration pour laquelle la donnée de stabilité est connue. (MARTEL, 1996)

- **Les conditions de conservation (température, exposition à la lumière) :** Les conditions de conservation sont connues pour modifier les durées de stabilité du produit fini. La température et l'exposition à la lumière sont deux données à prendre en compte. Si, classiquement, la conservation au froid permet d'améliorer la durée de stabilité du produit fini, certains principes actifs voient leur stabilité compromise au froid. C'est le cas, par exemple, du 5 fluorouracile qui précipite à +2 et +4°C (KARLSEN, 1983). L'exposition à la lumière est également à prendre en compte pour les principes actifs photosensibles, comme par exemple le méthotrexate, la dacarbazine ou le cisplatine (TRISSEL, 1994).

- **Le contenant final :** Le contenant final d'administration est composé de différents matériaux plastiques qui peuvent interagir avec la solution de principe actif. En fonction des compositions des contenants, des phénomènes d'adsorption, relargages de substances toxiques, évaporation peuvent être observés. Ainsi l'exemple le plus connu d'interaction contenant-contenu est celui observé entre les médicaments à solvant non aqueux (comme l'étoposide ou le paclitaxel) en présence de poches en polychlorure de vinyle (PVC) (WAUGH,1981),(AIRAUDOCB,1984),(CORBRION,1997),(QUEBBEMAN,1984).

L'interaction se traduit par un relargage dans la solution de plastifiants (phtalates) du PVC. Les phtalates sont les composés reconnus hautement toxiques et notamment cancérigènes. Une autre interaction se produisant par le relargage de composés toxiques à partir d'un composant plastique est l'interaction entre le joint élastomérique des seringues et la solution de médicament (FREDRIKSSON, 1986). L'interaction conduit au relargage de benzothiazolés, agents de vulcanisation du latex, dans la solution. Les benzothiazolés sont comme les phtalates des agents hautement toxiques et cancérigènes.

Si les ouvrages de synthèse apportent de bons éléments d'orientation, seule l'analyse critique des articles princeps pourra permettre au pharmacien de définir des durées de péremption adaptées aux conditions d'administration.

Ainsi pour définir une durée de stabilité le pharmacien doit disposer de l'ensemble des cinq paramètres cités. Il n'est pas envisageable de penser que le pharmacien en charge de la centralisation puisse effectuer l'ensemble des études de stabilité pour chaque préparation produite car il s'agirait de réaliser une multitude d'essais compte tenu de la complexité de la

combinaison des critères. Dans ce contexte, l'analyse de la littérature semble une démarche satisfaisante.

L'objectif en matière de stabilité physico-chimique est de pouvoir garantir la stabilité de chaque médicament injectable préparé dans son contenant final. La durée de stabilité de la préparation sera donc multiparamétrique et nécessitera une stratégie rigoureuse afin de garantir la conservation du produit préparé. La synthèse des données étant réalisée à partir d'articles internationaux, il faut être conscient que les spécialités évaluées peuvent être différentes de celles utilisées, certains contenants différents et dans ces cas, la donnée de stabilité non extrapolable.

Un deuxième écueil majeur est la durée de stabilité qui est fixée en fonction de la barre des 10 % de dégradation par rapport au pourcentage initial (t_{90}). Le choix des 10% couramment utilisé par les auteurs nord-américain reste discutable dans le cadre de nos préparations hospitalières comme l'a très bien argumenté (Méhta, 1993). Seule, la consultation de la publication originale peut permettre au pharmacien de définir la durée de stabilité en fonction du pourcentage plus raisonnable des 5% (t_{95}) de dégradation.

Enfin, il est nécessaire de réaliser une analyse critique des articles de stabilité notamment en s'assurant de la validité de la méthode analytique et de la recherche de produits de dégradation (anonyme 3). Une grille d'évaluation selon l'arbre décisionnel (figure 1) peut être proposée. La démarche logique vise à s'assurer de la présence de l'ensemble des critères, l'absence de données concernant un seul des critères doit faire stopper le processus débouchant sur la détermination d'une durée de stabilité. Dans ce dernier cas, la publication ne peut que donner des éléments d'orientation sur la stabilité physico-chimique en fonction des critères étudiés présents comme des données générales telles que la photosensibilité, la résistance thermique, la solubilité ou encore l'incompatibilité avec un matériau donné.

Au total, la détermination des durées de stabilité est un problème complexe qu'il est nécessaire d'anticiper très précocement dans la démarche de centralisation afin de constituer une source fiable de données de stabilité. Les données ne doivent pas rester figées et se doivent d'être mise à jour en fonction de l'arrivée de nouveaux principes actifs ou nouveaux contenants ou plus généralement de nouvelles modalités d'administration (ARNAUD, 2006).

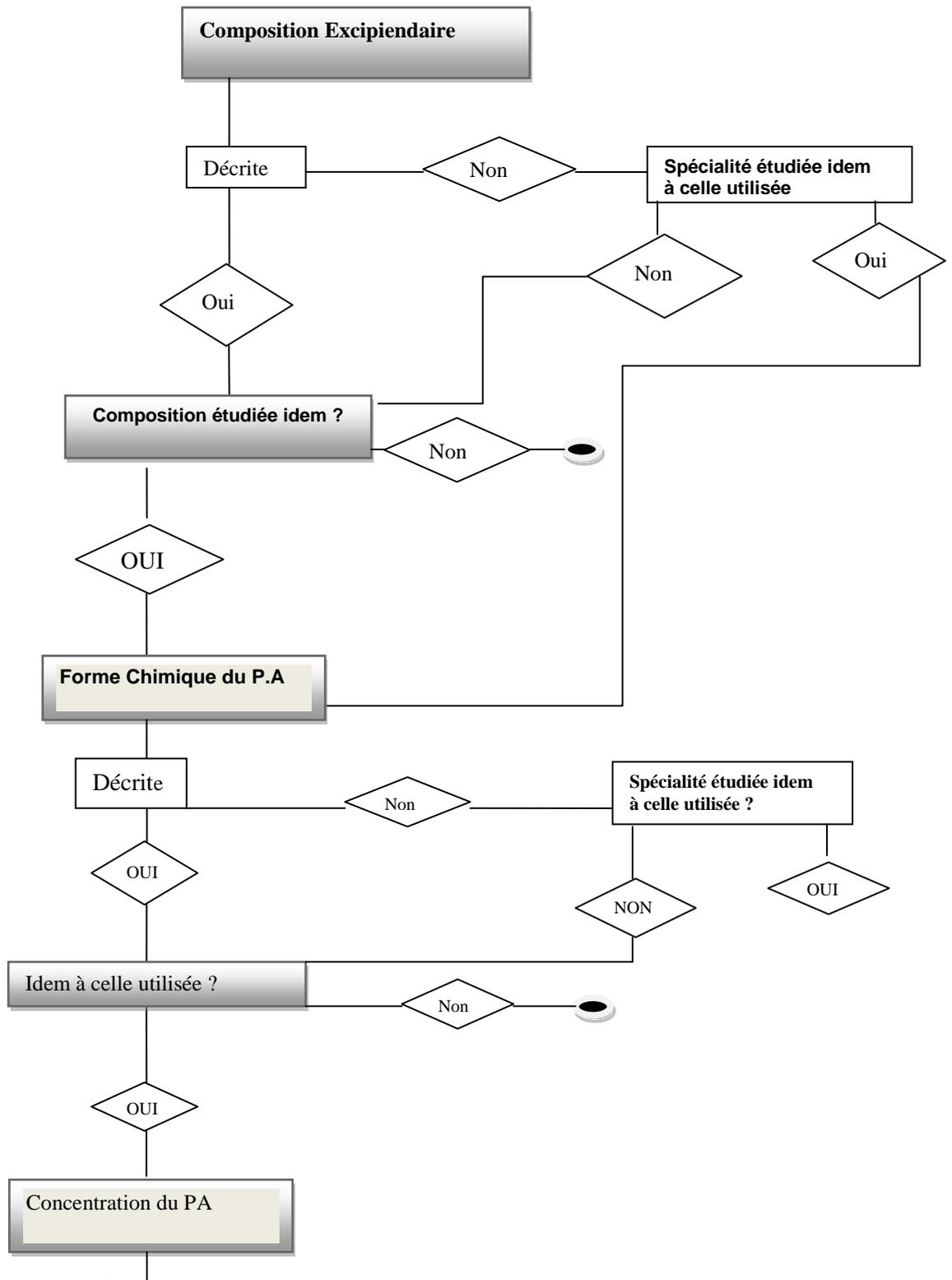


Figure 1a: Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité – Logigramme(GERPAC ,2006)

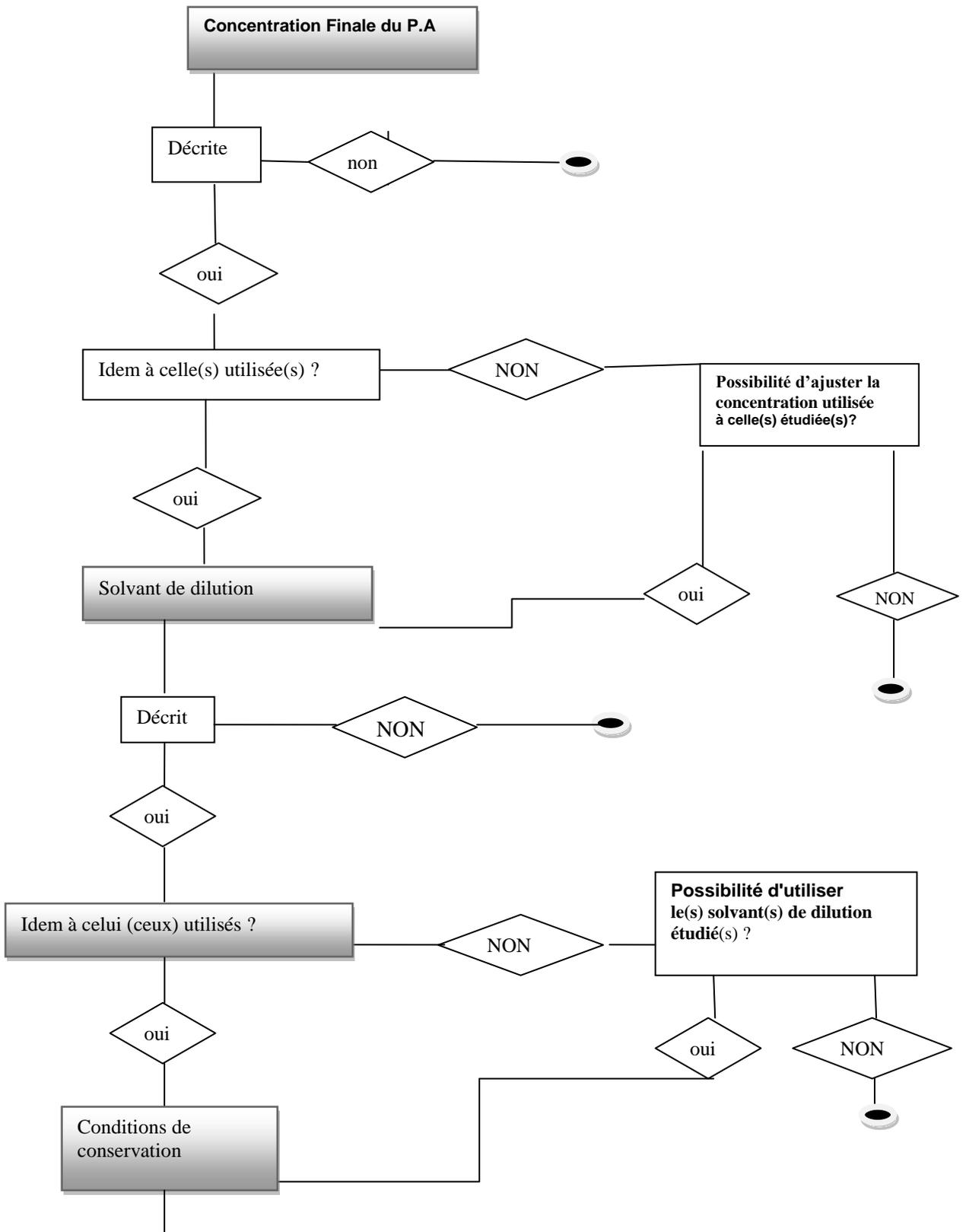


Figure 1b: Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité - Logigramme. (GERPAC ,2006)

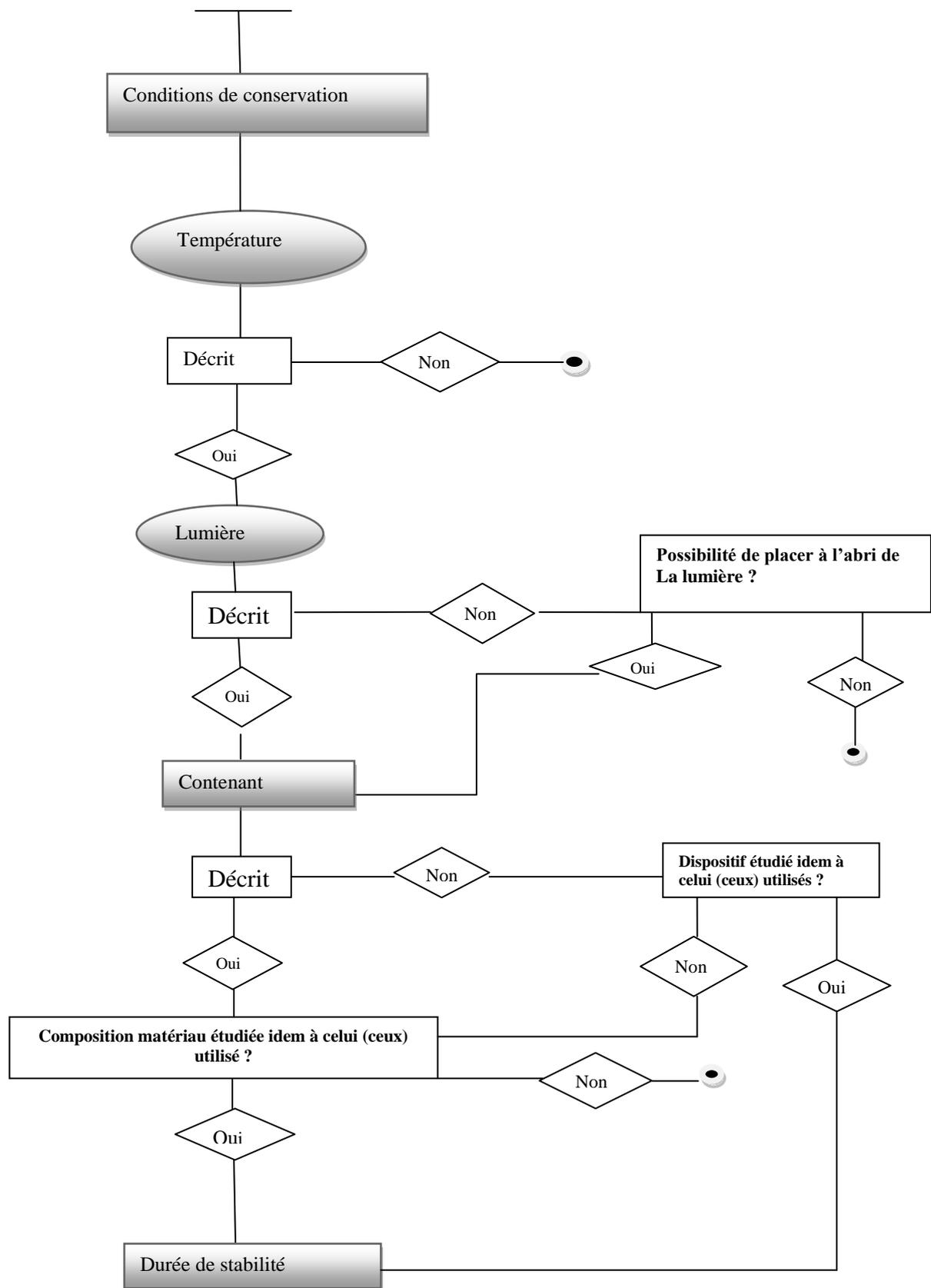


Figure 1c: Stratégie d'analyse en vue d'établir la durée de stabilité - Logigramme. (GERPAC ,2006)

La Validation de la conservation de flacons entamés : Cette validation est nécessaire afin de prolonger la péremption tout en garantissant l'asepsie du produit. La date de péremption microbiologique n'est applicable que si la stabilité physico-chimique le permet. Il s'agit de vérifier la durée de stérilité des différents flacons entamés sous HFLA et PBS III pour s'assurer qu'ils peuvent être stockés hors des HFLA/PBS III sans se contaminer et fixer des dates de péremption microbiologique. Les résultats de validation de « la conservation des flacons entamés » dans les conditions opératoires de la pharmacie des Hôpitaux Universitaire de Genève ont permis à la pharmacie des HUG de décider : une autorisation de stockage des flacons entamés hors des HFLA/PSB III pour une durée maximale de deux semaines (si la stabilité physico-chimique le permet). (De Giorgi, 2005)

Tableau N°2 : Exemples de solutions mères entamées dont les dates de péremption microbiologique sont prolongées à la pharmacie des HUG :

MEDICAMENT	DCI	CONSERVATION DE LA SOLUTION MERE		
		FRIG O	T° AMBIANTE	ABRI LUX
ADRIABLASTINE	DOXORUBECIN	/	14 J	/
BLEOMYCINE			7J	/
CAELYX	DOXORUBICIN LIPOSOMALE	14J	/	OUI
CAMPTO	IRENOTECAN	/	14J	OUI
CISPLATINE	CISPLATINE	/	14J	OUI
CYTARABINE 2000MG	CYTARABINE 100MG /ML	/	14J	OUI
ELOXATINE	OXALIPLATINE	2J		OUI
ENDOXAN	CYCLOPHOSPHAMIDE	14J	/	OUI
ETOPOPHOS	ETOPOPHOS PHOSPHATE	7J	/	/
FOSCAVIR	FOSCARNET	/	14J	NON
FLUOROURACIL	FLUOROURACIL	/	14J SI PAS DE PRECIPITATION	OUI

GEMZAR	GEMCITABINE	/	7J	OUI
HOLOXAN	IFOSFAMIDE	14J	/	OUI
METHOTREXATE1000M G+5000MG	METHOTREXATE 100MG /ML	/	14J	OUI
NAVEBINE	VINORELBINE	14J	/	OUI
PARAPLATINE	CARBOPLATINE	/	14J	OUI
TAXOL	PACLITAXEL	/	14J	OUI
TAXOTERE	DOCETAXEL	/	7J	OUI
VELBE	VINBLASTINE	/	14J	OUI
UROMITEXAN	MESNA	/	14J	OUI
ZAVEDOS	IDARUBICINE	2J	/	/

I. Contrôle de qualité :

1- SUIVI MICROBIOLOGIQUE ET PARTICULAIRE :

La préparation centralisée à la pharmacie impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contaminations particulières et microbiennes conformément aux BPPrH, (2002). La garantie de la stérilité des médicaments préparés ne dépend pas uniquement des contrôles réalisés sur le produit fini, mais également de la mise en place d'un système de suivi de la qualité. Le suivi microbiologique et particulaire sera pris en compte dès les opérations de qualification de l'installation. De très nombreuses normes existent au niveau international exemple :

- Fédéral Standard Organization 1992;
- Norme NF EN ISO 14644-1, Juillet 1999 ;
- Norme NF EN ISO 14644-2, Novembre 2000 ;

C'est une équipe pluridisciplinaire qui procède et réalise l'ensemble des contrôles qui doivent être faits. Différents acteurs sont sollicités :

- l'équipe pharmaceutique, pour l'expression de ses besoins en fonction de la conception du travail à réaliser, des contrôles qualité : microbiologie, particules..., de la formation du personnel, de la stérilisation, des performances attendues de préparation,...
- l'équipe opérationnelle d'hygiène de l'hôpital de l'établissement,
- les services techniques de l'hôpital ou l'ingénieur biomédical, il peut aussi être fait appel à une société extérieure.

Les contrôles de la contamination particulaire et microbiologique doivent être réalisés au repos, après toute validation, intervention de maintenance, rupture d'étanchéité, et régulièrement « en routine » selon une fréquence à définir par l'utilisateur en fonction de ses installations de l'organisation de l'activité. (GARD, 2006).

2 - LIBERATION DU PRODUIT FINI :

La qualité des préparations d'anticancéreuse repose essentiellement sur le système d'assurance qualité mis en place. La libération pharmaceutique des préparations d'anticancéreux présente de nombreuses difficultés liées aux caractéristiques particulières de ce type de préparation :

- Préparations magistrales adaptées à chaque patient (une préparation = un lot)
- Délai très court entre préparation et administration,
- Toxicité des produits.

De ce fait, un dosage chimique de chaque anticancéreux préparé est très difficile à réaliser. La libération du produit fini repose alors sur une réconciliation et une analyse des documents et du médicament préparé dans le cadre d'une libération paramétrique.

a- Principes :

La libération paramétrique est un système de libération propre à assurer que le produit fabriqué est de la qualité requise, sur les bases des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des Bonnes Pratiques.

La libération repose sur la réconciliation des documents et de la préparation permettant de porter un jugement objectif sur la qualité de la préparation réalisée.

- Cette analyse doit être réalisée par du personnel qualifié et indépendant de la fabrication
- La libération finale est de la responsabilité du pharmacien.
- Un suivi et une analyse des non-conformités doivent être réalisés.

b-Méthode :

Les principaux items à vérifier sont les suivants :

- Nom, prénom, date de naissance du patient ;
- Anticancéreux : nom, dose ;
- Solvant de dilution ;
- Volume final ;
- Présentation galénique : seringue, poche... ;

- Conditionnement ;
- Etiquetage ;
- Date limite d'utilisation ;

Une attention particulière doit être portée sur la vérification du calcul des doses ; l'erreur de dose étant la principale cause de non conformité.

Les documents à utiliser pour la libération peuvent varier selon les pratiques de chaque unité. Généralement les documents suivants sont couramment utilisés :

- Documents liés à la préparation : ordonnance, fiche de fabrication, feuille de contrôle,
- Tickets de pesée.
- Documents liés à plusieurs préparations : feuille de relevé des numéros de lots des matières premières, feuille de vérification du bon fonctionnement de l'installation (BROSSARD, 2006).

J- Personnel :

RESSOURCES HUMAINES :

Le personnel, dans une Unité de Reconstitution Centralisée (U.R.C.), est un des éléments clés de l'Assurance de la Qualité.

Sa qualification doit être en adéquation avec les tâches à réaliser et son nombre doit être suffisant pour répondre aux besoins spécifiques de cette activité.

Les différents types de personnels susceptibles d'exercer des activités en URC comprennent des pharmaciens, résidents en pharmacie, des préparateurs, des techniciens de laboratoire, des ouvriers spécialisés, des agents des services de soins, des infirmières, des agents des services hospitaliers.

Cette grande diversité nécessite une organisation rigoureuse de la gestion des ressources humaines avec une adéquation qualification / activité, et la rédaction de profils de postes et de fiches de postes.

La formation de base doit obligatoirement, du fait de la très grande spécificité de l'activité, être accompagnée d'une formation continue externe et interne. Les acquis professionnels des connaissances doivent de plus être évalués par le Pharmacien responsable de l'activité avant toute intégration d'un nouveau personnel.

Le nombre de personnes nécessaires à l'activité devrait logiquement être lié au nombre de préparations à réaliser. Toutefois, dans une enquête réalisée en 1998 par BERTUCAT auprès de 41 pharmacies hospitalières, le nombre de personnes n'est pas corrélé au nombre de

préparations réalisées. Plus récemment, l'étude de DAUTEL réalisée en 2005 à partir de 149 réponses aboutit aux mêmes conclusions.

Sur la totalité des Unités Centralisées le nombre de pharmaciens varie de 0,1 à 4 ETP (équivalent temps plein) et le nombre de manipulateurs (Préparateurs, Infirmières) de 0,25 à 7 ETP. Dans les hôpitaux réalisant environ 5 000 préparations par an, le nombre de pharmaciens varie de 0,5 à 2,5 ETP et le nombre de manipulateurs de 1 à 4 ETP. Pour environ 20 000 préparations par an le nombre de pharmaciens varie de 1 à 3,5 ETP et celui de manipulateurs de 2 à 7 (BROSSAR, 2006).

2 FORMATION :

L'activité de préparation des chimiothérapies en unité centralisée requiert une formation spécifique. Elle comporte tout d'abord une formation initiale se déroulant en deux phases : l'une théorique générale sur la thérapeutique anticancéreuse dans son ensemble et la centralisation de la fabrication ; l'autre pratique associant un volet pharmaceutique (analyse de l'ordonnance, fiche de fabrication, étiquette, dossier patient) et un volet technique (apprentissage de la fabrication, formation aux différentes maintenances, gestion pharmaceutique).

Une formation continue est indispensable afin de maintenir un niveau de compétence constant. Dans le même but, une évaluation régulière du personnel doit être réalisée. Il est important également d'assurer la formation des personnels affectés à l'approvisionnement, à l'entretien de l'unité, à l'évacuation des déchets et aux transports des préparations (CANONGE, 2006).

3 - SUIVI MEDICAL DU PERSONNEL :

La protection et le suivi du personnel manipulant des produits à risque doivent être adaptés à la nature du risque encouru. En ce qui concerne plus particulièrement les produits anticancéreux, certains sont connus pour être carcinogènes chez certains patients. Le risque est vraisemblablement plus limité pour les opérateurs amenés à les manipuler (pharmaciens, médecins, préparateurs, infirmières,...). Toutefois, ce risque dépend essentiellement des quantités manipulées, la nature des produits et des moyens de protection mis en œuvre. D'autre part, dans la majorité des cas, les préparations réalisées sont stériles, le suivi du personnel devra également intégrer la protection de la stérilité du produit. (ARNAUD, 2006)

2.3 Approche processus.

L'approche processus est une méthode d'amélioration de la qualité basée sur l'étude des processus. La norme ISO 9001 version 2000 définit l'approche processus comme « l'application d'un système de processus au sein d'un organisme, ainsi que l'identification des interactions et le management de ces processus ». L'approche transversale par processus permet de travailler sur les interfaces organisationnelles ainsi que sur les pratiques professionnelles. Cette méthode peut s'appliquer à tous les processus ayant un impact direct ou indirect sur la prise en charge d'un patient au sein d'un établissement de santé.

Les objectifs sont de décrire de façon structurée les processus étudiés ; d'identifier les points de dysfonctionnement ou à risque de dysfonctionnement ; de définir et mettre en œuvre les actions d'amélioration ; et de mesurer les améliorations obtenues.

Un processus se définit comme un ensemble d'opérations faites avec des moyens déterminés et selon des règles établies, en vue de remplir un objectif. En d'autres termes, c'est l'ensemble des moyens et activités successives qui transforment des éléments entrants en éléments sortants. L'approche processus est un soutien méthodologique pour la mise en place d'un projet, pour la description du processus étudié et pour la définition des indicateurs de suivi. Certaines conditions contribuent à la réussite du projet : travailler sur un processus stable et délimité, constituer un comité de pilotage comportant les instances décisionnelles, définir les objectifs à atteindre dès le lancement du projet et ne pas les élargir en cours de projet. L'approche processus a de multiples intérêts :

- Mettre en évidence sans ambiguïté des dysfonctionnements ;
- Prévenir les erreurs ;
- Eliminer tout ce qui n'apporte pas de valeur au produit ou au service ;
- Faciliter la maîtrise des ressources.

2-4 – Gestion des risques :

La mise en place de méthodes d'analyse de risques est une source de progrès qui s'inscrit parfaitement dans les démarches d'amélioration continue du management de la qualité.

Qu'est ce que le risque ? :

Nous prenons ici comme convention que les normes ISO (*International Standard Organisation*) définissent le vocabulaire officiel.

Le risque (*définition adaptée de ISO/Guide 73:2009, Management du risque - vocabulaire*) « est l'écart positif et/ou négatif de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs (financiers, de santé et de sécurité, environnementaux, etc.) à différents niveaux (stratégique, projet, produit, processus ou organisme tout entier). Il est souvent caractérisé en référence à des événements (occurrence ou changement d'un ensemble particulier de circonstances incident ou accident) et des conséquences (effet d'un événement affectant les objectifs) potentielles ou à une combinaison des deux. Il est souvent exprimé en termes de combinaison des conséquences d'un événement (incluant des changements de circonstances) et de sa vraisemblance (possibilité que quelque chose se produise) ».

Le risque (*définition adaptée de l'OHSAS 18001:2007*) « est la combinaison de la probabilité de la survenue d'un ou de plusieurs événements dangereux (ou expositions à de tels événements) et de la gravité du préjudice personnel ou de l'atteinte à la santé que cet événement ou ces expositions peuvent causer. »

Deux notions sont particulièrement intéressantes à noter dans ces définitions : la notion d'objectif et la notion d'incertitude.

- un risque se mesure toujours en référence aux objectifs de l'entreprise ;

« L'incertitude est l'état, même partiel, de défaut d'information concernant la compréhension ou la connaissance d'un événement, de ses conséquences ou de sa vraisemblance » (ISO/Guide 73:2009). Une grande partie de la pertinence de la maîtrise de risque repose sur cette notion d'incertitude.

2-4-1 Risques spécifiques aux activités médicales et de soins :

Ce sont les risques iatrogènes qui incluent les risques liés aux actes médicaux et aux pratiques (erreurs de diagnostic, de traitement, maîtrise insuffisante ou non respect d'un geste technique, d'une procédure), les risques liés à l'utilisation des produits de santé

(médicaments, produits sanguins, équipements médicaux, etc.), les risques infectieux nosocomiaux (c'est-à-dire acquis en établissement de santé), mais aussi les risques liés à l'organisation des soins et à l'environnement.

On inclut dans cette catégorie les risques liés à la non-observance des traitements par les patients, et également les risques liés aux questions éthiques (acharnement thérapeutique, euthanasie, etc.), les risques liés au défaut d'information ou au non respect du secret médical. (ANAES, 2003).

Quelques chiffres...

De Vernejoul (BONAN, 2007) effectue une analyse rétrospective de 211 plaintes consécutives traitées, avec une victime identifiée dans 192 cas soit 91%, à la Direction des Affaires Sanitaires (DASS) de Paris. Les dysfonctionnements constatés sont classés en cinq rubriques :

- Erreur de conduite clinique (pertinence des actes, qualification du personnel, conformité aux bonnes pratiques cliniques, aux conventions médicales et conditions d'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux) : 63 %
- Organisation du service (surveillance, suivi médical, bonnes pratiques d'organisation, qualification du personnel) : 50 %
- Faute technique lors de la réalisation d'un acte invasif : 19 %
- Information du patient et de sa famille : 21%
- Droit des patients : 39%

2-4-2 Définitions liées à la maîtrise de risque :

Maîtriser le risque est le processus complet consistant à apprécier, traiter et gérer le risque. Nous préférons utiliser ce terme « maîtriser le risque » à son synonyme « manager le risque » (utilisé par exemple dans l'ISO 31000). Apprécier le risque est la partie de ce processus permettant d'identifier, de mesurer, d'analyser et d'évaluer le risque.

Traiter le risque implique le choix et la mise en œuvre d'une ou de plusieurs décisions ou actions : réduire le risque, l'accepter, le transférer, etc...

Gérer le risque consiste à suivre les actions et décisions prises, surveiller, contrôler, revoir, réviser. Mais aussi et surtout réduire l'incertitude. (LACOLARE, 2010).

Du danger au risque : deux définitions complémentaires :

Le danger est la source, situation ou acte ayant un potentiel de nuisance en termes de préjudice sur l'élément vulnérable. C'est aussi une combinaison de ces sources, situation ou actes (adaptés d'OHSAS 18001 :2007).

Le danger est une propriété intrinsèque à une substance (toxicité des médicaments cytostatiques, du chlore..), à un système technique (mise sous pression d'un gaz, ...), à une disposition (élévation d'une charge), à un organisme (caractère infectieux d'un micro-organisme), etc., de nature à entraîner un dommage sur un élément vulnérable. Pour qu'un danger génère un risque, il faut qu'il y ait à la fois un danger et l'exposition d'un élément vulnérable à ce danger.

2-4-3 Vue d'ensemble du processus.

A- Vocabulaire du processus de maîtrise de risque.

Le management du risque est « l'ensemble des activités coordonnées visant à piloter un organisme vis à vis du risque » il se compose de l'appréciation des risques, leur traitement et de leur surveillance et revue. (ISO31000/Guide 73 :2009). L'appréciation du risque se composant, elle, de l'identification du risque, son analyse et son évaluation.

Dans le langage courant on parle souvent de maîtrise de risque comme regroupement des activités d'analyse, de traitement et de gestion des risques.

L'analyse de risque couvrant les activités d'identification et d'analyse du risque, préférant laisser le terme de management au système de l'entreprise, la maîtrise de risque étant une des composantes de ce système de management.

B- Principes de maîtrise de risque.

Définition de la norme ISO 31000 :2009 « pour être efficace au sein d'un organisme, il convient que le management du risque soit intégré à la gouvernance, au management, aux processus de consignation, aux politiques, à la philosophie et à la culture générale de l'organisme ».

La maîtrise des risques doit s'appuyer sur un processus rationnel qui :

- Prend en compte explicitement l'incertitude (nature des incertitudes et moyens de traitement associés) ;

- Est fondée sur une information consolidée (diversité des sources d'information, traitement des divergences) ;
- La démarche de maîtrise de risque doit être adaptée et collaborative c'est-à-dire :
 - a. Dynamique, itérative et réactive au changement (prise en compte d'événement interne et externe) ;
 - b. Systématique, structurée et utilisée en temps utile ;
 - c. Adaptée au contexte externe et interne de l'institution et à son profil de risque ;
 - d. Transparente et participative avec l'implication et la contribution de toutes les parties prenantes (décideurs, experts, responsables opérationnels, etc.).

C- Processus de maîtrise de risque.

Il est composé de différentes parties et plus précisément de deux grandes phases :

- Première phase consistant à définir le profil de risque du processus par rapport au contexte, à l'analyser, à l'évaluer, le traiter puis à le faire vivre.
- Une seconde phase consistant dans le quotidien à surveiller la survenance de risque et limiter leur impact.

Et ces deux phases ne prennent tout leur sens que dans la mesure où elles s'inscrivent dans une logique de dynamique (interaction entre les deux phases) et dans une logique d'évolution tenant compte aussi bien des facteurs internes que des facteurs externes (nouvelle technologie, nouvelle réglementation, etc.)

2-4-4 Caractéristiques principales d'une analyse de risque :

L'analyse de risque d'un processus consiste à regrouper ses activités en étapes (sous processus). Des outils et techniques adaptés aux objectifs, aux aptitudes de l'hôpital (contexte) et aux risques auxquels elle est exposée sont nécessaires. Le processus de maîtrise de risque se déroule en plusieurs étapes qui sont :

- La vue d'ensemble du processus : vocabulaire, principes de maîtrise de risque, description du processus de maîtrise de risque ;
- L'étape de définition du cadre ;
- L'étape d'identification et d'analyse du risque : activités concernées, différents types d'impacts ;
- L'étape d'évaluation du risque : activités concernées, évaluation de l'occurrence du risque, évaluation de la gravité du risque, matrice de criticité du risque ;

- L'étape d'évaluation des conditions de maîtrise opérationnelle : activités concernées, différents critères de maîtrise opérationnelle, calcul du niveau de maîtrise opérationnelle (LACOLARE ,2010).

2.4-5 Principales méthodes de maîtrise de risque :

La mise en place de méthodes d'analyse de risques est une source de progrès qui s'inscrit parfaitement dans les démarches d'amélioration continue du management de la qualité (BONAN, 2007). Le point commun à l'ensemble de ces méthodes et au type de risques analysés, est à l'évidence un travail en équipe pluridisciplinaire, sélectionnée sur la base de la responsabilité, la connaissance et l'expérience des processus étudiés.

Il existe deux types de méthodes :

- Les méthodes déductives sont initiées à partir des conséquences d'une situation à risque pour en déterminer leurs causes. Ces méthodes sont dites « descendantes » qui partent des événements conséquences définis au niveau système ou sous-système, elles permettent de déduire les événements causes au niveau éléments. C'est la méthode AdD (Arbre des défauts ou Fault Trees) (International Standard 2006)
- Les méthodes inductives sont initiées à partir des causes d'une situation à risque pour en déterminer leurs conséquences. Ces méthodes sont dites « montantes » car à partir des événements causes définis au niveau éléments, elles permettent d'induire les événements conséquences au niveau sous-système ou système.
 - L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leur Effets et Criticité) ou FMEA (Failure Mode Effects Analysis) ou FMECA (Failure Mode Effects and Critically Analysis)
 - L'APR (Analyse Préliminaire des Risques) ou Preliminary Hazard Analysis (PHA)
 - L'HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points)
 - HAZID (Hazard Identification),
 - l'HAZOP (Hazard and Operability Study),
 - l'EPR (Evaluation Probabilistique des Risques)

A- Critères de choix d'une bonne méthode :

Comme nous l'enseignait Aristote, « il n'y a pas une méthode unique pour étudier les choses ». Quels sont donc les critères que nous allons utiliser pour choisir une méthode d'analyse des risques ? (LACOLARE, 2010) :

- Notre mode de fonctionnement : réactivité, niveau de granularité souhaité, performance requise ;
- Nos capacités de mises en œuvre de la méthode : secteur, pays d'origine de la méthode, langue de la méthode, charge requise et compétences des utilisateurs ;
- Le ratio investissement/retour sur investissement souhaité ;
- Les aides disponibles pour la mise en œuvre : existence de logiciels supports, expertises locales, disponibilité et qualité de guides méthodologiques, communauté ou club d'utilisateurs ;
- Pertinence de la méthode : facilité d'utilisation dans notre contexte, pragmatisme de la méthode, tableau de correspondance et niveau de compatibilité avec des normes et référentiels du secteur, date de création et antériorité (nous éviterons les méthodes trop récentes ou plus maintenues),
- Popularité.

2.5. Systèmes Assurance Qualité de la préparation aseptique des médicaments dangereux.

La prévention du risque est assurée par la qualité qui est une cible dont les critères sont précisément fixés par rapport à des standards (des normes) dont le but est de prévenir plutôt que de guérir.

Les normes internationales de la qualité définissent par convention une démarche « universelle », applicable à tout type d'entreprise (production de produits ou de services). Le risque étant défini par sa Fréquence(F), sa Détectabilité (D) ou non et sa Sévérité(S).

$$\text{Risque} = \mathbf{F} \times \mathbf{D} \times \mathbf{S} \text{ (CINGRIA, 2011) :}$$

Les actions possibles sont :

- La prévention pour la **Fréquence** ;
- Le contrôle pour sa **Détectabilité** ;
- Par contre pour la **Sévérité** il n'y a aucune action possible car le danger est intrinsèque au produit.

Les référentiels pharmaceutiques internationaux auxquels on peut avoir recours pour la préparation en asepsie des médicaments sont :

- GMP PIC/S Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: Arrangement de coopération entre autorités sanitaires internationale (36 pays membres) ;
- Pharmacopée Helvétique (Suisse) ;
- Directives en Suisse et en France :
 - Suisse : BPF en petites quantités
 - Suisse : BPF cytostatiques
 - France: Bonnes pratiques de préparations (AFSSAPS, 2007).

Le but des BPF est d'obtenir des médicaments de qualité : « La qualité d'un médicament dépend de son processus de fabrication et des paramètres analytiques retenus pour les contrôler. La sécurité et l'efficacité d'un médicament ne peuvent être fiables que si sa qualité est clairement définie et s'il correspond aux spécifications déterminées » (Ph.Helv.10.1 et 17.1.1). Ce que nous observons dans ces référentiels est que plus le médicament fabriqué est à risque plus l'exigence se rapproche des BPF PIC/S aussi pour les fabrications non industrielles. Les médicaments stériles fabriqués en aseptique présentent le

risque le plus élevé on leur applique des exigences proche des BPF industrielles quant à la conception des Locaux, la Validation des processus, l'Hygiène et la formation.

Pour les BPF cytostatiques en petites quantités les exigences sont adaptées selon l'évaluation du risque et la Prévention est importante, car il n'y a pas de contrôle final complet. Le seul moyen d'assurer la qualité du produit, donc la sécurité du patient est de sécuriser toutes les étapes de la fabrication soit analyser le processus en entier. La maîtrise de la qualité de la préparation en asepsie des médicaments anticancéreux et notamment des cytotoxiques se base sur trois piliers :

1. La conception des locaux et des équipements ;
2. Les processus et procédures de travail ;
3. La formation des opérateurs.

Les risques les plus critiques en production aseptique sont :

- 1- Contamination microbienne ;
- 2- Erreur de dose ;
- 3- Erreur de produit,
- 4- Erreur d'étiquetage,
- 5- Cytostatiques : Toxicité du produit (CINGRIA, 2011) :

2-5-1 Le traitement du risque de contamination microbienne :

La Déteçtabilité de la contamination microbienne se fait par le test de stérilité mais uniquement sur les productions en série. Il n'est pas fiable à 100% car il n'y a pas de stérilisation dans l'emballage final et les lots ne sont pas parfaitement homogènes.

Par contre, la Fréquence ou l'occurrence de la contamination microbienne est maîtrisée par la prévention soit :

- Locaux contrôlés ;
- Hygiène ;
- Utilisation de système fermé ;
- Conservation au froid.

A- Locaux :

Les exigences pour les locaux sont les mêmes que les BPF industrielles, car « Les locaux doivent être adaptés aux opérations à effectuer et garantir toute atteinte à la qualité des

produits» : (BPF chapitre 3.1, BPF/C chapitre 3.1, PIC: annexe 1, 13-22, BPP chapitre 6.3 et 6.4) :

- Leur nettoyage facile : (BPF chapitre 3.2, PIC chapitre 3.2) et encore plus exigeant pour la production cytotatiques (BPF/C chapitre 3.2) ;
- Leur air doit être filtré et contrôlé (PIC annexe 1.1, BPF/C chapitre 3.3.1) ;
- Assurer un Zoning : cascade de zones de propreté (PIC annexe 1.3, BPF/C chapitre 3.3.2) ;
- Les exigences minimales sont retrouvées dans les (BPF/C chapitre 3.3.3). (CINGRIA, 2011)

B- Hygiène :

- 1- **Hygiènes des locaux** (BPF chapitre 3.2, BPF/C chapitres 3.2, 3.3, PIC annexe 1, sect. 2, BPP 6.4.1) : Le but étant la Protection des productions par le contrôle :
- 3 Du Taux particulaire (PIC annexe 1.85, BPF/C chapitre 3.3.2, BPP chapitre 6.4.1, tab. 1) ;
- 4 et du Taux microbiologique (PIC annexe 1.86, BPF/C chapitre 3.3.2, BPP chapitre 6.4.1, tabl. 2) ;qui doivent être bas afin de prévenir tout risque de contamination.

2 - Hygiène du personnel : (BPF chapitre 2.4, BPF/C chapitre 2.4, PIC chapitre 2.4, BPP chapitre 6.6) :

Tout le personnel doit être instruit (BPF chapitre 2.4.1, PIC chapitre 2.4.1) et l'hygiène dans l'entreprise ainsi que l'hygiène du personnel doivent être assurées.

Les Procédures (BPF chapitre 2.4.2, BPF/C chapitre 2.2.4) et les Vêtements de travail adaptés (BPF chapitre 2.4.2, BPF/C chapitre 2.2.4, PIC annexe 1.23). Le lavage et la désinfection des mains fréquents et efficaces (BPF chapitre 2.4.2, BPF/C chapitre 2.4.2, PIC chapitre 2.4.4) pour réduire le risque de contamination au minimum .Le personnel doit prévenir en cas de maladies infectieuses, lésions cutanées (BPF chapitre 2.4.3, PIC chapitre 2.4.2). Tous les détails pratiques sont retrouvés dans le chapitre suivant (BPF/C chapitre 2.4.4; 3.3.2.7). (CINGRIA, 2011)

2-5-2 Traitement du risque d'Erreur de dose :

La détectabilité du risque d'erreur de dose ou de produit se fait par l'analyse du produit fini mais ceci est possible uniquement sur les productions en série ; son occurrence peut être réduite par :

- Les Protocoles contrôlés ;
- Les Techniques de travail maîtrisées par la formation ;
- Le Double contrôle des calculs et du matériel ;
- La Zone de production libre de matériel inutile ;
- Aide à la production (le logiciel Cato).

A- Préparation :

Lors de la production il faut éviter les contaminations croisées (BPF chapitre 5.3, PIC chapitre 5.3) et microbiologiques (BPF chapitre 5.2.7, PIC chapitre 5.2.7), les Matières premières utilisées doivent être conformes aux spécifications (BPF chapitre 5.5, PIC chapitre 5.5, BPP chapitre 1.2) et les Zones de productions (BPF chapitre 5.6, PIC chapitre 5.35) Propres et Libres de matériel inutile. L'étiquetage rapide après remplissage et fermeture (BPF chapitre 5.8, PIC chapitre 5.8.2). (CINGRIA, 2011)

B-Analyse produit fini :

Contrôle Qualité pour la production en Série :

Il doit donner la garantie que toutes les exigences ont été respectées (BPF chapitre 6.1, PIC chapitre 6.1.1) et statuer quant à la qualité du produit (BPF chapitre 6.1, PIC chapitre 6.1 Principe)

- Il est possible de renoncer au contrôle final sur la base d'une analyse de risque lorsque (chapitre *BPF 6.2.4 + commentaires 6, PIC chapitre 6.4.2 + 4*) :
 - Les matières premières de base et les procédés sont qualifiés.
 - Les préparations extemporanées :
 - Pour un patient donné : usage immédiat ;
 - Car Libérées sur la base du protocole de fabrication (BPF chapitre 6.2.4) ;
 - La Procédure de production est validée (stérilité) BPF/C chapitre 5.4.
- Il n y a pas d'analyse finale (BPF chapitre 6.2.4, PIC chapitre 6.2.5) pour : les Préparations officinales (petites séries) destinées à être stockées (BPF chapitre 6, BPP chapitre 1.5.4 + chapitre 2.1.)
- Les préparations sont libérées sur résultat d'analyse :
 - Chimique ;
 - Bactériologique BPP chapitre 6.8 ;

- Échantillon permettant une ré-analyse (BPF chapitre 6.3, PIC chapitre 6.3, BPP chapitre 1.5.6)

C- *Documentation* : (PIC chapitre 4, BPP chapitre 3)

Le but de la documentation est de Savoir où, quand et Comment faire et Qui a fait quoi et d'assurer la traçabilité.

D- *Libération* (BPF chapitre 6.5, PIC chapitre 6.5)

La libération se fait Sur la base de:

- Résultat d'analyse
- Dossier de lot

Pour les petites séries: le Contrôle de Qualité peut être remplacé par:

- Procédure de fabrication appropriée
- Examen organoleptique: matières lères
 - Si justifié par le responsable technique
 - Si évaluation du risque (BPF chapitre 6.2.4, PIC chapitre 6.4.4). (CINGRIA, 2011)

E- *Formation* :

(BPF chapitre 2.3, BPF/C chapitre 2.3, PIC 2.3, BPP chapitre 6.6):

- Personnel qualifié, donc formé (BPF chapitre 2.3.1, PIC chapitre 2.1) ;
- Degré de formation adapté aux tâches et aux exigences (BPF chapitre 2.3.1, BPF/C chapitre 2.3) ;
- Production / nettoyage / transport (BPF/C chapitre 2.3) ;
- Formation initiale et Formation continue qui peuvent être interne ou externe, une fois par an ou selon nécessité (BPF/C chapitre 2.3.3) ;
- Toute formation doit être documentée (BPF chapitre 2.3.2).

F- *Validation*.

(BPF chapitre 5.4.2, BPF/C chapitre 5.4, PIC chapitre 5.4.4, Annexe 1.5.5, PIC industrielles Annexe 15, BPP chapitre 6.4.2) :

Renvoi aux BPF PIC/S pour les médicaments à haut risque exigences spécifiques pour la production de cytostatiques :

- Etablit avec certitude que toutes les unités fabriquées seront acceptables de façon constante ;
- Important car pas de contrôle final ;

- Rend visible l'invisible ;
- Permet le contrôle de l'adéquation :
 - des Locaux
 - de l'appareillage, équipement, matériel
 - des Procédures (CINGRIA, 2011)

2-5-3 Traitement du risque d'Erreur d'étiquetage :

La Déteçtabilité de l'erreur d'étiquetage se fait par le contrôle du produit fini :

- Productions en série: fait partie du contrôle final ;
- Production magistrale: Réconciliation ;

Son occurrence est réduite par :

- Étiquetage rapide après la production (BPF 5.8, PIC 5.8.2) ;
- Double contrôle du matériel ;
- Zone de production libre de matériel inutile.

2-5-4 Traitement du risque d'intoxication (Cytostatiques: Toxicité du produit):

La toxicité des cytotoxiques est un problème connu réduire son occurrence passe par la prévention :

- Précautions lors de la manipulation
- Transport sécurisé
- Gestion des déchets

Toxicité du produit :

- Protection des opérateurs PIC 3.6 ;
- Conditionnement (BPF/C 5.8, F 7.6) ;
- Produit fini emballé un à un de manière étanche ;
- Transport (BPF/C 5.8, F 7.9) ;
- Contenants identifiés ;
- Contenants incassables, étanches, fermés ;
- Déchets (BPF/C 5.9, commentaires, F 7.10) (à trier selon la quantité de produits toxiques résiduels). (CINGRIA, 2011) :

3. Travaux personnel.

3.1. Contexte.

En Algérie les capacités d'accueil des malades atteints de néoplasmes sont insuffisantes. Selon les professionnels concernés, l'Algérie se classe très loin des normes de l'OMS qui prévoient un service d'oncologie pour 50 000 habitants et un centre de radiothérapie pour 100 000 habitants. Ainsi les services d'oncologie médicale travaillent dans des conditions de sursaturation et la préparation des chimiothérapies se fait en système décentralisé par les infirmiers dans les services de soins en utilisant des dispositifs de transfert des solutions cytotoxiques, ouverts.

Par contre, dans les pays à taux élevés de survies à 5 ans aux cancers (Europe et Amérique du nord) une organisation rigoureuse de la prise en charge des malades est mise en place, parmi les mesures de sécurisation des soins figure la prévention des risques d'erreurs médicamenteuses du circuit des cytotoxiques avec ses sous processus logistiques et cliniques. Nous avons eu l'opportunité de faire des stages dans deux sites hospitaliers européens, l'APHP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) Antoine Bécclère en France et les HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève) en Suisse.

A l'APHP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris) Antoine Bécclère, la préparation des chimiothérapies est centralisée à la pharmacie de l'hôpital, dans une structure assurance qualité conforme aux BPF. La manipulation des cytotoxiques se fait sous Isolateur avec des systèmes de transfert des solutions clos. Les trois phases de prescription, de validation pharmaceutique et d'administration sont informatisées.

Aux HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève) la préparation des cytotoxiques est centralisée à la pharmacie, dans une structure assurance qualité conforme aux BPF. Le processus clinique est entièrement informatisé de la prescription à l'administration en passant par la préparation qui se fait en PSB type III avec des dispositifs médicaux de transfert des solutions clos et un logiciel d'aide à la production (cato) permettant un contrôle électronique des pesées lors de la préparation des doses individuelles de cytotoxique. Les technologies de l'information sont très développées aux HUG, la sécurisation informatisée du processus cytotoxique avec ses sous processus clinique et logistique est totale.

3.2 Analyse du processus clinique.

Pour l'étude du projet de centralisation de la préparation des cytotoxiques à la pharmacie de l'hôpital en Algérie, nous nous sommes basés sur l'approche processus. Notre travail s'est déroulé en deux grandes étapes : la première étape a été une phase de description et d'analyse du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse. La deuxième étape a été consacrée à l'élaboration du plan directeur de validation du projet UPC.

La démarche que nous avons suivie a été :

- d'analyser le processus clinique cytotoxiques dans deux services d'oncologie médicale, un se situant au CAC de Blida et l'autre se situant à Alger, la clinique d'oncologie médicale Amine ZIROUT ;
- de faire un inventaire des textes réglementaires cadrant la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie et d'estimer son efficacité par comparaison avec la réglementation existante en France et en Suisse ;
- d'effectuer des formations dans des pharmacies hospitalières en France et en Suisse pour étudier l'organisation de la préparation des chimiothérapies en système centralisé, dans le but d'établir le plan directeur de validation de l'unité de préparations centralisées des cytotoxiques injectables.

3.2.1 Définition du cadre du processus analysé.

A- Définition de L'environnement.

Le processus que nous avons étudié s'insère dans deux services d'oncologie médicale différents appartenant au CHU Beni Messous à Alger et l'autre au CAC de Blida avec l'environnement suivant :

- *Employés* : différents acteurs du système de santé dont les statuts et les missions sont différents ;
- *Hôpital* : dont les objectifs sont économies générées et notoriété ;
- *Clients* : c'est-à-dire les malades satisfaits des garanties supérieures apportées sur le produit ainsi que les infirmières grâce à une protection supérieure apportée.

1. Les acteurs de l'environnement :

Nous avons listé l'ensemble des acteurs participant à notre système :

- **Patient** : il est au cœur de notre système qui doit lui assurer une Assurance Qualité de toutes les étapes du circuit de sa prise en charge médicamenteuse anticancéreuse allant de la prescription à l'administration.

- Hôpital : la structure hospitalière est complexe dans son organisation par son nombre de directions et services et par la diversité de qualification des personnels qui y travaillent, on peut citer :
 - a. La direction : la direction des finances, la direction du personnel médical et paramédical, la direction des moyens matériels, direction des travaux, la sous direction de la pharmacie, etc... ;
 - b. Les services médicaux : médecins (chef de service, praticien-hospitalier, interne), cadre infirmier, infirmières ;
 - c. La sous direction des produits pharmaceutiques ;
 - d. La pharmacie satellite au service d'oncologie ;
 - e. Les services divers de l'hôpital : le laboratoire de bactériologie,...
 - f. Le service de sécurité de l'établissement ;
 - g. Les industriels : l'industrie pharmaceutique, les fournisseurs intégrant leur service après-vente (produits, équipements dont postes de sécurité microbiologique, informatique...), (Bonan, 2007)

2. Les ressources :

Nous avons identifié essentiellement quatre types de ressources :

a) **Matériels** Entre autres :

- Petits équipements : chambre froide, microordinateurs...
- Stocks de médicaments, solutés massifs et dispositifs médicaux.

b) **Informationnelles** :

Documentaire notamment : CNHIM, le référentiel du réseau « oncolor », VIDAL...

c) **Energétique** : Électricité :

d) **Financières** :

- *Achats* : c'est la PCH (Pharmacie Centrale des Hôpitaux), centrale d'achat des médicaments et des dispositifs médicaux, qui fournit l'ensemble des centres hospitaliers. Un stock central existe dans les sous-directions des produits pharmaceutiques du CHU et approvisionne chaque service en fonction de ses besoins et donc de ses commandes périodiques. Une pharmacie satellite du service d'oncologie médicale, commande, réceptionne et range l'ensemble des anticancéreux, solutés massifs et dispositifs médicaux stériles.
- *Distribution* : La distribution peut être globale ou nominative :

- a. Au CAC de Blida la distribution est globale : la pharmacie principale assure une distribution globale aux services de soins en fonction de leur commande.
- b. A la clinique Amine Zirout de Beni Messous, La pharmacie satellite du service d'oncologie de la clinique assure une dispensation nominative des médicaments anticancéreux prescrits par des médecins oncologues.

3.2.2 -Définition du produit :

Il s'agit d'une préparation (principe actif dilué dans le solvant adéquat) d'anticancéreux (Médicament toxique pour le personnel qui le manipule et de plus, à index thérapeutique faible donc si la fabrication s'avère non conforme est potentiellement dangereuse pour le patient) et nominative (difficulté de faire des préparations en série, chaque fabrication va être adaptée et différente.

Cette préparation doit être bien dosée, stérile (la fabrication en isolateur stérile ou sous hotte à flux laminaire vertical ainsi que l'ensemble de l'environnement sont également tout à fait spécifiques de cet environnement), intègre, propre (absence de contamination externe d'anticancéreux pouvant être dangereux lors de son maniement pour les soignants), bien emballée et parfaitement étiquetée. Elle possède une stabilité variable et une date de péremption qui impacte fortement sur l'organisation de l'unité.

Elle se présente sous quatre formes possibles en fonction des protocoles de chimiothérapie utilisés et du statut des patients (ambulatoires ou hospitalisés) ou des drogues (concentrations, voies d'administration incompatibilités physico-chimiques..) : poches, seringues, diffuseurs, cassettes, flacons. (Bonan, 2007)

3.3 Méthode d'analyse des processus.

Un processus se définit comme un ensemble d'opérations faites avec des moyens déterminés et selon des règles établies, en vue de remplir un objectif. En d'autres termes, c'est l'ensemble des moyens et activités successives qui transforment des éléments entrants en éléments sortants.

L'analyse des caractéristiques d'un processus est une méthodologie qui doit prendre en compte de nombreux paramètres et intervenants :

- Le ou les clients ;
- Le ou les produits d'entrée ainsi que leurs exigences ;
- Le ou les produits de sortie ainsi que leurs exigences ;

- Le ou les fournisseurs ;
- Le déclencheur du processus ;
- Les personnes qui contribuent au déroulement du processus ;
- Les moyens mis en œuvre ;
- La décomposition du processus en sous processus ;
- Les indicateurs du processus.

L'analyse du processus suppose de le décrire puis d'imaginer des propositions d'amélioration.

- La première étape est une phase de description et d'analyse qui peut se faire selon diverses méthodes : analyse descriptive du processus, analyse logique, identification des problèmes, analyse économique ou analyse des risques.
- La deuxième étape est l'élaboration, la mise en œuvre puis l'évaluation du plan d'amélioration. Il faut pour cela la segmenter en plusieurs phases (Lecllet, 2007) :
 1. Faire l'état des lieux, c'est-à-dire décrire le processus existant ;
 2. Identifier les points forts et les points à améliorer ;
 3. Etablir les points critiques et les priorités ;
 4. Choisir les points à améliorer ;
 5. Choisir et mettre en œuvre des solutions ;
 6. Evaluer l'efficacité de la solution retenue ;
 7. La valider et l'entériner ;
 8. Diffuser la méthode.

Diverses méthodes d'analyse des processus peuvent être utilisées, nous en avons utilisé trois d'entre elles.

1. La méthode des 5M ;
2. La méthode d'analyse des risques AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité) ;

3. La méthode du QQQQCP (Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

3.3.1- Méthode des 5 M.

La règle des 5 M est issue du monde industriel mais est tout à fait applicable dans les établissements de santé. Cette méthode est un outil de réflexion qui permet de passer en revue les facteurs qui influencent la qualité d'un processus, d'un produit ou d'un service. L'analyse doit s'interroger sur les ressources citées dans un processus correspondant aux 5M (Lecllet, 2007) (ANAES, 2008) :

1. **Matière** : tout ce qui est consommable, les matières premières ou l'élément qui est à transformer par le processus ;
2. **Milieu** : l'environnement physique et humain, les conditions de travail, l'aspect relationnel ;
3. **Méthode** : la façon de faire (procédures, modes opératoires, instructions) ;
4. **Main d'œuvre** : le personnel, les professionnels de toute catégorie intervenant dans le processus, en y incluant la hiérarchie ;
5. **Matériels** : les équipements, machines, petits matériels, outils.

C'est la méthode que nous avons utilisé en premier lieu, lors de nos visites au service d'oncologie médicale du CAC de Blida, pour identifier les points de dysfonctionnement ou à risque de dysfonctionnement du processus cytotoxiques (Tab.11).

3.3.2 Méthode prospective d'analyse des risques de type AMDEC.

La problématique de la gestion des risques et la nécessité de sécuriser le processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse, provient des nombreux retours d'expériences notifiés dans la littérature ou vécus notamment dans les centres spécialisés en oncologie.

Ces retours d'expériences concernent : le médicament préparé lui-même : erreurs de produit, de dosage, de solvant, d'étiquetage, d'emballage ou de dispositifs médicaux d'administration ... Ces erreurs décrites ou relevées peuvent avoir ou non provoqué des conséquences sur les patients de gravité importante engendrant même des décès de patients.

Les opérateurs et plus précisément les infirmiers des centres anti cancer concentrent un risque croissant du fait d'un nombre important de préparation dans l'établissement et de cette augmentation du nombre de préparations.

A. Choix de la méthode AMDEC ou Failure Modes and Criticality Effect Analysis (FMECA).

Elle s'est développée dans les années 1960 et était initialement utilisée dans le secteur de l'aéronautique pour accroître la fiabilité des appareils. Elle s'est répandue aujourd'hui dans de nombreux secteurs d'activité : nucléaire, aérospatial, médical.

Nous avons choisi la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leurs Criticité) car c'est l'un des outils adaptés par *l'Institute for Healthcare Improvement (BONNABRY, 2006)* pour aider les hôpitaux à améliorer la sécurité des patients en adaptant leur propre organisation. Elle s'applique bien aux processus du domaine de la santé dans la mesure où elle :

- Est simple à mettre en œuvre ;
- Permet une quantification des risques, même s'il subsiste une part de subjectivité (ordres de grandeur) ;
- Permet de quantifier l'impact de mesures d'amélioration ;
- Ne nécessite pas une formation spécifique ;
- Permet de Calculer la criticité en prenant en compte 3 paramètres complémentaires l'occurrence, la gravité et la détectabilité ;
- Permet le partage de visions autour du processus ;
- Est utilisée pour sécuriser les processus médicamenteux hospitaliers et a fait l'objet de plusieurs publications internationales :
 - « Chimiothérapies » (Int J Qual Health Care 2006;18:9 processus)
 - « Nutrition parentérale » (Qual Saf Health Care 2005;14:93) ;
 - « Prescription informatisée » (JAMIA 2008;15:453) ;
 - « Préparation/administration en néonatalogie » (Int J Qual Health Care 2010;22:170).

L'enchaînement des étapes que nous avons suivies pour effectuer une analyse des risques type AMDEC du processus clinique suivi à la clinique Oncologique Amine ZIROUT sont :

- Constitution d'un groupe d'expert du processus : Deux médecins oncologues ; Deux pharmaciens Galénistes ; Deux infirmiers ; Un médecin du travail ;
- Formation du groupe à la méthode d'analyse des risques type AMDEC ;
- Organisation de séances de Brainstorming pour :

- a. L'identification des modes de défaillance ;
- b. L'estimation de la Fréquence, la Sévérité(Gravité) et la Détectabilité par risque ;
- c. Le Calcul de l'Indice de Criticité: $IC = F \times S \times D$; (ISO/Guide 73:2009) ;
- d. L'Hiérarchisation des IC ;
- e. Proposition d'amélioration et calcul de leur impact potentiel.

1. Etape de description du processus et identification des risques :

Le périmètre de notre analyse de risque concerne le processus clinique suivi dans un service d'oncologie médicale à Alger. Il est initié par le diagnostic chez un patient d'une pathologie nécessitant un traitement par un agent cytotoxique. Ce traitement est prescrit et validé par le médecin oncologue. La prescription est transmise manuellement par un aide infirmier à la pharmacie, où elle est validée par un pharmacien. Le pharmacien ou un préparateur prépare le matériel, les médicaments anticancéreux et les dispositifs médicaux nécessaires à la préparation des doses individuelles des traitements conformément à la prescription. Les médications sont préparées en système décentralisé par les infirmiers. Un aide infirmier dédié à cette tâche assure l'acheminement de la médication vers l'unité de soins (US) pour son administration au malade. L'adéquation entre la prescription et la médication est validée par le corps infirmier. Le cas échéant, l'administration de la médication à un patient peut s'accompagner de mesures de surveillance. En fonction du stade d'avancement de la maladie, le cycle peut s'arrêter à ce stade ou être ré initié. Pour chacune des phases du processus l'équipe a répondu à la question : qu'est ce qui pourrait mal se passer ? Pour une identification la plus exhaustive des modes de défaillance éventuels.les résultats de cette étape sont représentés dans le tableau (12).

2. Etape d'évaluation des risques :

Définition de la norme ISO/Guide 73:2009 :« L'évaluation du risque est le processus de comparaison du risque estimé avec des critères de risque donnés pour en déterminer l'importance». Pour notre analyse nous avons utilisé des tables de cotations explicites établies pour les processus médicamenteux hospitaliers (Tab.3).

Sur la base des tables d'évaluation, le groupe pluridisciplinaire a estimé pour chaque mode de défaillance la probabilité de sa Fréquence, la Sévérité pour le patient et la probabilité

de sa Détection. Le risque étant, la combinaison de l'occurrence (probabilité, fréquence) de la survenance d'un ou de plusieurs modes de défaillance et de la Gravité du préjudice sur l'élément vulnérable, dans notre cas, le malade et l'infirmier.

A cette étape, nous nous sommes attachés à évaluer l'occurrence, la sévérité et la détectabilité des modes de défaillances probables du processus en système décentralisé puis pour chaque risque nous avons calculé son indice de criticité(IC), pour y voir clair et hiérarchiser les modes de défaillances afin d'établir une liste des risques (Tab.13) à traiter, par ordre de priorité (fig.3). L'indice de criticité (IC) étant le résultat du produit suivant :

$$\text{IC} = \text{Fréquence} \times \text{Sévérité} \times \text{Détectabilité}$$

A cette étape et sur la base de tables de cotations explicites (Tab.3), l'équipe pluridisciplinaire s'est attachée à évaluer l'occurrence (fréquence), la sévérité et la détectabilité des modes de défaillances probables du processus. Le risque (*OHSAS 18001:2007*) étant : « la combinaison de la probabilité de la survenue d'un ou de plusieurs événements dangereux (ou expositions à de tels événements) et de la gravité du préjudice personnel ou de l'atteinte à la santé que cet événement ou ces expositions peuvent causer. »

$$\text{IC} = \text{Fréquence} \times \text{Sévérité} \times \text{Détectabilité}$$

La probabilité d'occurrence (incidence), pour chaque mode de défaillance a été classée de 1 à 10, la gravité de l'effet potentiel pour le patient de 1 à 9 et la possibilité de détecter le danger avant qu'il n'atteigne le malade de 1 à 9. Les estimations ont été obtenues par cotation consensuelle de l'équipe pour chaque mode de défaillance possible. Deux oncologues et deux infirmiers spécialisés respectivement pour la prescription et l'administration. Deux pharmaciens Galénistes pour la phase de validation pharmaceutique et de préparation des doses individuelles de cytotoxiques et un médecin de travail pour les étapes concernant les risques professionnels des acteurs du processus ; en prenant soin d'être aussi cohérent que possible dans la cotation des événements iatrogènes possibles. L'indice de la criticité de chaque mode de défaillance a été calculé en multipliant sa fréquence par la sévérité de ses conséquences et les moyens existants pour sa détection. Les scores des indices de criticité sont un minimum 1, maximum, 810). Le but étant d'obtenir une liste des risques à traiter, par ordre de priorité en fonction de la criticité. Les résultats chiffrés ont été résumés dans le (Tab.13).

Puis pour quantifier l'impact (fig. 4) des mesures d'amélioration, l'équipe a réévalué le risque (Tab.14) des différents modes de défaillance potentiels en simulant les scénarios de réorganisation du processus clinique. En premier lieu évaluation de l'amélioration de la sécurité en système centralisé (fig. 4) de la préparation des doses de cytotoxiques injectables

conformément aux référentiels pharmaceutiques (BPF, BPP) pour la préparation en asepsie des médicaments dangereux à l'hôpital. En second lieu évaluation de l'apport de l'informatisation du processus clinique (fig.5)

Tableau N°3 : tables de cotation AMDEC (Williams. E in Hosp Pharm 1994; 29:331-7)

Paramètres du risque	Probabilité	Note
Fréquence		
Aucune occurrence connue (Inexistante)	1 sur 10000	1
Possible mais non documentée (Faible)	1 sur 5000	2à4
Documenté, mais peu fréquent (Modéré)	1 sur 200	5à6
Documentée mais pas fréquente (modéré)	1 sur 200	5à6
Documentée et fréquente (Haut)	1 sur 100	7
Documentée et fréquente (haut)	1 sur 50	8
Erreur documentée, presque certaine (Très haut)	1 sur 20	9
Erreur documentée, presque certaine (très haut)	1 sur 10	10
Sévérité(GRAVITE)		
Peut affecter le système	Ennui léger	1
Problème systémique léger/modéré (Peut affecter le patient)	Problème systémique	2 à 3
Problème systémique majeur (Peut affecter le patient)	Atteinte mineure	4 à 5
atteinte mineur du patient	Atteinte significative	6
Atteint majeur du patient	Atteinte significative	7
Atteinte terminale ou Décès du patient	Atteinte (très) grave	8à 9
DéTECTABILITÉ		
Très élevée (système détectera toujours l'erreur)	9 sur 10	1
Elevée (probabilité élevée de détection avant d'atteindre patient)	7 sur 10	2 à 3
Modérée	5 sur 10	4 à 6
Probabilité modérée avant que l'erreur n'atteigne le patient	4 sur 10	4 à 6
Basse	2 sur 10	7 à 8
Basse probabilité avant que l'erreur n'atteigne le système ou le patient	1 sur 10	7 à 8
Inexistante (Détection impossible par le système)	0 sur 10	9

3.4 Exigences réglementaires liées à la manipulation des cytotoxiques.

L'hôpital n'étant pas une entreprise, il n'y existe aucun levier pour agir, que celui-ci soit hiérarchique, administratif, économique ou financier, de ce fait les exigences réglementaires sont le point d'entrée à minima de la maîtrise des risques des activités hospitalières. Dans la mesure où les obligations légales sont un outil indispensable pour l'efficacité des soins en oncologie, nous nous sommes fixé comme objectif de recenser les textes officiels en rapport avec le processus de chimiothérapie anticancéreuses qui prévalent en France (Tab. 17), en Suisse (Tab. 18) et en Algérie (Tab. 19) dans le but d'estimer par comparaison (Tab.20) le niveau de cadrage réglementaire de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie.

En effet, dès le début des années 1980, des recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques sont publiées, notamment en Amérique du nord et en France. On préconise par exemple la manipulation des médicaments dans des hottes à flux laminaire vertical, le port de gants stériles à usage unique et la séparation des déchets en vue de leur incinération. Les recommandations ont évolué au fil du temps et des expériences si à l'origine étaient l'initiative d'auteurs indépendants, elles tombent progressivement sous l'égide d'associations professionnelles et d'institutions gouvernementales.

3.5 Plan directeur de validation du projet de réalisation d'une UPC.

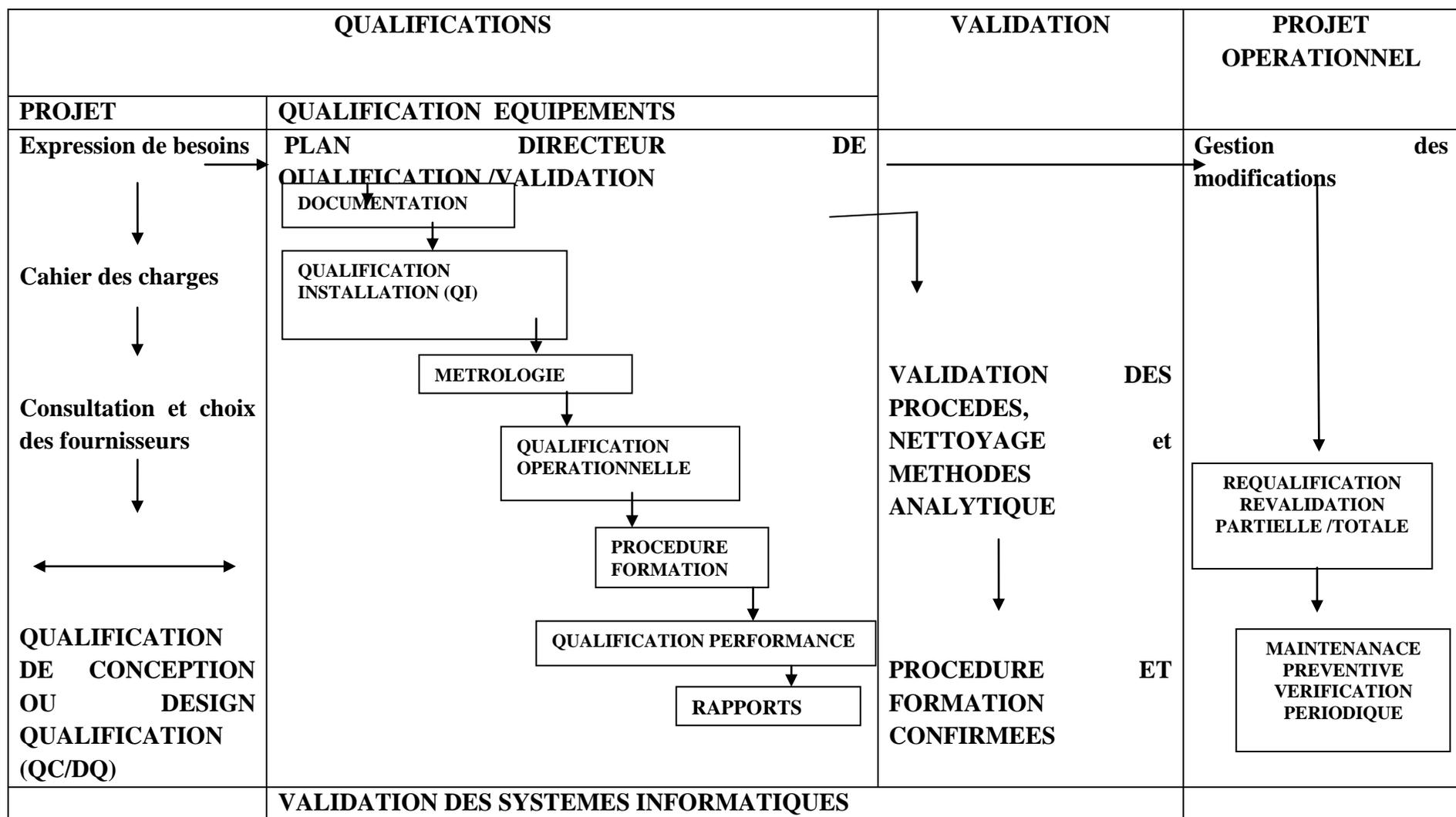
3.5.1. Méthodologie de Qualification/Validation.

Pour maîtriser le projet de centralisation de la préparation en aseptie des cytotoxiques injectables en milieu hospitalier, nous nous sommes basés sur la méthodologie de Qualification/Validation d'un projet pharmaceutique Annexe 15 des EuroGMP) (Tab.4) dans son environnement BPF. En effet, dans la science des procédés, le point d'entrée d'un processus projet est la détermination des besoins techniques des utilisateurs et des référentiels pharmaceutiques (BPF, PIC/S, BPP) permettant de fixer les objectifs du projet sur la base desquels sont élaborés :

- Le cahier des charges (Tab.23) pour l'acquisition des systèmes et des équipements. Ce document constitue la référence pour l'étape de Qualification de Conception des équipements et des installations(QC).

- Le plan directeur de validation, qui est constitué essentiellement par les procédures générales et opérationnelles (Tab.24) permettant de maîtriser le savoir faire technique et organisationnel pour atteindre les objectifs « qualité » du projet et assurer la traçabilité de l'historique du projet de A à Z.

Tableau 4 : METHODOLOGIE DE VALIDATION/ QUALIFICATION DU PROJET (Maitrise et Stratégie – De la conception à l'utilisation)



A- Besoins des utilisateurs :

Nous avons situé le projet dans une clinique spécialisée en oncologie médicale. Les locaux réservés à l'unité de préparation en asepsie se trouvent au sous –sol de la clinique on y accède par la porte principale et ne présente aucune contrainte technique. Les dimensions des locaux à aménager sont: une superficie /100m². Les préparateurs et agents de service travaillent sous responsabilité pharmaceutique. Le personnel doit être qualifié et en nombre suffisant pour permettre de faire face à une charge de travail maximale tout en préservant les conditions de sécurité et de qualité des préparations. L'effectif doit être défini en prenant en compte la variabilité de la charge de travail, afin de gérer en permanence de façon optimale l'organisation de l'unité. La formation et l'évaluation du personnel en charge de cette activité doit être systématique.

- Quantité à préparer et type de préparations :

- Nombre de préparations par 10 000/an ;
- types de préparations : seringues, poches et infuseurs de médicaments anticancéreux ;
- Effectif minimum (réseau ONCOLOR, 2009).

Personnel	10 000 prép/an
Médical	1 ETP Pharmacien 1 ETP Assistant 1 résident
Paramédical	2,5 ETP Préparateur 1 à 1,5 OP

B. Exigences normatives et pharmaceutiques pour le choix technologique :

1. Exigences normatives et pharmaceutiques pour la conception des salles blanches(ZAC)

Environnement :

La fabrication des médicaments stériles doit se faire dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC ou salles blanches). Entrée par des sas réservés (personnel, matériel, substance) ; les ZAC doivent être maintenues à un niveau de propreté approprié et alimentées en air passé sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Les Opérations de préparation (accessoires, produits) et de ; remplissage dans des locaux au sein des ZAC.

Leur Conception pour avoir un environnement adéquat pour chaque opération doit assurer : la réduction du risque de contamination Particulaire ou Microbienne des produits ou des substances. Afin de satisfaire aux conditions requises «en activité» et de manière à atteindre des niveaux de propreté de l'air «au repos». (Normes : BPF /C et PIC/S):

Tableau N°5 : Choix de la classe d'air selon le risque (Normes : BPF et PIC/S):

Classe	Opérations pour produits stérilisés dans leur récipient final	Opérations sur des préparations aseptiques
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels	Préparation et remplissage aseptiques
B : Environnement immédiat d'une zone de travail de classe A		
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels Remplissage de produits	Préparation de solutions destinées à être filtrées
D	Préparation de solution et d'accessoires aux fins de remplissage	Manipulation d'accessoires après nettoyage

- Murs, sols et plafonds en accord avec les normes de protection contre le feu et isolations thermique et sonore ;
- Finitions de travail et des surfaces adéquates pour un nettoyage selon les normes des salles blanches ;
- Conditions d'éclairage appropriées ;

Les matériaux utilisés pour la construction d'un sas doivent être identiques à celles de la salle blanche desservie ;

Plafonds avec jointures étanches ;

Murs avec résistance au contact (chariots) et abrasion sans dommage irréversible ni relargage de particules, jointures étanches ;

Coins arrondis, portes avec ouverture et fermeture facilitées ;

Sols non poreux, non glissant, résistants à l'abrasion ou éventuels produits chimiques; faciles à nettoyer ;

Sols résistants aux charges de chariots ou équipements sans déformation définitive ou avec relargage de particules ;

- Places de travail éloignées des entrées et sorties ;
- Pas de présence ou réduit au minimum d'atelier ou d'équipement de maintenance en ZAC ;
- Limiter au maximum les fenêtres (problèmes d'échange de chaleur et de condensations, contrôle des températures) ;
- Sanitaires séparés et éloignés des ZAC sans risque de contamination croisée
- Nombre d'accès limité ;
- Utilisation de systèmes de sas ou passe-plats pour personnel et matériel avec intervérrouillage ;
- Séparation des sas personnel des sas matériel ;
- Démarcation par lignes ou bancs avec matériel de désinfection ; dans les sas (p. ex. douche d'air pour matériel) ;
- Sortie de secours autres que les sas, avec utilisation sens unique.

Sas personnel : trois zones distinctes :

Zone « noire » : accès direct à l'extérieur du sas avec place l'extérieur pour habits ou accessoires interdits dans la zone plus propre ;

Zone « grise » : zone de transition entre les deux zones « noire » et « blanche » (Banc) ;

Zone « blanche » : accès direct ou par un deuxième sas à la zone propre avec place pour compléter et vérifier l'habillement. Cette zone doit être nettoyée et maintenue de la même manière que la zone propre adjacente ;

Flux d'air positif entre la zone blanche et la zone noire pour limiter la migration de la contamination.

- **Traitement de l'Air**

L'air est un vecteur qui véhicule les microorganismes et ceux-ci ont besoin de supports physiques qui sont les suivants :

- Les poussières (nature minérale ou organique);
- Les émissions cutanées humaines ;
- Les émissions rhinopharyngées.

Le traitement de l'air assure des conditions constantes d'environnement propices à assurer les protections recherchées pour une unité de préparation en asepsie des cytotoxiques.

- Protection du Produit ou de la Manipulation,
- Protection des Opérateurs,
- Protection de l'Environnement

Les Éléments à contrôler sont :

- Charge Particulaire :
- Filtration graduelle de l'Air ;
- Classe d'empoussièrement.
- Pression Relative
- Isoler la zone de travail de l'environnement adjacent ;
- Orienter le sens de l'écoulement de l'air.
- Humidité Relative et Température

Tableau 6 : les différents filtres absolus à haute efficacité pour les particules de l'air :

Grade	Efficacité locale	Dénomination
H10	-	HEPA
H11	-	HEPA
H12	97.5	HEPA
H13	99.75	HEPA
H14	99.975	HEPA
U15	99.9975	ULPA
U16	99.99975	ULPA
U17	99.9999	ULPA

Exigences BPF et ISO:

Les exigences de la qualité de l'air pour la classification des salles propres concernent :

- ⇒ Maximum de particules /m³
- ⇒ Vitesse du flux ;
- ⇒ Taux de renouvellement de l'air ;

⇒ Pression différentielle

Tableau N° 7: Classification selon Maximum de particules /m³

Classe	Nombre Max. de Particules/m ³ (de taille égale ou supérieure à)			
	Au Repos		En Activité	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3 500	0 (1) ISO 4.8 = 20	3 500	-1
B	3 500	0 ISO 5 = 29	350 000	2 000 ISO 7= 2900
C	350'000	2'000	3'500'000	20'000
D	3'500'000	20'000	Non défini	Non défini

Tableau N°8: Limites recommandées de contamination microbiologique en activité :

Classe	Microorganismes vivants (ufc)/m ³	Boîtes de Pétri ufc / 4h	Géloses de contact ufc / plaque	Empreinte de gants (5doigts) ufc / gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau N° 9 : Taux de renouvellement de l'air Pression différentielle par classe :

Classe	Taux de changement d'air (V/h)	Différence de pressions > 10 Pa	
		Aseptique Normale	Isolateur Cytostatiques
A	> 50	Flux laminaire ++++ (pression)	Isolateur +
B	40 – 50	Salle environnant Flux turbulent +++(pression)	
C	> 30	Salle de préparation et SAS ++(pression)	Salle environnant l'isolateur ++
D	15 - 20	Opérations secondaires (Laverie, Mirage, etc.) +(pression)	Sas +++

La température : 21 – 23°C

L'humidité : selon produit et procédés 30 – 65 % est acceptable

La lumière : 300 Lux à 1 m

Cette démarche d'analyse des besoins quantitatif et qualitatif (SADEGHIPOUR F, 2008) nous a permis d'aboutir à l'élaboration des recommandations (Tab. 26) pour le cahier des charges pour la conception des ZAC.

2. Choix du type d'équipement pour le travail sous flux d'air laminaire :

Plusieurs types d'équipements correspondant aux pratiques sont envisageables :

- Hotte à Flux Laminaire d'Air HFLAV de type IIb (fig.10) ;
- Poste de sécurité biologique type III (PSB III) sans stérilisation initiale avec SAS de transfert (fig.9) ;
- Isolateur avec stérilisation initiale (fig.8) possibilité de demi-scaphandre et d'isolateur de transfert

Les isolateurs et les PSB type III répondent à la définition « Isolateurs » (norme EN/ISO 14644-7) : Separative devices:« equipment utilizing constructional and dynamic means to create assured levels of separation between the inside and the outside of a defined volume ». Du fait qu'ils permettent, d'une part une séparation physique étanche et aérodynamique et d'autre part, nécessitent un accès par un isolateur de transfert comme SAS d'entrée matière. Alors que les HFLAV ne permettent qu'une séparation aérodynamique.(L. BOUCHOUD, 2011) (C. STUCKI, 2011)

Les équipements sous flux d'air laminaire sont caractérisés par la production d'une atmosphère stérile dénuée de particules dans le but de protéger le produit contre une contamination extérieure, de protéger les opérateurs et de protéger l'environnement. Le traitement de l'air par filtration stérilisante nécessite l'utilisation de :

- Pré filtre avec une efficacité de filtration des particules de l'air supérieure à 70-90% ;
- Des filtres à Très Haute Efficacité (THE) ou *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) Filter Efficacité > 99.97% (particules > 0.3µm):

Tableau 10 : grade des filtres HEPA en fonction de la classe d'air

<i>Grade</i>	<i>Efficacité locale</i>	<i>Dénomination</i>
<i>H12</i>	<i>97.5</i>	<i>HEPA</i>
<i>H13</i>	<i>99.75</i>	<i>HEPA Min pour classe B</i>
<i>H14</i>	<i>99.975</i>	<i>HEPA Min pour Classe A</i>

La ventilation ou Taux de renouvellement horaire d'air est très important car il permet le retour à la classe A très rapide ainsi que l'évaporation rapide des désinfectants et des potentielles contaminations chimiques. L'évacuation doit se faire vers l'extérieure à travers des filtres HEPA doublés de filtre à charbon pour adsorber les cytotoxiques (recommandations SUVA, 2004). La pression négative est recommandée pour la manipulation des cytotoxiques pour protéger le produit et le manipulateur que ce soit pour les HFLAV ou pour les ISOLATEURS/PSB III.

Le Risque de contamination microbienne en fonction du type d'équipement :

Les isolateurs/PSB III sont efficaces contre le risque de contamination microbienne grâce à leur barrière physique. Alors que les hottes à flux laminaire verticale présentent un risque élevé de contamination microbienne contrairement aux flux horizontal qui constitue une barrière aérodynamique efficace contre les contaminations de l'air environnemental. Ces dernières ne peuvent pas être utilisées pour la préparation des cytotoxiques car elles présentent un grand risque de contamination chimique pour l'opérateur. (L. BOUCHOUD, 2011) (C. STUCKI, 2011)

La figure (2) (EJHP 2004;6:134-137) est une comparaison les risques de contamination microbienne entre un isolateur et les deux types de hottes à flux laminaire (HFLAV, HFLAH).

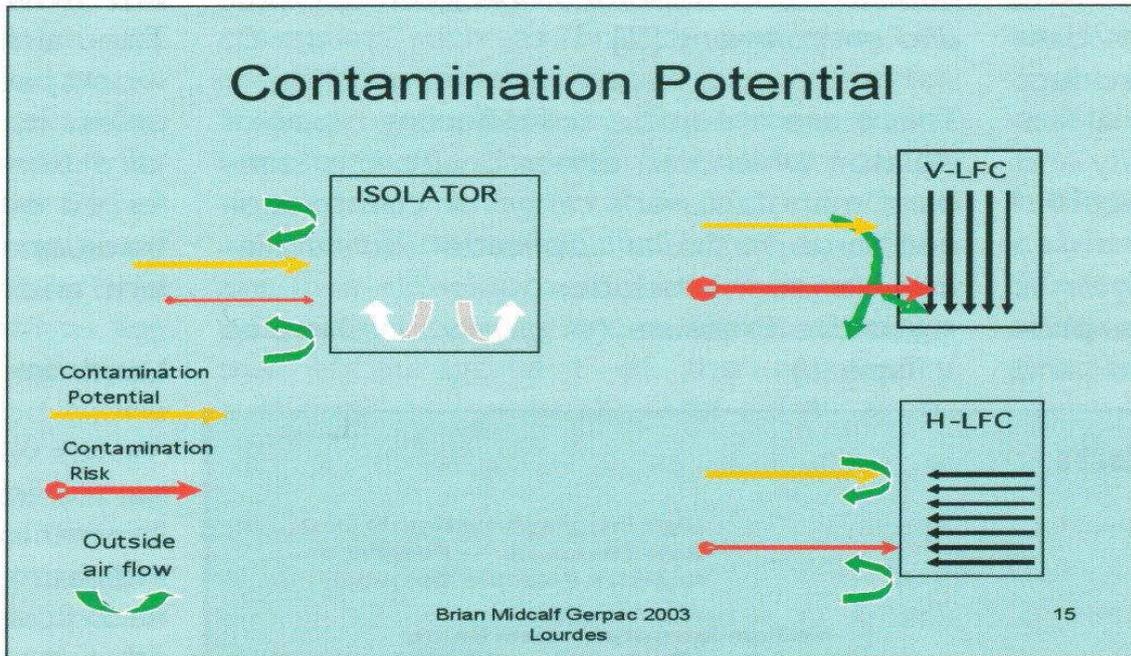


Figure 2. Schematic of the contamination potential for isolators compared to vertical (V-LFC) and horizontal (H-LFC) laminar flow cabinets respectively.



Figure 8: Photo isolateur rigide



Figure 9 : photo PSB III



VERTICAL LAMINAR FLOW CABINETS

A range of vertical laminar flow cabinets available in

Figure 10 : photo HFLAV

L'analyse des avantages et inconvénients des différents types d'équipements (STUCKI, 2008) pouvant être utilisés pour les opérations de transfert des solutions de cytotoxiques en milieu hospitalier, nous a permis de faire les recommandations quant au choix du type d'équipement de confinement sous flux d'air laminaire.

3.5.2 Elaboration du Plan Directeur de validation.

La méthode du QQQQCP est une méthode d'analyse descriptive d'un processus. Cette méthode est appliquée à la fois pour définir précisément un problème et un plan d'actions. Des questions sont posées afin de caractériser une situation : **Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?**

- Les actions : **Quoi ?** De quoi s'agit-il ? Quels sont les éléments, les actions, les opérations qui caractérisent la situation ? Que veut-on faire ? Que peut-on faire d'autre ?

- Les personnes concernées : **Qui ?** Qui est acteur ? Qui est responsable ? Qui est concerné par la situation ? Qui va faire quoi dans le projet ?

- Le domaine, les lieux : **Où ?** A quel endroit ? En quel lieu, quel secteur ou quel service l'action va-t-elle être conduite ? Peut-on le faire ailleurs ? Devrait-on le faire ailleurs ?

- Le temps : **Quand ?** Quand se passe la situation ? Quelle est la fréquence ? Depuis quand ? A quel moment devrait-on le faire ? Sur quelle durée ? A quel moment le plan sera mis en œuvre ? Quand allons-nous contrôler les résultats obtenus ?

- Les moyens et les méthodes : **Comment ?** Comment se déroule la situation ? De quelle manière (procédures, instructions, modalités) ? Avec quel équipement ? Comment devrait-on faire ? De quelle façon allons-nous procéder pour être plus efficace ? Comment allons-nous contrôler l'application de la nouvelle procédure et les résultats obtenus ?

- Les motifs et objectifs : **Pourquoi ?** Pourquoi faire cela ? Pourquoi cette anomalie ? Quels sont les objectifs du processus ? Dans quel but est instaurée la solution ?

Le QQQQCP est plus spécifiquement requis pour la résolution de problèmes organisationnels et la réalisation d'une analyse qualitative complète et rigoureuse. Cet outil est tout à fait adapté pour structurer, clarifier et planifier la mise en place des mesures correctives, permettant ainsi d'éviter d'oublier un élément indispensable. De même, il peut aider à constituer le plan d'une procédure et tout autre document qualité. En pratique, pour ne pas rester sur une analyse superficielle et incomplète, les questions devront être posées de manière la plus exhaustive et la plus rigoureuse possible. Les réponses devront être synthétiques et ciblées. (Boudy, 2007).

Cette méthode nous a permis de faire des recommandations d'une part, pour le système de gestion documentaire (Tab.25) dans le but d'atteindre l'objectif d'organiser le fond et la forme des documents qualité.

En effet, Il est important que la présentation des procédures soit synthétique, aisément compréhensible et mémorisable. Les passages importants peuvent être mis graphiquement en valeur. L'usage de logigrammes est appréciable. Elles doivent être paginées, référencées, datées (réalisation, validation, mise en place, révision). Leur forme peut être très succincte mais nécessitant des renvois à des annexes, ou bien l'ensemble des documents nécessaires à leur exploitation peuvent être regroupé en leur sein. Le responsable de la validation est indépendant du responsable de la rédaction, sa compétence pouvant s'étendre au fond mais n'être limitée qu'à la forme du document, ce qui doit être défini préalablement.

D'autre part, de faire des recommandations pour la qualification/validation des principaux systèmes « assurance qualité » permettant de prouver que le procédé à mettre en œuvre permet d'obtenir la sécurité attendue et de déterminer les variables du procédé et les limites d'acceptation pour ces variables.

Les buts de la Qualification/Validation sont :

- De concevoir correctement les locaux conformément aux normes ;
- D'installer (ou faire installer) correctement l'équipement en accord avec les plans d'installation ;
- D'établir les spécifications d'utilisation et réaliser les tests pour s'assurer que le matériel fonctionne correctement dans des conditions normales d'utilisation ou dans des conditions défavorables « worst case »,
- De rédiger des projets de procédures de qualification/validation, d'utilisation, de nettoyage et de maintenance du matériel puis faire évoluer ces procédures vers les versions définitives,
- De finaliser et documenter la formation du personnel qui interviendra sur le nouveau matériel.

A- Qualification des Equipements et des systèmes :

1. Recommandations pour l'organisation générale et des essais de qualifications :

Le but de ces recommandations (Tab.26) et (Tab.27) est de fixer d'une part les responsabilités de la direction de l'hôpital, des sous traitants éventuels, du pharmacien responsable de l'UPC et l'organisation du dossier de qualification. D'autre part, arrêter la composition du « comité de qualification/validation », et déterminer clairement les missions de

chacun : fournisseur, responsable maintenance, travaux neufs, pharmacien responsable de l'UPC, laboratoire de contrôle. Pour chaque phase ou étape qui suivent l'ordre chronologique suivant:

- Qualification de conception (QC) ou "Design qualification".
- Qualification d'installation (QI) ou "Installation qualification".
- Qualification opérationnelle (QO) ou "Operational qualification" ;

2. Qualification de conception (QC) :

Après études des offres proposées, le concepteur sera choisi et une Qualification de Conception (Tab.28) sera réalisée. C'est la vérification documentée que la conception des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés.

Cette qualification de conception finalisée, par un rapport de QC, permet l'étude des points suivants :

Traitement d'air (HVAC) : Il doit être en conformité avec les normes BPF :

- Niveau d'efficacité des filtres HEPA (entrée et sortie).
- Pression relative.
- Monitoring de la pression des différentes zones et la pièce de travail avec alarme.

Surfaces. :

- L'ensemble des surfaces de travail doivent être accessibles pour le nettoyage et la désinfection.
- Elles ne doivent pas se corroder avec les produits de désinfection et les produits fabriqués.
- Platines pour les points d'entrée des fluides ou de monitoring particulière ou bactérien.
- Plan de travail sans vibration et apte à recevoir l'équipement de fabrication.
- Limitation des soudures afin de faciliter le nettoyage.

Agencement et dimensions des locaux :

Colles et lubrifiants : Résistants aux agents de stérilisation et de désinfection.

3. Qualification d'Installation (QI) :

L'exécution de la qualification d'installation doit prouver que le système/équipement a été correctement installé (Tab.29) dans son environnement opérationnel prévu, conformément aux spécifications de conception et aux recommandations du fournisseur. Les instruments de mesure devront être identifiés, listés et classés comme critiques ou non critiques. Les

instruments critiques sont définis comme étant les instruments ayant un impact sur la qualité ou l'efficacité du produit fini.

Les procédures de calibration, maintenance, nettoyage et opérationnelles sont identifiées durant cette phase et devront être rédigées avant la validation des process.

4. Qualification Opérationnelle (QO) :

La qualification opérationnelle, réalisée à l'issue de la qualification d'installation, a pour rôle d'exécuter des tests de fonctionnalité dans des limites opératoires définies (Tab. 30). Toutes les fonctions identifiées comme critiques nécessiteront des tests explicites. La qualification opérationnelle apporte les preuves documentées que chaque élément du système, fonctionne de manière satisfaisante et conformément à l'intégralité des spécifications de performance.

Les essais à réaliser sont :

- Contrôle des pressions différentielles ;
- Efficacité des filtres HEPA ;
- Intégrité des filtres HEPA ;
- Contrôle du taux de renouvellement horaire de l'air ;
- Schémas aérauliques ;
- Comptage particulaire et cinétique de décontamination particulaire ;
- Test de régulation de pression et de fonctionnement des alarmes ;
- Niveau sonore de l'isolateur dans son environnement,
- Niveau d'éclairage.

B. Validation des procédés :

1- Validation du procédé aseptique par Media Fill tests :

Définition de ISO/DIS 13408-1, Traitement aseptique des produits de santé, 1996 :

« Media Fill tests est une méthode d'évaluation d'un procédé de remplissage aseptique, utilisant un milieu de culture »

Le but est de valider l'asepsie du procédé, évaluer le risque de produire des unités non stériles et évaluer la formation du personnel.

La validation par media-fill peut être de 2 ordres : validation initiale ou validation périodique (Tab.31)

LA VALIDATION INITIALE : Un nouvel opérateur, un opérateur/équipement qui n'a pas produit depuis au moins 12 mois, Un nouvel équipement, Une intervention/changement majeur,

WORST- CASE : L'introduction de cette notion dans les tests médiafill est de rendre compte de l'innocuité de conditions limites défavorables sur la stérilité d'une préparation aseptique.

Les protocoles doivent s'approcher le plus possible des conditions normales d'un remplissage aseptique tout en incluant les conditions les plus défavorables. Ceci ne doit pas entrer en contradiction avec les BPF.

MILIEUX DE CULTURE : fertile, stérile, limpide

- Hydrolysate de caséine et de soja (TS ou TSB) pour micro-organismes aérobies (bactéries et champignons) et certains anaérobies ;
- Thioglycolate pour micro-organismes anaérobies et certains aérobies. (*USP 26 <1206>, 2003*).

MEDIA-FILL : NOMBRE D'UNITES : Un minimum de 3 tests conformes consécutifs est nécessaire pour que le procédé aseptique soit validé. Le nombre d'unités proportionnel à la taille du lot (ISO 13408-1): hôpital: le nombre d'unités doit être représentatif de la production quotidienne.

Critère d'acceptation hôpital= 0 positif.

VALIDATION PERIODIQUE : La validation est à programmer 1 fois par année, pour chaque opérateur, selon des protocoles simplifiés. (S. Fleury-Souverain, 2011)

2. Nettoyage des locaux.

Le nettoyage est une Opération critique et fait partie intégrante du process pharmaceutique. Il existe différentes méthodes de nettoyage des locaux: Manuelle ; Systèmes automatiques ; Nettoyage en place - NEP (CIP – Clean In Place, Automatique) ; Stérilisation en place - SEP (SIP – Sterilization In Place, Automatique) ; Stérilisation à la vapeur (non automatisée) ; Stérilisation chimique ; Désinfection (sanitisation) chimique. Le critère de choix de la méthode de nettoyage est que le procédé soit reproductible et efficace, son automatisation et son degré de sophistication sont secondaires. Le Nettoyage idéal est non toxique pour les opérateurs ; non inflammable ; Sèche rapidement mais laisse le temps d'agir ; N'abîme pas les surfaces des salles blanches ; Ne laisse pas de particules ou de résidus qui peuvent contaminer ou détériorer le produit pharmaceutique ; Enlève les contaminations indésirables avec un coût raisonnable.

Nous avons opté pour l'utilisation d'une méthode manuelle de nettoyage des salles blanches (Tab.32). La désinfection des surfaces se fait par lavage, (désinfection chimico-mécanique). Et celle des objets par trempage. Un entretien quotidien et un nettoyage complet

Hebdomadaire. Le nettoyage doit être vérifié par un contrôle régulier de l'état bactériologique des salles blanches. (F.SADEGHIPOUR, 2011)

3. Contrôle de la propreté des locaux de préparation.

Les opérations de nettoyage doivent être validées afin de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. On contrôle (Tab.33) :

La charge en particules non viables dans l'air à l'aide d'Appareil à comptage des particules optico-électronique. On obtient le nombre de particules d'une certaine taille/m³ qui doit être conforme aux Normes BPF, PIC/S et ISO en fonction de la classe d'air (A, B, C ou D), de la taille particules ($\leq 0.5\mu\text{m}$ ou $\geq 5\mu\text{m}$) et système au repos ou en activité.

LA CHARGE DES PARTICULES VIABLES : Méthode de sédimentation sur des boîtes de pétri ou par Méthodes par « air impact » ou Méthode par filtration. On obtient le nombre de cfu/plaque

LA BIO CHARGE DES SURFACES DE TRAVAIL, MURS, EQUIPEMENTS, HABITS : on utilise des méthodes par plaque de contact et Méthode par écouvillonnage on obtient le nombre de cfu/plaque.

LA BIOCHARGE DES GANTS : on utilise la Méthode empreinte et on obtient le nombre de cfu/plaque.

Les résultats obtenus doivent être conforme aux normes BPF, PIC/S : Limites recommandées de contamination microbiologique en activité (Tab.8).

4. Qualification initiale et continue des operateurs.

La Méthode se base sur la formation d'un formateur interne (V. HERRERA, 2011) par l'organisation des cours et stages pratiques internes. La validation de la manipulation par le test de simulation de remplissage aseptique (media-fill test). La notification des résultats dans le cahier de formation. Organiser éventuellement des formations complémentaires externes.

La qualification des opérateurs concerne, la formation de base pour les nouveaux collaborateurs, la formation continue, la vérification de l'efficacité de la formation (p.ex. media-fill) et l'enregistrement des formations (dossiers de formation) (Tab.39).

5. Flux du matériel et flux des personnes.

Le flux du matériel : L'Entrée des matières premières et du matériel en salle blanche par passage du matériel par le SAS entrée après décontamination par trempage. Les préparations finies et emballées passent par un SAS de sortie.

Le flux des personnes : passage par le SAS personnel après habillage conformément aux règles exigées par BPF et PIC/S en fonction de la classe d'air (A, B, C, D) avec des Vêtements de travail de qualité adaptés (Tab.34). Lavage hygiénique des mains (Eau + savon simple) et Désinfection hygiénique des mains (Solution hydro-alcoolique). (F. GROSSRIEDER, 2011)

6- Règles de travail sous flux d'air laminaires.

Un flux laminaire ne rend rien stérile, mais il permet aux objets stériles de le rester à condition de respecter les procédures de travail. Différentes catégories de documents doivent être utilisées des : SOP, MOE, Protocoles, Fiches de fabrication, etc. pour atteindre cet objectif. (V. HERRERA, 2011)

Les Techniques de travail sous flux laminaire nécessitent : d'avoir une quantité minimale d'objet sous la hotte ; d'organiser l'emplacement des objets ; de limiter les mouvements ; de Laisser les mains sous le flux ; de valider le processus de travail (Tab.35).

7. Recommandations pour la préparation d'une seringue, d'une poche ou d'un infuseur d'anticancéreux.

Les recommandations pour les modalités (matériel, méthodes et enregistrement) de préparation d'une seringue d'anticancéreux, d'une poche ou d'un infuseur sous flux laminaire sont représentées dans les tableaux (36-37-39).

8. Recommandations pour le transport des médicaments cytotoxiques.

Afin de protéger les personnes transportant les médicaments cytotoxiques et les médicaments eux-mêmes, le transport de ces produits s'effectue au moyen de bacs de transports spécifiques. Les recommandations pour les modalités du transport des médicaments anticancéreux qui seront préparés à l'UPC vers les services cliniques et des spécialités de médicaments anticancéreux de la pharmacie vers L'UPC sont représentées dans le tableau (Tab.40)

9. Conduite à tenir en cas d'incident avec des anticancéreux.

La conduite à tenir en cas de bris de flacon ou d'écrasement d'une forme orale d'un médicament anticancéreux et les mesures à prendre en cas de projection sur un membre du

personnel au sein de la pharmacie ou du service clinique au cours des manipulations, des soins ou du transport; sont représentées dans le (Tab.41).

4. Résultats, Discussion et Recommandations :

4.1 Résultats.

4.1.1 Résultats de l'analyse du processus clinique par la méthode des 5M.

Le tableau 11, représente les principaux dysfonctionnements non intentionnels observés dans les ressources du processus clinique cytotoxique. Ainsi les cinq systèmes ressources du processus (Tab.11) à savoir les **Matières**, la **Main d'œuvre**, le **Milieu**, les **Matières** et les **Méthodes**, qui influencent la qualité du processus présentent des dysfonctionnements. Nous observons (Tab. 11) que la qualité n'est pas au cœur des préoccupations de l'institution hospitalière.

Tableau 11 : Les principaux dysfonctionnements observés par la méthode des 5M dans le processus clinique cytotoxiques.

Systèmes	Dysfonctionnements /BPF.
Matières	Les dispositifs médicaux utilisés, pour le prélèvement des solutions, la reconstitution des lyophilisats (dispositif de transfert) sont ouverts. Ils ne permettent pas de sécuriser les manipulations pour les infirmiers, ni le respect de l'environnement. Le risque septique pour le patient est important par contamination interne de la préparation. Aucune précaution n'entoure la manipulation des flacons de médicament cytotoxiques qui peuvent même être rangés avec de la nourriture dans les réfrigérateurs.
Main d'œuvre	Les infirmiers, préparent les doses de cytotoxiques prescrites, sans respecter systématiquement, le minimum de précautions mises en place pour éviter leur intoxication. Ce fonctionnement ne répond pas aux recommandations , qui préconisent qu'à partir de 2000 (CCLIN) préparations de cytotoxiques /an, elles soient effectuées par un personnel formé, informé, en nombre limité et sous la responsabilité d'un pharmacien,
Milieu	Non-conformité aux BPF : des flux matières, personnel, des matériaux de recouvrement des murs, des surfaces et absence de zone à atmosphère contrôlée,

Matériel	Présence de hottes à flux d'air laminaire verticales. Ces hottes ne sont pas entretenues et Qualifiées de manière à prouver leur efficacité.
Méthodes	Absence de vérification systématique de la conformité de la prescription/protocole, Absence de rédaction systématique de la fiche de préparation ; Absence de contrôle systématique de la préparation ; Absence d'étiquetage systématique ; Absence d'enregistrement systématique, dans un ordonnancier.

4.1.2. Résultats de l'analyse des risques du processus clinique cytotoxique.

Le tableau 12, décrit le processus clinique et fait le lien entre les notions de danger, d'élément vulnérable, d'exposition aux dangers tel que défini par la norme ISO 31000 :2009(ISO /Guide 73 :2009). Il est à remarquer (Tab 12) que le malade est le principal élément vulnérable du processus suivi par l'infirmier.

Tableau 12 description du processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse et risques auxquels s'exposent les éléments vulnérables du processus

Processus	Système décentralisé	Élément vulnérable	Modes de défaillances possibles
Prescription	manuscrite	Le malade	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Erreur de rédaction du protocole par le médecin ➤ Choix du faux protocole ➤ Prescription incomplète ➤ Erreur de dose ➤ Erreur de diluant ➤ Faux patient
Transmission	manuel par un aide infirmier	Le malade Et aide soignant	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Transmission tardive ou oubliée
Validation pharmaceutique	pharmacien	Le malade	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Manque de lisibilité ➤ Non détection erreur
Matériel/ Préparation	Par pharmacien et/ou infirmier	Le malade pharmacien et/ou infirmier	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Erreur préparation matériel ➤ utilisation produit périmés Produit en rupture de stock
préparation des doses	Par infirmier Manuelle sous hotte en système ouvert,	Le malade infirmier	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Erreur de dose ➤ Faux produit (P.A) ➤ Faux diluant / solvant ➤ Contamination croisée ➤ Erreur d'étiquetage ➤ Contamination microbienne ➤ Oubli / retard de fabrication ➤ Erreur de données de traçabilité ➤ Contamination de l'opérateur
livraison à US	Par aide-infirmier	Le malade infirmier	<ul style="list-style-type: none"> ➤ erreur de livraison ➤ non respect de la T °de conservation
administration	L'infirmier	Le malade Infirmier	<ul style="list-style-type: none"> ➤ mauvais patients ➤ erreur voie d'administration ➤ erreur débit ➤ erreur horaire/jour administration ➤ erreur conservation/péremption ➤ contamination infirmier ➤ contamination patient ➤ contamination microbienne ➤ extravasation

La première phase du processus est la prescription qui se fait manuellement par des médecins oncologues. Les modes de défaillance possibles sont : L'erreur de rédaction du protocole par le médecin, choix du mauvais protocole, prescription incomplète, erreur de dose, erreur de diluant, mauvais patient. L'élément vulnérable exposé à ses dangers est le malade. La deuxième phase est la transmission manuelle du protocole de soins à la pharmacie par un infirmier. Le mode de défaillance possible est le retard ou l'oubli. L'élément vulnérable exposé à ce danger est le malade. La troisième phase est la validation pharmaceutique du protocole par le pharmacien. Les modes de défaillance possibles sont une écriture illisible du prescripteur et la non détection de l'erreur de prescription par le pharmacien. L'élément vulnérable est le malade. La quatrième phase est la préparation du matériel (flacons d'anticancéreux, DMS, ..) par le pharmacien ou le préparateur. Les modes de défaillance possibles sont : erreur lors de la préparation du matériel, utilisation de produit périmés ou rupture de stock. L'élément vulnérable est le malade. La cinquième phase est la préparation des doses individuelles par l'infirmier. Les modes de défaillance possibles sont : Erreur de dose, mauvais produit (P.A), mauvais diluant / solvant, contamination croisée, erreur d'étiquetage, contamination microbienne, oubli / retard de fabrication, erreur de données de traçabilité, contamination de l'opérateur. Les éléments vulnérables sont le malade et l'infirmier. La sixième étape est la livraison à unité de soins ; Les modes de défaillance possibles sont l'erreur de livraison et non respect de la T °de conservation. Les éléments vulnérables sont le malade et l'infirmier si la médication est mal emballée. La septième étape est l'administration de la dose par voie parentérale par l'infirmier ; les modes de défaillances possibles sont : mauvais patient, erreur voie d'administration, erreur débit, erreur horaire/jour administration, erreur conservation/péremption, contamination infirmier, contamination patient, contamination microbienne, extravasation ; les éléments vulnérables aux dangers sont le malade et l'infirmier.

Concernant la criticité des modes de défaillance potentiels, d'une part le tableau 13 donne l'évaluation faite par l'équipe pluridisciplinaire. D'autre part la et la figure 3 montre le niveau de criticité des risques.

Tableau 13 : Matrice de criticité des modes de défaillances potentiels du processus chimiothérapie anticancéreuse.

Etapes	Modes de défaillance	Fréquence	Sévérité	DéTECTABILITÉ	IC
Prescription	Erreur de diluant	10	9	7	630
	Erreur de dose	6	9	9	486
	Erreur dossier patient	8	9	2	144
	Mauvais patient	5	9	3	135
	Choix du mauvais protocole	2	9	7	126
	Erreur rédaction protocole	9	3	1	27
	Prescription incomplète	8	3	1	24
Transmission	Oubli, retard	2	3	1	6
Validation pharmaceutique	Non détection erreur prescription	10	7	9	630
Préparation	Contamination microbienne	10	9	9	810
	Erreur de dose	6	9	9	486
	Contamination croisée	7	5	9	315
	Mauvais produit(Pa)	4	9	6	216
	Faux diluant/solvant	6	9	3	162
	Erreur d'étiquetage	4	9	3	108
	Erreur de données de traçabilité	10	5	1	50
	Oubli, retard de préparation	4	5	2	40
	Contamination operateur	10	5	1	50
Matériel	Erreur préparation matériel	3	9	3	81
	Utilisation de produit échu	4	5	9	180
	Rupture de stock	10	7	9	630
Administration	Contamination microbienne	4	9	7	252
	Erreur conservation/péremption	4	7	7	196
	Erreur débit	8	7	1	56
	Défaillance matériel	2	9	2	36
	Mauvais patients	4	9	1	36
	Extravasation	2	7	1	14
	Contamination patient	1	9	1	9
	Erreur voie d'administration	1	9	1	9
	Contamination infirmier	9	7	9	567

La figure 3 est une représentation des niveaux de criticité des différents modes de défaillance potentiels du processus clinique cytotoxique.

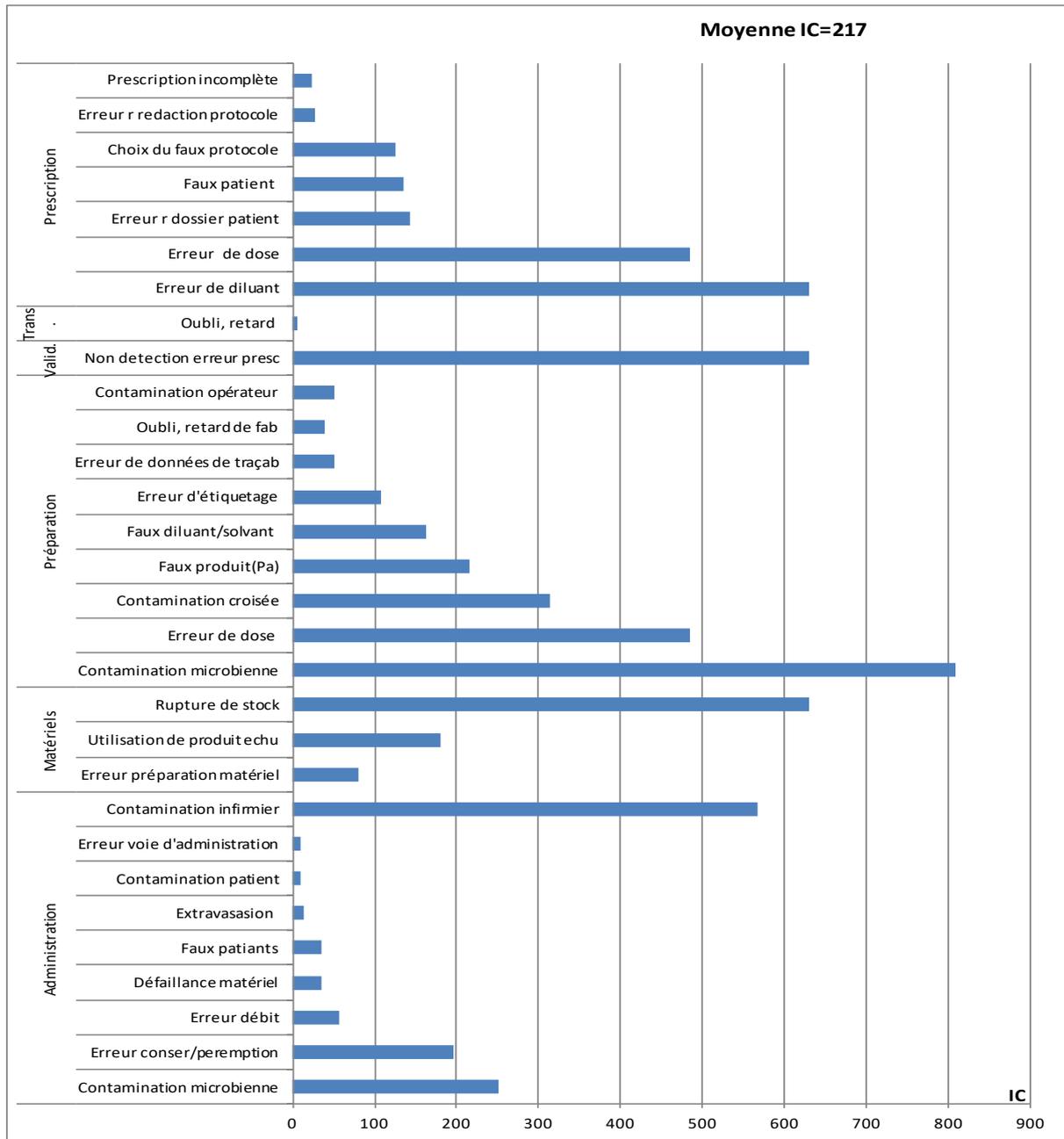


Figure (3): niveau de criticité des modes de défaillance

Ainsi, la criticité des différents modes de défaillances potentiels du processus,(Tab. 13)et (fig. 3) montrent 32 modes de défaillances possibles ; les risques les plus critiques par ordre décroissant sont:

Processus Global : contamination microbienne (IC = 810) ; la non détection de l'erreur de prescription lors de la validation pharmaceutique (IC=630) ; l'erreur de diluant (IC=630) ; la rupture de stock (IC=630) ; la contamination infirmier (IC=567) ; l'erreur de dose (IC=486).

Étape de la prescription manuelle : les risques les plus critiques pour le malade sont : l'erreur de diluant (**IC= 630**), l'Erreur de dose (**IC=486**) et l'erreur sur le dossier patient (**IC : 144**) ; Mauvais patient (**IC : 135**) ; choix du mauvais protocole (**IC : 126**).

Étape de validation pharmaceutique, les risques les plus critiques pour le malade sont : la non détection de l'erreur de prescription (**IC = 630**).

Étape de préparation du matériel : la rupture de stock comme mode de défaillance le plus critique avec un (**IC = 630**).

Étape de préparation des doses individuelles de cytotoxiques : la contamination microbienne avec un (**IC= 810**) suivi par l'erreur de dose (**IC = 486**) ; contamination croisée (**IC = 315**) ; mauvais produit (**IC =216**); Erreur diluant/solvant (**IC = 162**).

Étape de l'administration par voie parentérale présente comme risques les plus critiques la contamination des infirmiers par les cytotoxiques (**IC : 567**) ; la contamination microbienne de la préparation avec un **IC de 252**, Erreur de la conservation/péremption de la médication avec un **IC de 192**.

Toutefois l'estimation de l'IC moyen est de **217** (fig.3)

Pour ce qui est de l'évaluation de l'impact de la mise en place des mesures d'amélioration d'une part le tableau 14, évalue la réduction de la criticité des modes de défaillance potentiels que permettrait la réorganisation du processus en système centralisé et en système informatisé. D'autre part la figure 4 montre la réduction des niveaux de criticité des risques en fonction du système d'organisation.

Tableau 14 : Indices de criticité (IC) des modes de défaillance avant après mesures
d'améliorations :

Étapes	Mode de défaillance	Décentralisé	Centralisé	Informatisé
Prescription	Erreur de diluant	630	630	175
	Erreur de dose	486	486	175
	Mauvais patient	135	135	135
	Choix du faux protocole	126	126	126
	Erreur rédaction protocole	27	27	27
	Erreur dossier patient	144	144	144
	Prescription incomplète	24	24	24
	Transmission	Oubli, retard	6	6
Validation phm	Non détection erreur prescription	630	630	175
Préparation	Contamination microbienne	810	252	252
	Erreur de dose	486	252	175
	Contamination croisée	315	252	252
	Faux produit(Pa)	216	175	54
	Faux diluant/solvant	162	108	54
	Erreur d'étiquetage	108	108	42
	Erreur de données de traçabilité	50	32	27
	Oubli, retard de fabrication	40	40	40
	Contamination opérateur	50	27	27
	Matériel	Erreur préparation matériel	81	40
	Utilisation de produit échu	180	40	27
	Rupture de stock	630	378	378
Administration	Contamination microbienne	252	252	252
	Erreur conservation/péremption	196	108	108
	Erreur débit	56	56	56
	Défaillance matériel	36	36	36
	Faux patients	36	36	36
	Extravasation	14	14	14
	Contamination patient	9	9	9
	Erreur voie d'administration	9	9	9
	Contamination infirmier	567	252	252
Somme		6511	4684	3154
IC moyen		217	156	105

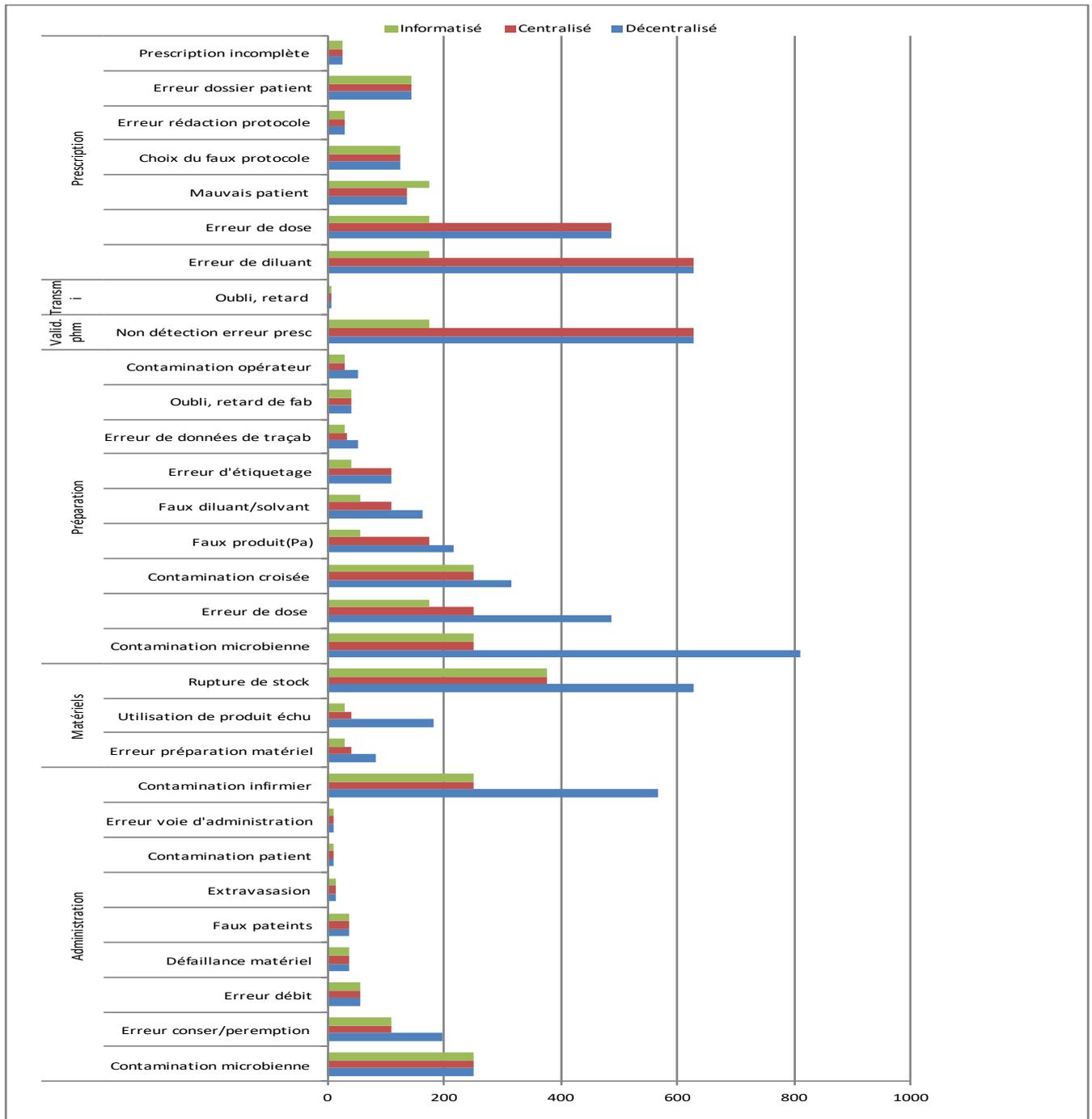


Figure 4 : Variation du niveau des IC en fonction du système d'organisation du processus clinique

Parmi les IC des trente (32) modes de défaillance répertoriés (Tab.14) et (fig.4) 12 IC diminuent suite à l'évolution d'une organisation décentralisée à une organisation centralisée. Il s'agit de la réduction des IC de contamination microbienne, erreur de doses, erreur de diluant, faux produit (Pa), faux diluant/solvant, erreur de données de traçabilité,

contamination opérateur, erreur préparation matériel, utilisation de produit échu, rupture de stock, erreur conservation/péremption, contamination infirmier.

En système informatisé 15 IC diminuent, aux douze IC qui diminuent après centralisation s'ajoutent la réduction des IC de l'erreur de dose, de l'erreur de diluant au cours de la prescription et la réduction de IC de la non détection de l'erreur au cours de la validation pharmaceutique.

Les sommes des indices de criticité ont été comparé et les évolutions entre les systèmes comparés

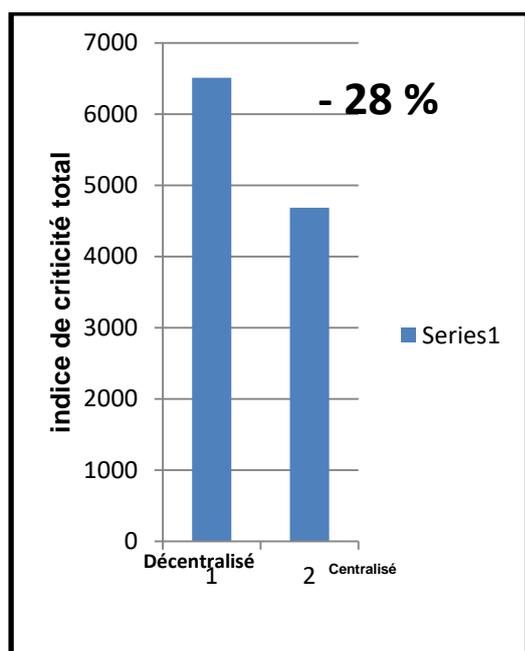


Figure 5: Impact de la centralisation

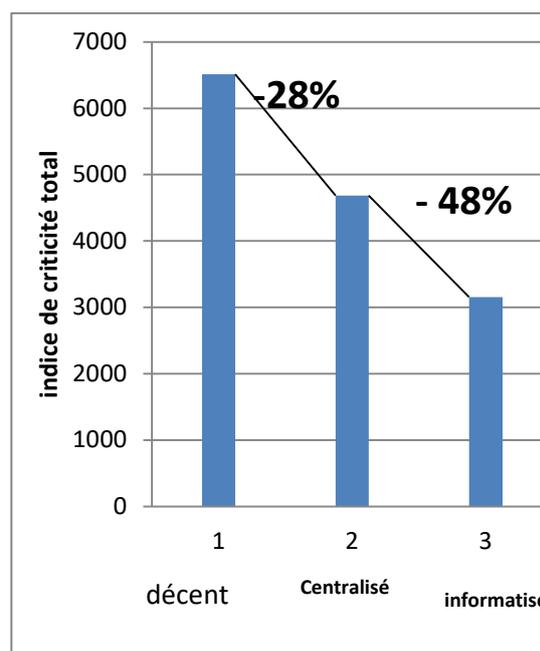


Figure 6: impact de l'informatisation

La somme des indices de criticité est respectivement de 6511, 4648, 3154 (Tab.14) pour les systèmes de 1- 2, (Fig. 5). L'évolution conduit à des réductions des indices de criticité de la phase 1 à 2 – 1863 (- 28%) (Fig. 5), de la phase 2 à 3 - 1494 (- 48%) (Fig. 6).

Concernant le pourcentage de réduction des risques, le tableau 15 en estime la valeur par phases du processus clinique en fonction du système d'organisation.

Tableau 15 : pourcentage de réduction des risques en fonction du système d'organisation du processus clinique de prise en charge anticancéreuses

Phases	Décentralisé	Centralisé	Informatisé
Prescription	0	0	50
Validation	0	50	72

pharmaceutique			
Préparation	0	50	60
Matériel	0	49	50
Administration	0	30	30

La réduction des IC moyens pour les principales phases du processus (Tab.15) montre que la centralisation n'a aucun impact sur la phase de prescription alors que l'informatisation permet une réduction de l'IC moyen des risques de la prescription de (- 50%). Pour la phase validation pharmaceutique l'organisation en mode centralisé permet une réduction de l'IC moyen de (- 50%) et l'informatisation une réduction de (-72%). Pour la phase de préparation des doses le système centralisé permet une réduction de l'IC moyen de (-50%) alors que l'informatisation une réduction de (-60%). La phase préparation du matériel montre une réduction de l'IC moyen de (-50%) en système centralisé et en système informatisé. La phase administration montre une réduction de l'IC moyen de (-30%) en système centralisé et informatisé.

Le tableau 16, montre que la moyenne de l'IC calculé est de $[217 \pm 176]$, $[156 \pm 131]$ et de $[104 \pm 73]$ respectivement dans le système décentralisé, centralisé et informatisé. Le maximum est de 810 (système décentralisé) (Tab.16). La variation entre les systèmes est significative à 95% ($p < 0,5$). Ainsi,

Tableau 16 : Intervalle de confiance à 95% des IC en fonction du système d'organisation et leurs valeurs extrêmes entre parenthèses.

Décentralisé	Centralisé	Informatisé
$[217 \pm 176]$	$[156 \pm 131]$	$[104 \pm 73]$
(6-810)	(6-630)	(6-378)

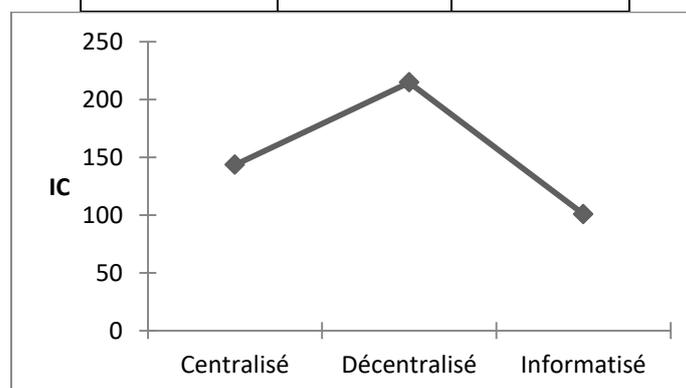


Figure 7 : Comparaison des IC moyen en fonction du système d'organisation.

Nous observons (Fig.7) que le système le plus sécurisé est le système informatisé.

4.1 3. Résultats de l'analyse des exigences réglementaires du processus cytotoxique.

La législation repose sur les textes officiels relatifs à la Pharmacie hospitalière, à L'hygiène, à la sécurité, aux conditions de travail et à la Santé publique. Les tableaux suivants recensent les principaux textes réglementaires en France, en Suisse et en Algérie en rapport avec le circuit des anticancéreux.

A- Les textes officiels en France :

Le tableau 17 : inventaire des principaux textes officiels cadrant le circuit des anticancéreux en France.

Date	Nature	Titre
18 janvier 1949	Arrêté	Relatif à la délivrance des substances vénéneuses dans les établissements hospitaliers (J.O. 8 février 1949, texte abrogé).
3 mars 1987	circulaire n° 678	Relative à la manipulation des médicaments anticancéreux
08-oct-87	arrêté	Relatif au contrôle périodique des installations d'aération et d'assainissement
06-oct-89 13-oct-89 2mars-90	décret 89723 arrêté circulaire DGS/OB n°381	Relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses
07-déc-92	arrêté	Relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication
13-juil-92	loi 92-646	Relative à l'élimination des déchets ainsi qu'aux installations classées pour la protection de l'environnement
8 décembre 1 1992	loi 92- 1279	Modifiant le code de la Santé publique
1er juillet 1998	loi	Relative à la veille sanitaire
1998(1995) +annexe200 3		Bonnes Pratiques de Fabrication
24 mars 1998	Circulaire DGS/DH/AFS n°98-213	Relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés
31mars 1999	Arrêté	Relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage

		intérieur mentionnée à l'article L.595-1 du code de la santé publique
26-déc-00	décret	Relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique.
1er février 2001	décret n° 200 1-97	Etablissant les règles particulières de prévention des risques cancérologiques, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième décrets en Conseil d'Etat)
22-juin-01	arrêté	Relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
juil-02	projet soumis à enquête publique	Bonnes Pratiques de Préparations à l'hôpital
15-juin-04	décret n° 2004-546	Relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique
17-déc-04	arrêté et annexe	Fixant la liste des spécialités pharmaceutiques autorisées à être vendues au public par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé
20-déc-04	arrêté	Fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5 126-4 du code de la santé publique
20-déc-04	Circulaire DHOS/E2/2004/630	Relative à la vente de médicaments au public par les pharmacies à usage intérieur de certains établissements de santé
22-févr-05	Circulaire DHOS/SDO/2005/101	Relative à l'organisation des soins en cancérologie
24-août-05	Décret	Relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits de prestations mentionnées à l'article L. 162.22.7 du Code de La Sécurité Sociale
19-janv-06	Circulaire DHOS/E2/DSS/IC n°2006-30	Relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage du médicament et des produits et prestations mentionnés à l'article L 162-22-7 du code de la Sécurité sociale
3.12.2007	Arrêté	Bonnes pratiques de préparations(Afssaps)
2007	arrêté	Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage humain
2009	arrêté	Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage humain

En France, tous les aspects de la pharmacie hospitalière sont aujourd'hui règlementés, et le pharmacien, exerçant en établissement de santé ou en officine, est un acteur essentiel du Plan Cancer. Il a un rôle à jouer dans tous les domaines de la lutte contre le cancer depuis la prévention, le dépistage, la qualité et la sécurité des soins, l'accès à l'innovation

thérapeutique, la recherche jusqu'à l'accompagnement du patient pendant et après le traitement (BONAN,2007).

B- Les textes officiels Suisse :

Le tableau 18 est un inventaire des principaux textes cadrant le médicament en Suisse.

Tableau 18: loi et réglementation du médicament en Suisse.

Les textes cadrant le médicament en SUISSE		
15 décembre 2000	Loi	Sur les produits thérapeutiques, LPT _h (renvoi aux BPF)
17 octobre 2001	Ordonnance	Sur les autorisations dans le domaine des médicaments domaine médicament (OAMéd) (exige des analyses de risque pour les médicaments dangereux).
17 octobre 2001	Ordonnance	Sur les médicaments Omed.
10, juillet 2006	Pharmacopée Helvétique chapitres 20 et 21	Règle des BPF de médicaments en petites quantités – cytostatiques.
22 juin 2006	ordonnance	De l'institut suisse des produits thérapeutiques Sur l'autorisation Simplifiée Médicaments et L'autorisation de Médicament sur ordonnance.
17 octobre 2001	Ordonnance	Sur les dispositifs médicaux.

En Suisse, la Loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h) et l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd), règlementent la fabrication des médicaments ; exigent une autorisation de fabriquer d'un médicament ; demandent un système d'assurance qualité et renvoient aux Bonnes Pratiques de Fabrication dont BPF Cytotoxiques en petites séries (Pharmacopée Helvétique chapitres 17, 20 et 21).

L'art. 9 de la LPT_h stipule que sont dispensés de l'autorisation de mise sur le marché: dans une pharmacie publique ou d'hôpital, si il s'agit : d'une ordonnance médicale ; d'une fabrication par lot selon formule reconnue ; d'une fabrication selon formule propre à l'établissement ou une formule publiée dans la littérature spécialisée. L'art. 6 de l'OAMed

stipule que les fabricants doivent effectuer une évaluation du risque conformément à « l'annexe 1b » et selon la criticité du risque, l'autorisation sera délivrée au niveau cantonale ou au niveau fédérale.

Le tableau 19 est un inventaire des textes officiels en rapport avec la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie

C- Les textes officiels en Algérie :

Tableau 19 : les textes officiels cadrant la prise en charge médicamenteuse en Algérie

Date	Nature du texte	Titre
16fevrier1985	Loi n°85-05	Relative à la protection et à la promotion de la santé
16juillet1996	Arrêté	Réglementation de la dispensation des substances vénéneuses dans l'établissement hospitaliers
16juillet1995	Arrêté	Bonne pratique de fabrication
24aout1996	Arrêté	Création de la pharmacie principale au sein des CHU
19 juillet 1997	Circulaire	«Manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier »
21 septembre 1998	Circulaire	La mise à la disposition des malades et du corps médical de certains nouveaux médicaments n'ayant pas encore obtenu de décision d'enregistrement »
du 22/11/2005	Circulaire	la gestion des produits pharmaceutiques dans les établissements publics de santé »
31 juillet 2006	Arrêté	les procédures de réalisation d'un essai clinique

Le tableau 19 montre, qu'à part la circulaire du 19 juillet 1997 relative à la manipulation des médicaments cytotoxiques en milieu hospitalier, aucun autre texte spécifique à la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse n'existe.

D- Niveau du cadrage réglementaire de la prise en charge médicamenteuse en Algérie :

Le tableau 20 permet d'estimer le niveau de cadrage réglementaire de la prise en charge médicamenteuse en Algérie en regard de la réglementation en France et en Suisse :

Tableau 20: Estimation du niveau de cadrage de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie

Exigences Réglementaires (loi, décret, arrêté et /ou circulaire)	Année	France	Suisse	Algérie
Relative à la manipulation des médicaments anticancéreux	1987	✓	✓	✓
Contrôle périodique des installations d'aération et d'assainissement		✓	✓	
Formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses	1989	✓	✓	
Elimination des déchets installations classées pour la protection de l'environnement	1992	✓	✓	
Modification du code de la Santé publique	1992	✓	✓	
Loi Relative à la veille sanitaire	1998	✓	✓	
Bonne Pratique de Fabrication	1995	✓	✓	✓
Organisation des soins en oncologie établissements d'hospitalisation publics et privés	1998	✓	✓	
Relative à la prescription, à la dispensation et à l'administration (substances vénéneuses)	1999	✓	✓	✓
Relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique.	2000	✓	✓	
Loi sur les produits thérapeutiques, LPT	2001		✓	
Etablissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.	2001	✓	✓	
Relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière	2001	✓		
Bonnes Pratiques de Préparations à l'hôpital	2002	✓	✓	
Relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte.	2004	✓		
liste des spécialités pharmaceutiques autorisées à être vendues au public par hôpitaux	2004	✓		
Fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5 126-4 du code de la santé publique	2004	✓		
Relative à l'organisation des soins en oncologie	2005	✓		
Contrat de bon usage des médicaments et produits de prestations code de La Sécurité Sociale	2005	✓		
Bonne Pratique de Fabrication	2007	✓	✓	
Bonne Pratique de Fabrication	2009	✓	✓	

4.2 Discussions.

4.2.1 Discussion de l'analyse du processus clinique par la méthode des 5M.

Les observations effectuées dans les services d'oncologie médicale (Tabl 1) montrent la faible prise de conscience de l'institution hospitalière quant à la dangerosité des médicaments cytotoxiques pour les infirmiers, le patient, l'institution et l'environnement d'une part. D'autre part, l'absence totale de système d'assurance qualité dans les hôpitaux, ce qui apparait est que la qualité n'est pas au cœur du système de soins dans les hôpitaux algériens. Il est à remarquer que la notion de qualité en santé est relativement récente et est apparue, dans les pays développés, dans les années 1990 et a été, depuis, approfondie et développée au sein des établissements de santé par de nombreux textes règlementaires.

C'est en 1996 qu'a été créée, en France, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en application de l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril portant réforme de l'hospitalisation publique et privée. L'accréditation des établissements de santé fait son apparition : « afin d'assurer l'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, tous les établissements de santé publics et privés doivent faire l'objet d'une procédure externe d'évaluation dénommée accréditation ». Dans ce pays, l'évaluation des soins a longtemps reposé sur la vérification du respect des textes règlementaires par différents corps d'inspection. La loi du 31 juillet 1991 introduit la notion d'évaluation des soins et des pratiques professionnelles. Puis, les ordonnances de 1996 rendent obligatoire l'accréditation en santé. La procédure d'accréditation, outil d'amélioration de la qualité, est d'abord confiée à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), puis à la Haute Autorité de Santé (HAS). (Décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004). L'accréditation des établissements de santé est alors appelée certification. Aujourd'hui, en France, la procédure de certification HAS est devenue obligatoire pour les établissements de santé publics et privés. Parallèlement, les démarches de certification ISO se développent. Depuis les débuts de l'accréditation, plusieurs versions se sont succédées, dans la troisième version V2010, un certain nombre de critères ont été jugés essentiels car portent sur des « pratiques exigibles prioritaires ». Parmi ces points primordiaux, le critère 20.a concerne la « démarche qualité de la prise en charge médicamenteuse du patient ». L'étude de S. Bertézène montre le rôle important de l'accréditation dans l'impulsion des démarches d'amélioration de la qualité. C'est sous le coup d'une obligation et non d'une volonté choisie que les établissements mettent en œuvre une démarche d'amélioration de la qualité. Cependant, pour beaucoup

d'établissements, l'accréditation est considérée comme un levier d'actions en faveur d'une réflexion et d'une amélioration plus générale de l'établissement. (Bertézène S.2001)

De façon générale, les pays à haut taux de survies à 5 ans aux cancers n'ont vraiment apprivoisés la dimension qualitative des actes de soins que suite à la survenue des études (anonyme(1), 1999) et la Grande Bretagne (anonyme (2), 2000), qui ont démontrées l'ampleur des accidents thérapeutiques liées à des erreurs médicales. Elle a eu pour conséquence, le souci permanent de l'amélioration de la sécurité des patients, par la mise en place des bonnes pratiques professionnelles. La JCAHO, USA, 2001, par exemple, recommande aux hôpitaux accrédités de conduire au minimum une analyse de risque par année en sélectionner un processus à haut risque pour identifier les étapes où des défaillances peuvent survenir, identifier les effets possibles sur les patients, conduire une analyse de cause racine pour définir pourquoi les défaillances peuvent survenir, redessiner le processus pour minimiser le risque, tester et implémenter le processus revu, suivre l'efficacité du nouveau processus ,implémenter une stratégie pour maintenir le processus (*Achieving a new standard of care, IOM, 2003*).

Le processus clinique de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse est considéré comme le processus clinique médicamenteux à plus haut risque toxique et iatrogénique. L'intervention du pharmacien dans la sécurisation de ce processus a contribué à améliorer la sécurité du patient et du manipulateur par l'application des BPF. En effet, Il a été démontré que les complications infectieuses, le risque d'erreur de dosage, de confusion et de contamination croisée et l'intoxication des opérateurs, sont réduits par la centralisation de la reconstitution des cytotoxiques au niveau de la pharmacie de l'hôpital. Cette démarche de re-ingéniering, a été entreprise suite à la prise en considération des risques inhérents à la reconstitution des médicaments antinéoplasiques injectables en service de soins hospitalier, à savoir :

- ✓ Manipulation de produits toxiques (chimiothérapie) risque toxique pour le personnel soignant ;
- ✓ Les nombreuses manipulations à effectuer au sein d'une unité de soins peuvent difficilement conduire à une garantie d'asepsie rigoureuse, ce qui est particulièrement problématique lorsque l'administration est supérieure à quelques heures (Lee MG, 1997). Plusieurs publications font état de contaminations microbiennes, particulièrement lors d'usage de fioles à usages multiples (Archibald LK, 1998) et (Todd plott R, 1990)

- ✓ La dissolution et la dilution des principes actifs ainsi que la détermination des vitesses de perfusion nécessite des calculs mentaux, source fréquente d'erreurs ;
- ✓ Certaines voies d'administration (par ex : intrathécale) exposent le patient à un risque particulièrement élevé ;
- ✓ Après préparation, les seringues et poches de perfusion doivent être ré-étiquetées, ce qui induit une nouvelle source d'erreur, d'oubli et de confusion,
- ✓ De nombreuses incompatibilités peuvent exister entre les principes actifs et les fluides de perfusion ce qui contre indique de nombreux mélanges.

4.2.2. Discussion de l'analyse des risques du processus clinique par la méthode (AMDEC).

L'analyse de risque que nous avons menée nous a permis d'avoir une vue d'ensemble des risques, de prendre conscience de l'ensemble des risques, de les hiérarchiser, d'estimer l'acceptabilité des risques. Elle a clairement révélé la non maîtrise des risques medico-pharmaceutiques liés aux processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en système décentralisé .Leur niveau de risque moyen déterminé par la méthode AMDEC est de 217 ce qui est « inacceptable » comparé au niveau de risque admis et qui est de 100. supérieur au niveau d'acceptabilité admis, par exemple, par OAMéd (Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments du conseil Fédéral Suisse) et qui est **IC=100**,

Les principales causes sont:

- Insuffisance, des capacités d'accueil des structures de soins pour les malades du cancer ;
- Insuffisance de la formation technique initiale et continue du personnel notamment, des infirmiers et des pharmaciens ainsi que la sensibilisation aux risques les concernant. Sur ce plan il y a une sensibilisation générale sans lien directement opérationnel ni lien avec le système, la gouvernance et la stratégie de l'institution hospitalière ;
- Insuffisance du cadrage réglementaire pour la sécurisation du processus chimiothérapie tel que l'obligation de travailler en zone à atmosphère contrôlée pour la préparation des doses injectables de cytotoxiques à partir d'un certain nombre de préparations par an puisque le risque augmente avec les quantités de médicaments cytotoxiques manipulés ;
- Fréquente rupture de stock en produits pharmaceutiques ;

- Absence du Système d'Information à l'hôpital rend Impossible la localisation rapide et facile des informations fiables relatives aux risques liés aux médicaments manipulés ;
- Insuffisance des moyens formalisés permettant la connaissance opérationnelle adaptée (procédures, méthodes de travail, les modes d'emploi, outils, guides, logiciels, équipements de travail). Il y a une disparité des pratiques à l'hôpital ;
- Insuffisance de la dynamique d'amélioration continue par l'absence d'action corrective et/ou préventive.

L'AMDEC a permis d'identifier et de mettre en place les barrières préliminaires aux risques à savoir:

- Respect strict de la réglementation relative aux substances vénéneuses en milieu hospitalier (Arrête N° 069MSP/ MIN du 16 juillet 1996);
- Prescription sur des ordonnances pré- guidées;
- Le double contrôle du calcul des doses par le pharmacien et l'infirmier sur chaque protocole ;
- La rédaction des fiches d'enregistrement des doses individuelles de cytotoxiques préparées ;
- La mise en place d'une formation en interne (risques d'erreurs médicamenteuse, les sources de contamination et règles d'hygiène, intoxication médicamenteuse des manipulateurs...)
- Une dynamique active et continue d'analyse et de réduction des risques est mise en place ce qui va permettre d'augmenter la sécurité.

L'impact des mesures d'améliorations ou AMDEC « après » a confirmé l'amélioration majeure de la sécurité que peut apporter le réingéniering du processus de la chimiothérapie anticancéreuse. Une réduction de la criticité de la plupart des modes de défaillances a été observée, avec une réduction totale de près de 50%. Même si un tel processus ne peut évidemment pas éviter tous les risques pour le patient mais les erreurs de recevoir une chimiothérapie contaminée, avec un mauvais produit, sous-dosé ou surdose peuvent être nettement réduits.

Notre analyse montre que les risques les plus critiques dans un processus informatisé peuvent être considérablement plus faibles que dans le processus initial. Centraliser la production des chimiothérapies anticancéreuses à la pharmacie est la plus commune des mesures prises par les hôpitaux afin de protéger les travailleurs de la santé de l'exposition aux cytotoxiques.

Notre analyse a montré que la centralisation peut nettement améliorer la sécurité des patients, notamment en augmentant la détection des erreurs de prescription (formation du pharmacien pour la validation d'un protocole de chimiothérapie) et en limitant les erreurs de préparation (protocoles de production). Toutefois, avec cette modification du processus, certains modes de défaillance restent très critiques, ce qui devrait inciter à informatiser le processus. Notre étude a montré une importante réduction de la criticité globale en introduisant l'informatisation de la prescription.

Nos résultats confirment le haut niveau de risque toxique et iatrogénique et la remise en question de l'organisation décentralisée de la préparation des cytotoxiques injectables et la nécessité d'opter pour le re-engineering du processus chimiothérapie anticancéreuse, préconisée par les recommandations internationales. Les mesures d'améliorations pour traiter ce haut niveau de risque toxique et iatrogénique du circuit des anticancéreux sont la mise en place des systèmes Assurance Qualité. Et Le traitement du risque commence en amont du processus, par la gestion des prescriptions qui doit reposer sur un thésaurus des protocoles de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse et sur la rédaction d'ordonnances nominatives. L'informatisation de la prescription est l'outil le plus efficace pour prévenir les risques d'erreurs médicamenteuses. La mise en place de systèmes d'information relatifs à la prescription et à la préparation des chimiothérapies est de plus en plus courante, allant de paire avec la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. Pour l'étape de préparation centralisée des doses de cytotoxiques, la mise en place d'un système d'assurance qualité repose sur le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication, des standards options et recommandations, ainsi que sur la formation et la protection du personnel. Le respect des BPF passe par la rédaction des procédures écrites (tab.24), éléments essentiels de la gestion du risque, aux différents stades, de la conception de l'unité centralisée à la libération du produit fini.

Une des limites majeures de l'amélioration de la sécurité est le coût du réingéniering. En effet, une modification du processus n'a de valeur que si les coûts sont proportionnels à l'amélioration attendue. Une analyse des coûts devra être effectuée en prenant en considération les économies pouvant être apportées par la normalisation de la préparation en

asepsie des cytotoxiques à l'hôpital conformément aux BPF et l'informatisation de la prescription sachant qu'une base de données de protocoles thérapeutiques standardisés diminue le nombre d'erreurs médicamenteuses de 10,7 à 4,9 pour 1000 patients-jours (Bates et al, JAMA 1998) et qu'une erreur médicamenteuse double le risque de décéder et coûte \$2000 (Classen et al, JAMA 1997).

4.2.3. Discussion de l'analyse des exigences réglementaires du processus clinique.

1- La phase de prescription du processus :

Pour fiabiliser et sécuriser la prescription la qualification du prescripteur est essentielle. Une personne qualifiée à moins de risque de commettre une erreur en conséquence la prescription doit être réservée aux médecins qualifiés et pour plus de sécurité pouvoir bénéficier d'un contrôle efficace.

Dans les textes officiels français, par exemple, datant de 1995 relatifs aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain on distingue deux catégories de praticiens habilités à prescrire les médicaments anticancéreux :

- ✓ Les premiers relèvent du régime des études médicales antérieures à la loi sanitaire de 1982 ; ils doivent solliciter auprès du conseil départemental de l'ordre une qualification de médecin compétant en cancérologie.
- ✓ Les seconds diplômés après 1982 doivent être titulaires soit d'un DESS en oncologie médicale, oncologie radio thérapeutique, hématologie soit d'un DESC (cancérologie) ne peuvent exercer la cancérologie que dans le cadre de leur spécialité.

Formation continue : Les médecins ont obligation d'actualiser et de perfectionner leur connaissance (art 4133-1 CSP)

Par contre, dans les textes officiels Algériens (arrête N° 069MSP/ MIN du 16 juillet 1996).

Pour la prescription : il est exigé que la prescription se fasse en fonction de la compétence du médecin sans préciser une qualification en cancérologie ni d'obligation de faire de la formation continue pour le prescripteur.

2- La phase validation pharmaceutique du processus :

L'avis du pharmacien doit être requis lors de la décision thérapeutique si une chimiothérapie est envisagée ; il doit recevoir le double de la prescription qu'il conserve chronologiquement pendant trois ans. (Arrête N° 069MSP/ MIN du 16 juillet 1996)

Pour l'analyse pharmaceutique le pharmacien doit s'assurer que le médecin prescrit dans son domaine de compétence et de la conformité de la prescription au regard de l'AMM. Pour accompagner cette disposition le pharmacien peut demander au prescripteur tout renseignement utile. La délivrance du médicament peut être nominative ou globale. Le pharmacien doit mettre à disposition des soignants toute information pour l'administration, il

peut demander à l'unité de soins l'enregistrement de cette administration, en cas de non administration, le personnel infirmier doit l'en informer.

Vérifier un protocole de chimiothérapie fait appel à des qualifications, de la documentation et à la mise en place d'outils inter-service efficaces.

- Qualification du pharmacien :

La cancérologie est une spécialité complexe, pourtant aucune qualification pharmaceutique particulière n'est requise en Algérie pour valider un protocole de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse. Les études pharmaceutiques même la spécialisation ne contiennent pas de module de cancérologie pour leur permettre d'assurer la mission de sécurisation du circuit des substances vénéneuses dont les cytotoxiques (Arrête N° 069MSP/MIN du 16 juillet 1996).

3- La phase préparation des doses de cytotoxiques injectables :

Des principes pour sécuriser cette phase sont mentionnés dans la circulaire du MSP (n°019 du 19 juillet 1997) relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier :

« Il apparaît que la manipulation des produits toxiques et notamment les médicaments anticancéreux dans les services hospitaliers, n'est pas toujours exécutée dans des conditions offrant le maximum de sécurité pour le personnel. Des arguments existent pour dire que ces opérations constituent des risques aux utilisateurs. C'est la raison pour laquelle, il est désormais nécessaire, dans le cadre des bonnes pratiques de dispensation de préciser les points suivants :

- 1/ Des précautions minimales pour la préparation et l'administration devront être prises.
- 2/ Des locaux spécifiques avec toute garantie de sécurité seront réservés à la manipulation des produits anticancéreux.
- 3/ Le matériel utilisé devra répondre à l'usage auquel il est destiné, et le cas échéant, faire l'objet d'une qualification.
- 4/ Un équipement composé de : Lunettes, masque à usage unique, blouse à manches longues sera mis à la disposition des manipulateurs.
- 5/ L'élimination des déchets et matériels contaminés fera l'objet d'un circuit spécifique et de précautions particulières.
- 6/ Des procédures organisant et définissant ces manipulations devront être édictées en collaboration avec les personnes concernées en particulier le pharmacien hospitalier et

affichées dans les locaux .Ces recommandations sont à moduler en fonction de l'activité cancérologique de l'établissement ».

Ces règles sont très insuffisantes pour assurer la sécurité des manipulateurs lors de la phase de préparation notamment dans les centres anti cancer vu le grand nombre de préparations manipulées par jour et qui peuvent atteindre les 100. Alors qu'il est recommandé voir obligatoire en France pour les centres de référence en Cancérologie, pour exposer le plus petit nombre possible d'employés, et pour optimiser les investissements en infrastructures et équipements de protection du personnel et de l'environnement, de centraliser la préparation des cytotoxiques. On peut citer : « La circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie » (Anonyme2005) et impactant les 70 mesures du Plan Cancer ainsi que « le Contrat de Bon Usage » (Anonyme2005) insistent sur les développements attendus en matière d'installation d'unités de préparation sur le territoire français (Salariés 2005) par un financement spécifique ainsi que sur la nécessité de préparer des médicaments de qualité.

En Suisse, depuis 2004, la GSASA (Association Suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) recommande vivement de centraliser la préparation des médicaments cytotoxiques dans les hôpitaux, pour des raisons de qualité et de sécurité. La centralisation de la préparation des cytotoxiques permettant d'un point de vue quantitatif le **coût** des médicaments stockés dans les dotations de Service est **diminué de 80 %**, d'un point de vue qualitatif : l'intervention pharmaceutique augmente, de manière statistiquement significative, à la fois la qualité des soins et la protection des manipulateurs.

4- La phase administration

Est effectuée par le personnel infirmier qui doit vérifier l'adéquation de la préparation à la prescription médicale et tenir à jour un compte rendu d'administration, cet enregistrement est communiqué au prescripteur et au pharmacien. Il n'existe pas d'exigence réglementaire de formation adéquate en soins oncologiques pour le corps paramédical en Algérie.

Cette analyse des exigences réglementaires en Algérie en comparaison de celles qui prévalent dans les pays à taux élevés de survies à 5ans aux cancers, a permis de constater l'insuffisance des obligations légales et des recommandations professionnelles pour la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse des malades en Algérie. Ce manque en exigences réglementaires est dangereux pour le malade atteint de néoplasme et pour les infirmiers vu le haut niveau de risque toxique et iatrogénique pour les éléments vulnérables d'un processus médicamenteux complexe et pluridisciplinaire. Mais aussi pour

l'institution hospitalière car la non qualité coûte plus chère que la qualité. Les coûts des erreurs médicales prévisibles sont estimés pour les USA entre 17 et 29 milliards de dollars (rapport « to err is human ,1999). Les coûts totaux ne peuvent cependant pas tous être mesurer, en effet, les erreurs coûtent également en terme de perte de confiance et de diminution de la satisfaction des patients et des professionnels de la santé dans le système de santé.

4.3 Recommandations.

4.3.1 -Recommandations pour l'optimisation du circuit des anticancéreux à l'hôpital.

A la lumière des référentiels actuellement en vigueur en matière de manipulation sécurisée des médicaments cytotoxiques, notamment le référentiel international ISOPP 2008 et en fonction du contexte propre au secteur hospitalier en Algérie nous proposons dans les tableaux 21 et 22. des recommandations d'optimisation du circuit des anticancéreux.

Tableau 21 : Recommandation pour optimisation des sous-processus de soutien Formation et Hygiène et sécurité

Sous processus de soutien	Recommandations
Formation du personnel	<p>Formation professionnelle</p> <p>Afin de comprendre les risques encourus et d'assurer la bonne manipulation des médicaments cytotoxiques, l'entier du personnel concerné doit suivre une formation adéquate. Cette mesure s'applique au personnel de la pharmacie, aux infirmières et aux médecins, et à toute autre personne intervenant dans la chaîne de mise à disposition des médicaments cytotoxiques, dont les transporteurs et l'équipe de nettoyage.</p> <p>Toutes les personnes participant à la prescription, la validation pharmaceutique, la préparation et à l'administration des médicaments cytotoxiques doivent posséder une qualification reconnue (formation certifiée)</p> <p>Une évaluation des compétences pratiques doit être mise en œuvre régulièrement pour tout le personnel de préparation et d'administration des chimiothérapies.</p> <p>Le personnel intervenant dans la manipulation des médicaments cytotoxiques, notamment au niveau du transport, du stockage, du</p>

	<p>nettoyage des locaux et de la gestion des déchets, doit recevoir des instructions appropriées relatives aux risques potentiels, aux bonnes pratiques de manipulation et à l'utilisation d'EPI.</p> <p>Ce personnel doit être évalué régulièrement afin de vérifier que les procédures sont respectées</p> <p>Formation à la gestion des incidents/accidents</p> <p>Une procédure opératoire standard doit être développée et mise à jour pour la prise en charge des fuites de médicaments cytotoxiques dans l'établissement. Tous les membres du personnel susceptible de manipuler des cytotoxiques doivent recevoir une formation adaptée à leur rôle à suivre dans l'éventualité d'une fuite ou débris.</p>
<p>Sous processus de soutien</p>	<p>Recommandations</p>
<p>Sécurité et hygiène</p>	<p>Comité sur les médicaments cytotoxiques</p> <p>Mise en place au sein de l'hôpital d'un comité sur les médicaments cytotoxiques avec une stratégie de gestion globale des risques au niveau des hôpitaux, toutes les personnes impliquées dans le processus du médicament cytotoxique, ceci n'étant possible que par l'intermédiaire d'un groupe de travail multidisciplinaire.</p> <p>Mise en garde et limitation d'accès : (Accès limité aux personnes autorisées- Interdiction de boire et manger-Sigle/mention "cytotoxique)</p> <div data-bbox="459 1458 1225 1742" data-label="Image"> </div> <p>Figure 11: Exemple logo de mise en garde</p> <p>Il est impératif d'informer tous les membres du personnel de la présence d'agents cytotoxiques et du risque de contamination, quelle que soit la situation. Cette mise en garde s'applique lorsque les cytotoxiques sont conservés, reconstitués, transportés et administrés, mais également lorsque les</p>

	déchets cytotoxiques sont manipulés.
	<p>Critères des équipements de transport : - Scellé- Hermétique – Rigide- Résistant au choc - Facilement nettoyable</p> <p>Critères des équipements pour la gestion des déchets : - Etanche- Rigide- Incassable - Identifiée Fermeture inviolable (achat sous la responsabilité de la pharmacie)</p>
Sous processus de soutien	Recommandations
Sécurité et hygiène	<p>Gestion des incidents/accidents</p> <p>Un kit d'urgence contenant les procédures à suivre doit être facilement accessible dans toutes les zones dans lesquelles sont manipulés, stockés, préparés ou administrés des médicaments cytotoxiques. (Kit de décontamination, Emplacement signalé/en évidence, Douche, Douche oculaire)</p>
	<p>Equipement de protection individuelle du personnel :</p> <p>Les équipements de protection individuelle (EPI) doivent être portés pendant toutes les activités au cours desquelles le personnel pourrait entrer en contact avec des médicaments dangereux.</p> <p>Ces activités peuvent comprendre l'ouverture des conditionnements de médicaments, la manipulation de flacons ou du produit fini, la reconstitution des médicaments, l'étiquetage des conteneurs de médicaments, l'élimination des déchets, la manipulation des excréta, ou le nettoyage de zones contaminées.</p> <p>Les EPI comprennent les gants, les blouses ou les combinaisons, les bottes ou les couvre-chaussures, les masques, les bonnets et les lunettes de protection. Privilégier un fournisseur ayant effectué des tests de perméabilité aux médicaments cytotoxiques et choisir le modèle de gants en fonction</p>
	<p>Suivi médical du personnel :</p> <p>Les personnes chargées de la manipulation des cytotoxiques injectables doivent faire l'objet d'un examen initial comprenant l'évaluation d'un certain</p>

	<p>nombre de paramètres dont : numération formule sanguine, tests de la fonction hépatique, urée, créatinine et électrolytes.</p> <p>Ces mesures peuvent ensuite être utilisées pour les comparer avec les analyses effectuées ultérieurement, soit dans le cadre d'un contrôle de routine, soit à la suite d'expositions accidentelles.</p> <p>Une surveillance régulière, comprenant une numération formule sanguine, doit être proposée au minimum à intervalles de six mois.</p> <p>Suspension de l'activité des femmes enceintes et allaitantes :</p> <p>Les médicaments cytotoxiques entrent dans la catégorie des substances particulièrement dangereuses pour la mère et pour l'enfant</p>
Sécurité et hygiène	Recommandations
Gestion des déchets	<p>Procédure institutionnelle :</p> <p>politiques écrites décrivant les exigences relatives à l'isolement, au conditionnement, au ramassage, au transport, au stockage et au traitement sur site des déchets cytotoxiques effectués en interne.</p> <p>Tri des déchets cytotoxiques :</p> <p>Les déchets cytotoxiques doivent normalement être collectés par un personnel auxiliaire de l'hôpital. Ces déchets sont généralement entreposés au sein de l'hôpital dans une zone de stockage temporaire spécialement réservée, facilement identifiable et sécurisée, elle doit être située à distance des égouts ou d'autres zones sensibles.</p> <p>Les poubelles à déchets doivent être scellées avant d'être ramassées et ne doivent pas être rouvertes ou retraitées sur le site.</p> <p>Le transport des déchets des zones de stockage temporaire vers les sites de destruction.</p> <p>La destruction des déchets cytotoxiques est effectuée par incinération dans un établissement agréé par une autorité de protection de l'environnement.</p>

Tableau 22: Recommandation pour l'optimisation des étapes du processus logistique et clinique cytotoxique

Etapes du processus	Recommandations
Approvisionnement	Mettre en place une politique spécifique d'achat pour les médicaments cytotoxiques : la sélection doit être basée sur la sécurité d'emploi, le rapport coût/efficacité et/ou toute innovation pharmaco thérapeutique par une commission du médicament multidisciplinaire.(pharmacologue, oncologues, pharmaciens..)
	Présentation limitant les risques de contamination (la sélection de flacons pour prélèvements multiples n'est possible que si la classe de propreté de l'environnement de travail garantit le maintien de la stérilité du principe actif).
	Contenant de livraison : - Identifié - Etanche - Médicaments cytos conditionnés séparément
	Prix
	Choix du dosage optimal
Réception - déballage	<p>Vu la contamination de surface des boites et flacons de médicament cytotoxique, la réception et le déballage des médicaments cytotoxiques doivent être effectués par du personnel spécialement formé. Le personnel doit porter des gants de chimiothérapie à usage unique lors de leur manipulation.</p> <p>Il est déconseillé de retourner des flacons de cytotoxiques endommagés aux fournisseurs, ils doivent au contraire être éliminés de manière appropriée.</p> <p>Porter doubles gants en latex la fréquence de changement recommandée est de 30 minutes. Présence d'une poubelle pour déchets cytotoxiques dans les zones de réceptions dédiée aux cytotoxiques (plan de travail, ventilation aspirante suffisante, évier, utilisation d'un chariot pour déplacer les quantités importantes, étiquetage « CYTOTOXIQUES »)</p>

Etapas du processus	Recommandations	
Stockage	Salle/zone de stockage dédiée avec Pression négative, Ventilation spécifique, Sol antichoc, Bassin de rétention.	
	Armoires fermant à clé et/ou réfrigérateurs en fonction des conditions de stockage exigées, clairement identifiés, de préférence transparents.	
	Personnel adéquatement formé et protégé par des gants lors des manipulations.	
Prescription	Validation de la prescription médicale : - Liste de prescripteurs autorisés par leur qualification en oncologie.	
	Sources de prescription médicale : <ul style="list-style-type: none"> • Dans l'ordre de priorité suivant : Protocole standard - Protocole d'étude -Publications -Plan de traitement institutionnel Traitement isolé. • Prescription médicale informatisée avec protocole standardisé précisant le diagnostic, le bilan- pré chimio, surveillance, aide à la décision et le traitement : 	
	Traitement précisant :	
	Dose	Soluté
- Spécialité pharmaceutique - Paramètres corporels (<i>Surface corporelle</i> <i>Clearance (target AUC)</i> -Dose max -doses cumulées	- Nature soluté, - Volume, - Débit - Durée d'administration	
Etapas du processus	Recommandations	
Réception et validation	Réception de la prescription médicale : Automatisée par informatique ou fax et éviter la retranscription	

de la prescription médicale par la pharmacie	Validation pharmaceutique de la prescription médicale :				
	Validité de la prescription	Identité du patient	Paramètres biologiques	Paramètres du traitement	Paramètres de stabilité
	- Prescripteur autorisé ; - Prescription datée.	- Nom ; - Prénom ; - Sexe ; - Date de naissance ; - Identifiant unique.	- Surface corporelle - Clearance créatinine - Allergies	- Protocole - Cure/planning - Principe actif/spécialité - Présence voie centrale - Dose - Dose cumulée - Dose max - Solvant de dilution - Volume de dilution - Voie d'administration - Durée	- Compatibilité solvant-p.a..

				d'administration	
Elaboration du protocole et du kit de fabrication	Paramètres pharmaceutiques		Paramètres de stabilité		
	<ul style="list-style-type: none"> - Choix d'une spécialité - Solvant de reconstitution - Volume de reconstitution - Calcul de dose - Calcul du volume de soluté - Choix du conditionnement - Mode opératoire - Liste de matériel nécessaire 		<ul style="list-style-type: none"> - Matériau- p.a. - Dispensation-stockage - Péréemption 		
Etapes du processus	Recommandations :				
Préparation	Création de Zones : (stockage +Gestion+ Prép. kits de fabrication+ Fabrication+Conditionnement)				
	Sas : Personnel+Matériel+ déchets)				
	Classe de propreté de la zone de préparation (B ou C) en fonction du type d'équipement utilisé pour la zone de remplissage				
	Existence d'un monitoring des locaux : (Monitoring de la pression, Monitoring particulière, Monitoring microbiologique)				
	Equipements informatique pour les activités de gestion				
Equipements pour les activités de préparation des kits de fabrication (Plan de travail dédié, Poste(s)					

	informatique(s) imprimante, Contenant du kit : Bacs lisses, Haricot, carton)		
	Equipements pour les activités de fabrication : boîte à gants, ordinateur/logiciel de préparation assistée		
	Equipements pour la gestion des déchets :(poubelles conventionnelles+ poubelles cytotoxiques+ poubelles déchets tranchants)		
Contrôles de la préparation médicamenteuse	Double-contrôles de la préparation médicamenteuse "In process"		Contrôle du produit fini
	Identité : Principe actif Solvant Soluté	Volume : Principe actif solvant soluté	-Paramétrique ; -Confrontation étiquette –fiche contrôle/fabrication ; - gravimétrique assisté par ordinateur (cato)
Etiquetage et conditionnement	Par le préparateur en activité en fin de préparation		
Transport	Par le personnel infirmier		
Traçabilité des paramètres de la médication	Lot principe actif, Lot solvant de reconstitution, Lot solvant de dilution, Lot contenant final, Lot(s) dispositif(s) intermédiaire(s), Identité préparateur, Identité contrôleur Date/heure de préparation, Validation pharmaceutique, Modifications post-validation		
Elimination des déchets lors des activités de fabrication	Poubelle pour déchets cytotoxiques		

4-3.2 Recommandations pour le choix d'un système technologique:

A-Equipement de confinement sous flux d'air laminaire :

Nous avons détaillé (pages 84-87) différents équipements envisageables pour la préparation sous flux d'air laminaire classe A des cytotoxiques. Les équipements recommandés pour la manipulation des produits toxiques sont : HFLA vertical et Isolateur /PSB III à pression négative.

Les HFLA vertical ne sont pas recommandées pour la préparation des doses de cytotoxiques injectables à cause de leur vulnérabilité à la contamination microbienne (fig. 2) Les différences essentielles entre l'isolateur et le PSB type III est que l'isolateur est muni d'un système de stérilisation initiale essentiellement à l'acide peracétique alors que pour le PSB III on utilise une décontamination et le coût des isolateurs est plus important que celui des PSB III.

Dans notre contexte (hôpital) il apparaît que le choix des PSB type III en pression négative avec sas de transfert ayant un principe de type magnétique d'intervrouillage et minuterie, sous flux laminaire de (Classe B) et décontamination manuelle du matériel avant son entrée sous le flux d'air, paraît être le plus adéquat . Cet équipement devra être installé dans une salle blanche(ZAC) classe C.

En effet, les isolateurs avec stérilisation initiale sont plus complexes d'un point de vue technologique car ils comportent un système de stérilisation automatisé à l'acide peracétique et à l'oxyde d'hydrogène. Cette technologie est très difficile à maîtriser et exige :

- L'obtention du niveau d'assurance de stérilité au sens de la pharmacopée européenne ;
- La compatibilité des agents stérilisants avec les dispositifs médicaux et produits pharmaceutiques ;
- La qualité de stérilisation et de désorption doit être reproductible ;
- Une fiabilité, sécurité fonctionnelle, facilité d'emploi et traçabilité de la stérilisation ;
- Une durée de l'opération de stérilisation et de désorption courte ;
- Un coût d'équipement de maintenance et de fonctionnement modéré.

Par ailleurs, l'acide peracétique restant l'agent de stérilisation de référence en pharmacie hospitalière de part ses excellentes propriétés de diffusion de désinfection. Ses solutions utilisées pour la stérilisation des isolateurs sont dangereuses et imposent des conditions de sécurité d'emploi. Elles sont pour la plupart des oxydants forts, corrosifs et comburants. Le stockage et la manipulation nécessitent le respect de règles établies. Il faut avoir à disposition la fiche de sécurité du produit stérilisant. Toutefois sa toxicité pour le personnel et

l'environnement n'est pas négligeable. son passage dans le produit à travers les poches ou les seringues, peut compromettre la qualité du produit fini.

4.3.3-Recommandations pour le cahier des charges des zones à atmosphères contrôlées :

Sur la base de l'expression des besoins de l'équipe pharmaceutique, en fonction de la conception du travail à réaliser, des contrôles qualité : microbiologie, particules..., de la formation du personnel, des performances attendues de préparation en terme qualitatif et quantitatif, est élaboré le cahier des charges pour la conception des zones à atmosphère contrôlée. Différents acteurs sont sollicités :

- Les services techniques de l'hôpital, pour la réalisation, modification de la salle, peinture, implantations de lavabo, bacs de nettoyage, arrivées d'air comprimé propre et sec, prises électriques, passages de câbles informatiques, luminaires (puissance et compatibilité avec la zone d'implantation), qualité des matériaux ...
- L'ingénieur biomédical, pour les aspects techniques : qualification des Systèmes de ventilation, certificats de conformité pour les filtres, fiches techniques, schémas de câblages électriques, garantie, service après vente etc...

Le cahier des charges pour la conception des locaux permettant d'avoir un environnement adéquat pour chaque opération doit assurer : la réduction du risque de contamination Particulaire ou Microbienne des produits ou des substances. Afin de satisfaire aux conditions requises «en activité» et de manière à atteindre des niveaux de propreté de l'air «au repos».

(Normes : BPF /C et PIC/S):

Le tableau suivant présente les recommandations pour le cahier des charges pour la conception d'une unité de préparation centralisée des cytotoxiques.

Tableau 23 : Recommandations pour le cahier des charges d'une UPC:

La situation des locaux	réservés à l'unité de préparation en asepsie avec leurs plans et dimensions; à proximité des services de soins
Panneaux pour cloisonnement	composition, épaisseur
Habillage murs périphériques	Peinture Elastomérique ou Peinture Epoxy, Couche Vinyle, Fibre de verre in situ, Murs vitrifiés, Panneaux démontables(le choix est fonction de la durabilité et du coût)
Fenêtres donnant sur l'extérieur du bâtiment	Baies double vitrage équipées de stores. Finition qualité Salle propre
Baies Vitrées équipant les cloisons internes	Entre le local stock produit et la zone à atmosphère contrôlée pour la manipulation des cytotoxiques ; Entre le bureau du pharmacien et la zone à atmosphère contrôlée pour la manipulation des cytotoxiques
les Portes	Portes type salle propre dimensionnées en fonction de la fonction du local et des portes de sortie, du SAS personnel et du bureau, équipées de barres anti paniques
Revêtement de sol et plinthes	Couche Vinyle, Epoxy liquide, Couche Polyuréthane, Terrazzo, Terrazzo Epoxy).le choix est fonction de la durabilité et du cout.
Plafond	Peinture blanche qualité salle propre, choisi pour sa bonne résistance aux produits de désinfection ou panneaux sandwichs de 30mm d'épaisseur (plus chère mais plus durable comme option).
SAS personnel	Peinture blanche qualité salle propre, choisi pour sa bonne résistance aux produits de désinfection ou panneaux sandwichs de 30mm d'épaisseur (plus chère mais plus durable comme option).
Passes plats ou armoire de transferts doubles portes	Une Armoire Passe-plats entre la salle stock Entrée Produits et la salle de PSB III. Une autre entre la salle du PSB III et le local Sortie Produits. Elles seront équipées au plafond d'un diffuseur muni d'un filtre à très haute efficacité.
Local ménage	équipé d'un lave-bassin, d'une reprise d'air pour garantir une dépression ; d'une étagère pour stocker les produits d'entretien ; Ce local permettra de ranger le chariot ménage
Local de dé cartonnage	équipé d'une paillasse et d'étagères murales- d'une armoire murale ventilée (avec extraction) pour les stockages de produits toxiques. D'une mini hotte d'extraction au dessus de la paillasse. Ce local sera en

	dépression (-10 Pa) grâce aux extractions de l'armoire ventilée et de la mini-hotte.
Local stockage intermédiaire des déchets	salle de 1 m ² de surface maximum, permettra de stocker les déchets de la salle de préparation avant leurs enlèvements
Salle pour PSBIII	Salle pour PSBIII: ZAC de classe C, salle principale d'environ 35 m ² équipée d'une paillasse de des prises électriques.de plusieurs prises informatiques pour les PC.

4.3.4 Recommandation pour les systèmes assurance qualité de l'UPC.

Pour maîtriser le savoir faire technique et organisationnel de la conception à l'utilisation de l'UPC, nous nous sommes basé sur l'outil qualité (QOOQCP) Qui fait Quoi, Quand, Comment et pourquoi. Cette méthode nous a permis de cerner et de faire les recommandations pour les principaux systèmes assurance qualité à mettre en œuvre, que nous avons synthétisé dans le tableau (24)

Les tableaux suivants présentent les recommandations pour :

- L'élaboration de la procédure des procédures ou système de gestion documentaire(Tab.25)
- L'organisation générale des Qualification/Validation des ZAC(Tab.26)
- L'organisation des essais de qualification /validation des ZAC (Tab.27)
- La qualification de conception(QC) des ZAC de l'UPC (Tab.28)
- La qualification d'Installation(QI) des ZAC de l'UPC (Tab.29)
- La qualification Opérationnelle(QO) des ZAC de l'UPC (Tab.30)
- La validation du procédé aseptique (Tab.31)
- Le nettoyage manuel des salles blanches(Tab.32)
- Le contrôle de la propreté des salles blanches(Tab.33)
- La formation en interne des operateurs salles blanches (Tab.34)
- Le flux matériel et des personnes dans les salles blanches(Tab.35)
- Les règles de travail sous flux laminaires (Tab.36)
- La préparation d'une seringue d'anticancéreux, (Tab.37)
- La préparation d'une poche d'anticancéreux (Tab.38)
- La préparation d'un infuseur d'anticancéreux(Tab.39)
- Le transport des médicaments anticancéreux(Tab.40)
- La conduite à tenir en cas d'incident avec un médicament anticancéreux(Tab.41)

Tableau 24 : matrice du plan directeur de validation

(QC : Qualification de Conception ; QI : Qualification D'Installation ; QO : Qualification Opérationnelle ; VP : Validation Process, NA : non Applicable, PH : pharmacie, PG : procédure Générale et PO : procédure opérationnelle) ; 001 : ordre chronologique ; a : indice de la version.

	SYSTEMES SOUS-SYSTEMES-	QC	QI	QO	QP/VP	CODES	PROCEDURES
1.0	SYSTÈME DOCUMENTAIRE						
		NA	NA	NA	NA	PH-PG-001a PH-PG-002a PH-PG-003a	Procédure des procédures Procédure d'organisation Générale des Qualifications ; Procédure d'organisation des Essais de Qualification ;
2.0	EQUIPEMENTS DE PRODUCTION						
2.1	PSBIII	X	x	X	X	Attente acquisition équipement	Procédure de mise en route et utilisation Procédure de nettoyage Procédure de maintenance préventive
3.0	UTILITES EN CONTACT AVEC LE PRODUIT						
31	SYSTEME HVAC	x	x	X	X	PH-PO-001a PH-PO-002a PH-PO-003a	Procédure de qualification de conception des ZAC, Procédure de qualification de l'Installation ; Procédure de qualification opérationnelle
4.0	LOCAUX						
4.1	CLOISONS	X	x	X	X	PH-PO-004a	Procédure de nettoyage des locaux
4.2	FENÊTRES PORTES	X	x	X	X		

4.3	FAUX PLAFONDS et LUMINAIRES	X	x	X	X	PH-PO-005a	Procédure de validation du nettoyage des locaux
4.4	SOLS	X	x	X	X		
4.5	SIPHONS						
5.0	PROCESS						
5.1	Validation du process	NA	NA	NA	NA	PH-PO-006a	Procédure de validation du procédé de préparation en asepsie ;
5.2	Formation du personnel	NA	NA	NA	NA	PH-PO-007a	Plan de formation
5.3	flux matériel, personnel et règles d'habillage	NA	NA	NA	NA	PH-PO-008a	Procédure fixant les règles du flux matériel, personnel et règles d'habillage
5.4	travail sous flux d'air laminaire ;	NA	NA	NA	NA	PH-PO-009a	Procédure fixant les principes de travail sous flux d'air laminaire ;
5.5	préparation des doses individuelles de cytotoxique	NA	NA	NA	NA	PH-PO-010 PH-PO-011 PH-PO-012	Procédure de préparation d'une seringue d'anticancéreux Procédure de préparation d'une poche d'anticancéreux. Procédure de préparation d'un infuseur d'anticancéreux ;
5.6	transport d'un anticancéreux		NA	NA	NA	PH-PO-013a	Procédure de transport d'un anticancéreux ;

Tableau (25) : Recommandation pour l'élaboration du système de gestion documentaire
(procédure des procédures)

items	Contenu
Plan de la procédure	<p>Toute procédure doit faire l'objet des paragraphes suivants :</p> <p>SOMMAIRE</p> <p>Liste les chapitres (ci-dessous) traités par la procédure</p> <p>1. Objet de la procédure But ou objectif de la procédure. Ce paragraphe répond à la question : De quoi s'agit-il ?</p> <p>2. Domaine d'application Activité(s) ou domaine(s) géographique(s) où ce document doit être suivi, c'est-à-dire mis en application.</p> <p>3. Responsabilités Personne(s) responsable(s) de la mise en application de la procédure et des instructions qui lui sont liées.</p> <p>4. Documents de référence / Documents liés Les documents de référence sont les documents nécessaires pour la mise en œuvre de cette procédure. Les documents liés sont les documents cités ou appelés par la procédure.</p> <p>5. Définitions / Abréviations Il s'agit de préciser les abréviations et de définir les mots nouveaux ou spécifiques à cette procédure.</p> <p>6. Historique / Modification Liste des versions de la procédure avec les principales modifications.</p> <p>7. Annexes Liste des annexes de la procédure.</p> <p>8. Contenu Il s'agit du descriptif des opérations à effectuer, des précautions à prendre et plus généralement de toutes les informations nécessaires et suffisantes pour atteindre le but recherché.</p>

<p>Règles générales de rédaction</p>	<p>Le rédacteur doit clairement répondre aux questions suivantes concernant l'objet de la procédure :</p> <p>Qui ? Qui agit? qui utilise la procédure ?</p> <p>Quoi ? Quoi ? Quelle est l'action ? Ou ? Situer le lieu de l'action Quand ? A quel moment? Préciser si nécessaire la (les) fréquence(s), ou dans quelles circonstances l'action a lieu</p> <p>Comment ? De quelle manière réaliser l'action ? Pourquoi ? Quel est le but de l'action ? (nécessité de la procédure)</p> <p>Chacune des réponses détermine une règle, une démarche à suivre, constituant le caractère fondamental de la procédure. La rédaction doit être la plus claire, nette, concise et précise possible afin de garantir sa meilleure utilisation.</p>
<p>Mise en page</p>	<p>La pagination doit figurer sur toutes les pages du document, y compris les annexes; elle doit indiquer le numéro de la page rapporté au nombre total de pages du document (exemple : 1/n, 2/n,). où n est le nombre total de pages du document).</p>
<p>Codification des documents</p>	<p>L'identification des procédures doit être claire et unique.</p> <p>Origine Exemple : CHU Blida Secteur : Service émetteur Objet : Titre clair et concis, aisément lisible et compréhensible Référence XY-PG-001-a XY initiales du service correspond au secteur émetteur PG : Procédure Générale PO : procédure opérationnelle FI : Fiche SP : Spécifications LI : Liste 001 Trois chiffres de 001 à 999, par ordre chronologique, pour le numéro du document par rapport à la nature du document a Une lettre de a à z pour l'indice de révision</p>
<p>Circuit d'approbation</p>	<p>Les différents intervenants dans le circuit d'approbation (rédacteur, vérificateur et approbateur) sont indiqués dans l'en tête de la première page des procédures (nom et fonction). Le choix des intervenants est fait par le rédacteur.</p> <p>Ces personnes datent et signent la première page dans les cases prévues à cet effet. Les Approbateurs (ou au moins un des signataires) utilisent un stylo bleu, ce qui permet d'identifier l'original.</p> <p>Lorsque l'approbateur signe la procédure, il renseigne</p>

	<p>manuellement la date d'application et la date de révision de la procédure dans la ligne tableau au dessous de l'en tête.</p>
Révision et modification	<p>La modification d'une procédure entraîne son changement de version, a → b → c, etc ...</p> <p>Lorsque la version ne change pas, la procédure est rééditée et diffusée avec sa nouvelle date d'approbation.</p> <p>Cas où il n'y a pas de changement de version :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Aucune modification majeure . Changement de signataires . Changement de destinataires
Diffusion et retrait	<p>La diffusion est assurée par le secrétariat du service.</p> <p>Chaque destinataire reçoit un exemplaire sur papier imprimé « EXEMPLAIRE » ainsi que la fiche de diffusion + retrait de procédure.</p> <p>Cette fiche permet de s'assurer que chaque destinataire a pris connaissance de la nouvelle procédure diffusée et a retourné son exemplaire précédent au secrétariat du service qui se charge de la destruction de la totalité des exemplaires périmés.</p> <p>Les destinataires ne doivent pas reproduire les exemplaires reçus, mais demander au secrétariat du service d'élargir la liste des destinataires si nécessaire.</p>
Suivi	<p>Le secrétariat du service assure la gestion et le suivi des procédures de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Assure le suivi du statut des procédures, chaque référence est une version de type « projet » (en cours de rédaction), « active » (en application) ou « caduque » (plus applicable ou périmée). . Attribue aux services demandeurs les N° de référence à utiliser . Diffuse les versions actives . Détruit les versions caduques et conserve la fiche de retrait récapitulative avec l'original de la version caduque. . Edite et diffuse aux services concernés, tous les ans, l'état des procédures périmées
Formation aux procédures	<p>Les cadres de chaque secteur sont chargés de l'organisation de la formation des utilisateurs potentiels des documents diffusés, dans le cadre de la formation au poste de travail.</p> <p>Tableau 25(suite) le, les formations nécessaires à la tenue des postes de travail doivent s'appuyer sur la documentation existante.</p>
Classement	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Classement « support-papier » Le secrétariat assure le classement des procédures originales. ⇒ Classement des fichiers informatiques Les fichiers sont élaborés et sauvegardés par le

	secteur émetteur.
Durée de validité	La durée de validité d'une procédure est au maximum de 5ans. Au delà de cette période, le document doit être revu.
Archivage :	Les documents maîtres périmés sont archivés par le secrétariat du service. La durée d'archivage est de 3 ans à partir de l'expiration du document.

Tableau (26) : Recommandations pour l'organisation générale de Qualification/Validation des ZAC.

Items	Contenu							
Objet	<p>Les opérations de qualification ont pour but de s'assurer que les équipements et systèmes fonctionnent correctement, conformément aux intentions conceptuelles et aux besoins utilisateurs et qu'ils donnent réellement les résultats attendus.</p> <p>Pour les utilisateurs, les opérations de qualification permettent une meilleure connaissance des équipements, facilitent la rédaction des procédures opératoires, la formation de ses utilisateurs et l'élaboration des programmes de maintenance préventive</p>							
Domaine d'application	<p>Tous les équipements, appareils, matériel et système qui sont amenés à être utilisés pour la préparation ou le contrôle des médicaments anticancéreux à l'UPC ainsi que le requièrent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les BPPrH et PIC/S. sont concernés par les opérations de qualification.</p>							
Responsabilités	<p>Il est de la responsabilité du directeur des moyens matériels, du pharmacien chef de service, du pharmacien responsable de l'UPC et du responsable de la maintenance de s'assurer du respect des procédures de qualification et de veiller à ce que tous les utilisateurs les connaissent et les appliquent.</p> <table border="1" data-bbox="501 1240 1396 2029"> <tr> <td data-bbox="501 1240 815 1854"> <p>Rôle des utilisateurs</p> </td> <td data-bbox="815 1240 1396 1854"> <p>Dés la conception des équipements ou de système inclus dans le projet de réalisation d'une UPC, les responsables de la maintenance et le pharmacien responsable de l'UPC sont engagés dans les actions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conception, rédaction et approbation des documents constitutifs d'un plan directeur de Qualification / Validation. - Conception, Rédaction, Exécution, Approbation des dossiers de qualification - Organisation du suivi de gestion d'équipement ou système (maintenance préventive...) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 1854 815 2002"> <p>Rôle des services d'appuis éventuels</p> </td> <td data-bbox="815 1854 1396 2002"> <p>Les rôles de maître d'œuvre peuvent être identiques à ceux des utilisateurs, mais dans tous les cas, le donneur d'ordre reste le maître d'ouvrage</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 2002 815 2029"> <p>Rôle du</p> </td> <td data-bbox="815 2002 1396 2029"> <p>Son rôle est de veiller au respect et à</p> </td> </tr> </table>		<p>Rôle des utilisateurs</p>	<p>Dés la conception des équipements ou de système inclus dans le projet de réalisation d'une UPC, les responsables de la maintenance et le pharmacien responsable de l'UPC sont engagés dans les actions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conception, rédaction et approbation des documents constitutifs d'un plan directeur de Qualification / Validation. - Conception, Rédaction, Exécution, Approbation des dossiers de qualification - Organisation du suivi de gestion d'équipement ou système (maintenance préventive...) 	<p>Rôle des services d'appuis éventuels</p>	<p>Les rôles de maître d'œuvre peuvent être identiques à ceux des utilisateurs, mais dans tous les cas, le donneur d'ordre reste le maître d'ouvrage</p>	<p>Rôle du</p>	<p>Son rôle est de veiller au respect et à</p>
<p>Rôle des utilisateurs</p>	<p>Dés la conception des équipements ou de système inclus dans le projet de réalisation d'une UPC, les responsables de la maintenance et le pharmacien responsable de l'UPC sont engagés dans les actions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conception, rédaction et approbation des documents constitutifs d'un plan directeur de Qualification / Validation. - Conception, Rédaction, Exécution, Approbation des dossiers de qualification - Organisation du suivi de gestion d'équipement ou système (maintenance préventive...) 							
<p>Rôle des services d'appuis éventuels</p>	<p>Les rôles de maître d'œuvre peuvent être identiques à ceux des utilisateurs, mais dans tous les cas, le donneur d'ordre reste le maître d'ouvrage</p>							
<p>Rôle du</p>	<p>Son rôle est de veiller au respect et à</p>							

	pharmacien responsable de l'UPC	l'application des règles de qualification établies dans les procédures générales et opérationnelles et d'approuver tous document le justifiant.														
Documents référencés et / OU documents liés	<ul style="list-style-type: none"> • Bonnes Pratique de Fabrication (BPF); • PIC/S; • BPPrH; • Guidelines on general principles of process validation (FDA) 															
Principe général de qualification.	<p>L'acquisition d'équipement et de système et les qualifications résultantes entrent dans une démarche chronologique dont chaque étape doit être maîtrisée.</p> <p>Chacune de ces étapes, toujours sous la responsabilité de l'utilisateur peut être réalisée par des personnes de métier différent et résumée ainsi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Étapes</th> <th>Implications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-Expression des besoins</td> <td>Utilisateurs, pharmacien responsable UPC</td> </tr> <tr> <td>- Cahier des charges</td> <td>Utilisateurs, Ingénierie Travaux Neufs, pharmacien responsable UPC</td> </tr> <tr> <td>- Choix du fournisseur</td> <td>Utilisateurs, ingénierie, achats, Pharmacien responsable UPC</td> </tr> <tr> <td>-Construction, phases chantier</td> <td>Constructeurs, utilisateurs, ingénierie, Travaux neufs, Pharmacien responsable UPC</td> </tr> <tr> <td>- livraisons réceptions</td> <td>Utilisateurs, maintenance, ingénierie, Pharmacien responsable UPC</td> </tr> <tr> <td>- Réalisation des qualifications</td> <td>Utilisateur, maintenance, ingénierie, métrologie,</td> </tr> </tbody> </table>		Étapes	Implications	-Expression des besoins	Utilisateurs, pharmacien responsable UPC	- Cahier des charges	Utilisateurs, Ingénierie Travaux Neufs, pharmacien responsable UPC	- Choix du fournisseur	Utilisateurs, ingénierie, achats, Pharmacien responsable UPC	-Construction, phases chantier	Constructeurs, utilisateurs, ingénierie, Travaux neufs, Pharmacien responsable UPC	- livraisons réceptions	Utilisateurs, maintenance, ingénierie, Pharmacien responsable UPC	- Réalisation des qualifications	Utilisateur, maintenance, ingénierie, métrologie,
Étapes	Implications															
-Expression des besoins	Utilisateurs, pharmacien responsable UPC															
- Cahier des charges	Utilisateurs, Ingénierie Travaux Neufs, pharmacien responsable UPC															
- Choix du fournisseur	Utilisateurs, ingénierie, achats, Pharmacien responsable UPC															
-Construction, phases chantier	Constructeurs, utilisateurs, ingénierie, Travaux neufs, Pharmacien responsable UPC															
- livraisons réceptions	Utilisateurs, maintenance, ingénierie, Pharmacien responsable UPC															
- Réalisation des qualifications	Utilisateur, maintenance, ingénierie, métrologie,															
Qualification et de dossiers de qualification	<p>A chaque équipement ou système à qualifier correspond une démarche documentée formalisée par le dossier de qualification.</p> <p>Ce dossier n'a cours qu'après réception et installation de l'équipement ou du système. Il matérialise la qualification au temps initial. Un nouveau dossier de qualification sera ouvert en cas de requalification.</p> <p>Il est constitué de divers chapitre dont le dernier d'entre eux apporte la conclusion que l'équipement ou le système est opérationnel.</p> <p>Le dossier de qualification approuvé par les services concernés est archivé à un endroit prévu à cet effet.</p>															
Phases de qualification	<p>La qualification d'un équipement ou d'un système se déroule selon les différentes phases suivantes :</p> <p>QC : Qualification de Conception QI : Qualification d'Installation QO : Qualification Opérationnelle</p>															

	<p style="text-align: center;">QP : Qualification de Performance</p> <p>Ces phases doivent se dérouler selon cet ordre chronologique. Toutefois, selon l'importance, la nature ou le caractère critique d'un équipement ou d'un système, seule <u>la phase QI</u> peut être réalisée mais aussi l'ensemble <u>QI/QO</u> ou la totalité <u>QI/QO/QP</u>.</p>
<p>Vérification Périodique Requalification et</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Un équipement ou système qualifié au temps initial fonctionnant dans le temps doit faire l'objet d'une maintenance préventive et est soumis selon une périodicité programmée à des vérifications périodiques ou des requalifications. - Les requalifications concernent les équipements et système ayant été déplacés ou ayant eu une partie ou la totalité de leur composants modifiés (changés ou réparés...). - Ces démarches sont également documentées avec les mêmes supports documentaires ceux utilisés au temps initial. - Ces vérifications périodiques et requalifications font l'objet de procédure séparées dans le cadre de la méthodologie de réalisation des qualifications et de la gestion des modifications des équipements et des systèmes qualifiés.

Tableau (27) : Recommandations pour l'organisation des essais de Qualifications :

Items	Contenu
Objet.	Fixer les modalités de réalisation des qualifications de l'UPC.
Domaine d'application.	La qualification s'applique aux équipements et systèmes ayant un impact qualité sur le produit et donc sur le malade.
Responsabilités.	<p>LE FOURNISSEUR : POUR les différentes taches de qualification, le fournisseur de l'équipement /système :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transmet les documents descriptifs nécessaires pour le dossier de qualification des équipements ; - Est responsable de la mise en œuvre des solutions pour répondre aux fiches de variation ou d'anomalie, - Chaque fournisseur nommera très tôt un responsable de qualification, - pour chaque système il définit l'équipe de qualification, - LE DIRECTEUR DE L'HOPITAL : - Ou son représentant est membre du comité de validation de l'UPC, - Assure les moyens matériels et humains nécessaires à la réalisation des essais de qualifications; - Est l'interlocuteur des fournisseurs : Lorsque des non conformités apparaissent, elles sont transmises par les utilisateurs au Directeur qui gère les actions correctives proposées. - Le fournisseur est responsable de la réponse technique à apporter à ces non conformités l'essai de non conformité initial est ensuite ré- exécuté et en cas de résultat conforme, la fiche de modification est soldée. <p>LE PHARMACIEN RESPONSABLE DE L'UPC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Est membre du comité de validation de l'UPC - Met en place le plan directeur de Qualification/Validation ; - Met en place les procédures de gestion documentaire ; - Met en place les procédures de gestion des anomalies ; - Met en place les procédures générales de qualification - S'assure de la production en temps et heure par le responsable de la maintenance des protocoles de qualification ; - Approuve les protocoles avant le début des essais ; - Approuve les rapports de qualification ; <p>LE RESPONSABLE DE LA MAINTENANCE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Est membre du comité de validation de l'UPC; - Établit ou sous-traite les protocoles de qualification de conception, d'installation et opérationnelle pour chaque système, conformément à la procédure opérationnelle du site ; - S'assure de la production par les fournisseurs des documents nécessaires à la mise en œuvre des essais ; - Détermine et coordonne l'action des ressources nécessaire et

	<p>établit le planning des essais ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il définit l'équipe de qualification des systèmes process ; - S'assure de l'approbation des protocoles avant de commencer les essais ; - Avec l'équipe qualification est témoin des essais et plus particulièrement relève les résultats, collecte et annexe les données brutes, renseigne les fiches de résultats d'essais, s'assure de leur conformité, dans le cas d'une non conformité, il déclenchera le processus adéquat, fiche d'anomalie ou de variation et correction - Établit les rapports de qualifications conformément à la procédure opérationnelle du site ;
Approbation.	<p>⇒ Pour le responsable de la maintenance, la vérification de la conformité avec les besoins de l'ingénierie et les exigences légales et les spécifications de besoin utilisateur ;</p> <p>⇒ Pour le pharmacien responsable de l'UPC, la vérification du respect des procédures opérationnelles De la pharmacie, la réglementation et normes pharmaceutiques.</p>
Documents référencés et / OU documents liés.	<p>⇒ BPF</p> <p>⇒ BPF/C Suisse</p> <p>⇒ BPPrH</p> <p>⇒ PIC/S</p> <p>⇒ Guidelines on générale principales of process validation (FDA)</p>
Le Principe.	<p>La méthodologie de réalisation de qualification d'équipement ou de système est basée sur des préparations et approbations documentaires et d'actions sur le terrain se décompose en différentes étapes administratives et techniques.</p>
Les Étapes.	<p>Les étapes de cette méthode de réalisation des qualifications sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparation des documents de qualification ou PROTOCOLES /RAPPORTS - Finalités et circuit d'approbation du protocole avant exécution - Exécution du protocole - Traitement des non conformités - Appréciation des résultats obtenus - Rapport de qualification après exécution - Circuit d'approbation du rapport - Archivage - Maîtrise de fonctionnement des équipements et système dans le temps par vérification périodique ou requalification.

Tableau (28) : Recommandations pour la Qualification de conception(QC) des ZAC :

Objet.	Réaliser la Qualification de Conception (QC) de zones à empoussièremement contrôlé (Salles Propres) de l'Unité de Préparations centralisées des médicaments anticancéreux (UPC).
Domaine d'application.	Ce protocole s'applique à la qualification de conception(QC) des zones à atmosphère contrôlée(ZAC), des locaux et systèmes prévus. Il s'agit d'une Vérification documentée que la conception proposée par les fournisseurs des installations, systèmes et équipement convient pour garantir une maîtrise de la contamination, incluant des classes d'empoussièremement de ISO 5 à ISO 9 de la norme 14 644-1 et notamment la maîtrise des cascades de pressions.
Responsabilités.	<ul style="list-style-type: none"> - Le responsable de la maintenance de l'hôpital; - Le pharmacien chef de service ; - Le pharmacien responsable de l'unité préparation des cytotoxiques ; - Le ou les sous traitants.
Documents référencés et / ou documents liés.	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Norme NF EN ISO 13 485 – Système de Management de la qualité. Exigences à des fins réglementaires ; ⇒ Norme ISO 14-644. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Partie 1 – Classification de la propreté de l'air. ⇒ Partie 2 – Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14 644-1. ⇒ Partie 3 - Méthodes d'essai. ⇒ Partie 4 – Conception, construction et mise en fonctionnement. ⇒ Partie 5 – Exploitation. ⇒ Partie 6 - Vocabulaire. ⇒ Partie 7 – Dispositifs séparatifs, (postes à air propre, boites à gants, isolateurs et mini- environnement). ⇒ Norme ISO 14-698. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés <ul style="list-style-type: none"> Maîtrise de la bio-contamination. Partie 1 – Principe généraux et méthodes. Partie 2 – Évaluation et interprétation des données de bio-contamination. ⇒ Norme NF ISO 7954 – Microbiologie- Directives Générales pour le dénombrement des levures et moisissures – Technique par comptage des colonies

	<p>à 25°C.</p> <p>⇒ Norme NF ISO 4833 – Microbiologie – Directives Générales pour le dénombrement des micro-Organismes – Méthode par comptage des colonies obtenues à 30 °C;</p> <p>⇒ Norme NF EN 12 469 – Critères de performances pour les PSM.</p> <p>⇒ BPF/C 3.3.3 et BPF/C 3.3.2</p> <p>⇒ BPF 3.1, 3.2, BPF/C 3.3.1</p> <p>⇒ PIC: annexe 1, 13-22 ET PIC 3.2 PIC annexe chapitre 1.1, PIC annexe chapitre 1.3,</p> <p>⇒ BPP 6.3 et 6.4</p>
<p>Procédure.</p>	<p>L'ensemble de la documentation (protocoles, fiches d'essai et fiches de saisies) doit être approuvé avant exécution de la Qualification de Conception.</p> <p>Les fiches de test sont remplies au stylo à bille bleue, Le détail des modes opératoires des tests de QC est précisé dans les fiches d'essais annexées.</p>
<p>Tests à effectuer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de la conformité de l'offre. - Lot Cloisons, Plafonds- Salles Propres - Lot Portes Salles Propres - Lot Sols Souples - Lot Plomberie - Lot Peinture. - Lot Génie climatique - Lot Électricité-Courants forts – Courants faibles - Lot Éclairage - Lot Mobilier. - Plan d'ensemble des cloisons et plafonds –Salles Propres. - Plan d'implantation des éclairages - Plan d'implantation des prises électriques et informatiques. - Plan d'implantation des diffuseurs, grilles de reprises. - Plan d'implantation des réseaux aérauliques et des CTA. - Plan d'implantation du mobilier

Tableau (29) Recommandation pour la Qualification d'Installation(QI) des locaux :

Items	contenu
Objet	Réaliser la Qualification d'Installation (QI) de zones à empoussièrement contrôlé (Salle Propre) lors de la création de L' Unité de Préparations centralisées des médicaments anticancéreux (UPC).
Domaine d'application	Vérification documentée que les installations, systèmes et équipement installés conviennent pour garantir une maîtrise de la contamination, incluant des classes d'empoussièrement de ISO 5 à ISO 9 de la norme 14 644-1 et notamment la maîtrise des cascades de pressions. La Qualification d'Installation s'applique à l'organisation des locaux et systèmes prévus dans le programme technique détaillé du cahier des charges pour la création de l' UPC de l'hôpital.
Responsabilités	Le comité de Qualification/validation du projet est responsable de la réalisation de la qualification d'installation des salles blanches
Documents référencés et / OU documents liés	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Norme NF EN ISO 13 485 – Système de Management de la qualité. Exigences à des fins réglementaires; ⇒ Norme ISO 14-644. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Partie 1 – Classification de la propreté de l'air. ⇒ Partie 2 – Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14 644-1. ⇒ Partie 3 - Méthodes d'essai. ⇒ Partie 4 – Conception, construction et mise en fonctionnement. ⇒ Partie 5 – Exploitation. ⇒ Partie 6 - Vocabulaire. ⇒ Partie 7 – Dispositifs séparatifs, (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini- environnement). ⇒ Norme ISO 14-698. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés <ul style="list-style-type: none"> Maîtrise de la bio-contamination. Partie 1 – Principe généraux et méthodes. Partie 2 – Évaluation et interprétation des données de bio-contamination. ⇒ Norme NF ISO 7954 – Microbiologie- Directives Générales pour le dénombrement des levures et moisissures – Technique par comptage des colonies à 25°C. ⇒ Norme NF ISO 4833 – Microbiologie – Directives Générales pour le dénombrement des micro- Organismes – Méthode par comptage des colonies obtenues à 30 °C; ⇒ Norme NF EN 12 469 – Critères de performances pour les PSM. ⇒ BPF/C 3.3.3 et BPF/C 3.3.2 ⇒ BPF 3.1, 3.2, BPF/C 3.3.1 ⇒ PIC: annexe 1, 13-22 ET PIC 3.2 PIC annexe chapitre 1.1,

	PIC annexe chapitre 1.3, ⇒ BPP 6.3 et 6.4
Procédure	<p>L'ensemble de la documentation (protocoles, fiches d'essai et fiches de saisies) doit être approuvé avant exécution de la Qualification d'Installation.</p> <p>Cette Qualification d'Installation ne peut être réalisée qu'après l'approbation de la Qualification de Conception et de ces modifications éventuelles.</p> <p>L'approbation du rapport de cette qualification permettra de passer à la Qualification Opérationnelle.</p> <p>Les fiches de test sont remplies au stylo à bille bleue, Le détail des modes opératoires des tests de QI est précisé dans les fiches d'essais annexées</p>
tests à effectuer	<ul style="list-style-type: none"> - Vérification de la pose des filtres terminaux - Vérification des Centrales de Traitement de l'Air (CTA). - Vérification des réseaux aérauliques - Vérification des grilles de soufflages, de reprises et de transfert - Principe de régulation de l'air, vérification gradients de pression - Revêtement de sol. - Cloisons et plafonds - Éclairage, prises électriques, courants forts, courants faibles. - Implantations et dimensions des portes. - Baies vitrées. - Surfaces – Hauteurs – Volumes - Plomberie – Lavabos - Vérification des alarmes - Implantations et repérage. - Implantation des équipements - Vérification du niveau d'éclairnement - Vérification du niveau de pression acoustique - Test d'intégrité des filtres à haute efficacité particule de l'air (HEPA) - Vérification des Dossiers des Ouvrages Exécutés (DOE)

Tableau (30) : Recommandation pour la Qualification Opérationnelle(QO) des ZAC.

Objet	<p>Réaliser la Qualification Opérationnelle (QO) d'une zone à empoussièremement contrôlée (Salle Propre) de l'Unité de Préparations centralisées cytotoxiques (U.P.C.).</p> <p>Les tests de qualification opérationnelle consistent à vérifier que tous les composants et assemblages du système fonctionnent correctement par rapport aux études, la Qualification d'Installation et fournissent les performances attendues hors activité.</p>
Domaine d'application	<p>La qualification opérationnelle implique la maîtrise du respect du cahier des charges.</p> <p>L'Unité de Préparations centralisées des cytotoxiques (U.P.C.), qui fait l'objet de cette étape de qualification est composée d'équipement de Centrales de Traitement d'air, de réseaux aérauliques et tous les équipements normalement installés dans une Salle Propre.</p> <p>Chacune des étapes de tests de la qualification opérationnelle de l'installation du secteur protégé décrite dans le présent document, correspond à un mode opératoire de tests incluant les engagements de résultats attendus.</p>
Responsabilités	<p>Le comité de Qualification/validation du projet est responsable de la réalisation de la qualification opérationnelle des salles blanches.</p>
Documents référencés et / OU documents liés	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Norme NF EN ISO 13 485 – Système de Management de la qualité. Exigences à des fins réglementaires; ⇒ Norme ISO 14-644. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Partie 1 – Classification de la propreté de l'air. ⇒ Partie 2 – Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14 644-1. ⇒ Partie 3 - Méthodes d'essai. ⇒ Partie 4 – Conception, construction et mise en fonctionnement. ⇒ Partie 5 – Exploitation. ⇒ Partie 6 - Vocabulaire. ⇒ Partie 7 – Dispositifs séparatifs, (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini- environnement). ⇒ Norme ISO 14-698. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés <ul style="list-style-type: none"> Maîtrise de la bio-contamination. <ul style="list-style-type: none"> - Partie 1 – Principe généraux et méthodes. - Partie 2 – Évaluation et interprétation des données de bio-contamination. ⇒ Norme NF ISO 7954 – Microbiologie- Directives Générales pour le dénombrement des levures et moisissures – Technique par comptage des colonies à 25°C. ⇒ Norme NF ISO 4833 – Microbiologie – Directives Générales

	<p>pour le dénombrement des micro- Organismes – Méthode par comptage des colonies obtenues à 30 °C;</p> <p>⇒ Norme NF EN 12 469 – Critères de performances pour les PSM.</p> <p>⇒ BPF/C 3.3.3 et BPF/C 3.3.2</p> <p>⇒ BPF 3.1, 3.2, BPF/C 3.3.1</p> <p>⇒ PIC: annexe 1, 13-22 ET PIC 3.2 PIC annexe 1.1, PIC annexe 1.3,</p> <p>⇒ BPP 6.3 et 6.4</p>
Procédure	<p>L'ensemble de la documentation (protocoles, fiches d'essai et fiches de saisies) doit être approuvé avant exécution de la qualification opérationnelle.</p> <p>Cette Qualification Opérationnelle ne peut être réalisée qu'après l'approbation du rapport de la Qualification d'Installation.</p> <p>L'enclenchement du processus définit doit être respecté et l'approbation du rapport de qualification permet de passer à l'étape suivante : la Qualification de Performance.</p> <p>Les fiches de test sont remplies au stylo à bille bleue, Le détail des modes opératoires des tests de QO est précisé dans les fiches d'essais annexées.</p>
Tests à effectuer	<ul style="list-style-type: none"> - Pressions différentielles. - Mesure des débits et taux de recyclage. - Vérification de l'aéraulique des Salles Propres. - Classification particulière des soufflages. - Classification particulière des salles propres. - Cinétique de décontamination particulière. - Mesurage de la Température et de l'Hygrométrie de l'air. - Contrôle microbiologique des surfaces. - Contrôle microbiologique de l'air. <p>- Qualification d'un PSB III.</p>

Tableau (31) : Recommandations pour la validation du procédé Aseptique par Media

Fill Tests.

Items	Contenu
Objet	<p>L'objet de la validation process est de simuler les phases d'un procédé aseptique par l'utilisation d'un milieu de culture dans des conditions proches de celles subies par le produit, en introduisant des conditions limites défavorables (worst case).</p> <p>Le media- fill tests permet de valider l'asepsie du procédé, évaluer le risque de produire des unités non stériles et d'évaluer la formation du personnel.</p>
Domaine d'application	<p>Il est applicable aux procédés de préparation en asepsie sous flux d'air laminaire des doses de cytotoxiques en zone à atmosphère contrôlée de l'UPC.</p>
Responsabilités	<p>Les pharmaciens chef de service et responsable de l'unité de préparation en asepsie, le responsable du laboratoire de contrôle microbiologique et les préparateurs formés au travail en asepsie sont chargés de l'application de la présente procédure.</p>
Documents référencés et / OU documents liés	<p>⇒ Sterile Drug Products for Home Use, The United States Pharmacopeia Convention, USP 26 <1206>, 2003;</p> <p>⇒ Sterility validity period of vials after multiple sampling under vertical laminar airflow hood. De Giorgi I, Sadeghipour F, Favet J, Bonnabry P. J Oncol Pharm Pract. 2005 Jun; 11(2):57-62.</p> <p>⇒ PDA Technical Report n°22, Process simulation testing for aseptically filled products, 1996;</p> <p>⇒ ISO/DIS 13408-1, Traitement aseptique des produits de santé, 1996 ;</p> <p>⇒ Norme ISO 14-698. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés</p> <p style="text-align: center;">Maîtrise de la bio-contamination.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Partie 1 – Principe généraux et méthodes. ➤ Partie 2 – Évaluation et interprétation des données de bio-contamination. <p>⇒ Norme NF ISO 7954 – Microbiologie- Directives Générales pour le dénombrement des levures et moisissures – Technique par comptage des colonies à 25°C.</p> <p>⇒ Norme NF ISO 4833 – Microbiologie – Directives Générales pour le dénombrement des micro- Organismes – Méthode par comptage des colonies obtenues à 30 °C;</p> <p>⇒ BPPrH Fr : validation du procédé</p> <p>⇒ BPP Bonnes pratiques de préparations AFSSAPS 2007 ;</p> <p>⇒ EC Guide to GMP for medicinal products and active pharmaceutical ingredients, annex 1, Rev 1996;</p> <p>⇒ FDA Guidance for industry - Sterile Drug products produced by aseptic processing</p> <p>⇒ Parenterals laboratory course to reduce microbial contamination rates in media fill tests performed by pharmacy students. Isanhart CM, McCall KL, Kretschmer D, Grimes BA. Am J Pharm Educ. 2008 Apr 15; 72(2):27.</p>

	<p>⇒ PIC/S 007 : Recommendations on the validation of aseptic processes (2001);</p> <p>⇒ Trissel LA, Gentempo JA, Anderson RW, Lajeunesse JD. Using A Medium-Fill Simulation to Evaluate the Microbial Contamination Rate for USP Medium-Risk- Level Compounding. Am J Health-Syst Pharm. 2005;62:285–8 ;</p> <p>⇒ pharmacie des HUG. validation de procédés par simulation de remplissage aseptique. Maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier.</p>
Validation	<p>La validation par media-fill peut être de 2 ordres : Validation initiale ou validation périodique.</p> <p>VALIDATION INITIALE : _Pour qu'un test soit considéré comme conforme dans le milieu de la production aseptique hospitalière, il faut une absence absolue de contamination vue le nombre limité d'unités fabriquées en aseptique. La validation initiale s'effectue en vue de qualifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un nouvel opérateur ; - Un opérateur/équipement qui n'a pas produit depuis au moins 12 mois ; - Un nouvel équipement ; - Une intervention/changement majeur ; - Une revalidation d'un procédé dont on a perdu la maîtrise. <p>VALIDATION PERIODIQUE : La validation est programmée 1 fois par année, pour chaque opérateur, selon des protocoles simplifiés.</p>
Milieux de culture	<p>Les Milieux de culture doivent être fertiles, stériles et limpides :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hydrolysate de caséine et de soja (TS ou TSB) pour micro-organismes aérobies (Bactéries et champignons) et certains anaérobies ; - Thioglycolate pour micro-organismes anaérobies et certains aérobies
Réalisation des tests	<p>Les conditions générales des protocoles, qui instaurent des conditions de type « worst case », S'articulent sur 6 impératifs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Le temps ; 2- La présence d'un contrôleur ; 3- La programmation du media fill en fin de session de travail ; 4- La mise en place d'une plaque de sédimentation à gauche et une à droite du flux ou isolateur ainsi que le contrôle des gants en les apposant sur une plaque rouge de gélose au sang ; 5- L'installation du matériel par l'opérateur sans que le contrôleur n'intervienne ; 6- L'obligation de recommencer le protocole si le temps admis est dépassé. <p><u>Conditions d'incubation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 semaines dont 1 semaine à température ambiante (champignons) et une semaine à 32°C (bactéries) ; - conditions pouvant varier selon les microorganismes voulant être testés (environnement /biocharge). <p><u>Media-fill : nombre d'unités :</u> Un minimum de <u>3 tests conformes consécutifs</u> sont nécessaires pour que le procédé aseptique soit validé.</p>

<p>Planification des tests</p>	<p>La planification se déroule selon le plan établi par le pharmacien responsable de l'UPC ou son délégué.</p> <p>Le contrôleur associé à ces tests peut être n'importe quelle personne pour autant qu'il soit un pharmacien/préparateur validé dans le domaine aseptique. La seule personne habilitée à valider au final, ces tests, est le pharmacien responsable de l'UPC ou son délégué dument formé et désigné.</p>
	<p><u>Milieus de culture : lecture :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les unités sont lues individuellement ; - En cas de conditionnement opaque transvasé au 14^{ème} jour dans un conditionnement transparent ; - La détection: face à une lumière électrique en transparence ; - en comparant à deux témoins 1 négatif et 1 positif ; - La présence d'un trouble ou d'un objet (filament, tache, paquet, etc....) est signe d'un media-fill positif ; - Personnel de lecture : formation spécifique ; - Chaque unité positive : identifier le germe. <p><u>Critère d'acceptation hôpital</u> = 0 positif</p> <p>Si le test au media-fill se révèle positif, l'opérateur n'a pas le droit de manipuler tant qu'il n'aura pas refait la validation. C'est pourquoi, dans ce cas, il faut le refaire de suite.</p>

Tableau (32) : Recommandations pour le nettoyage manuel des salles blanches :

Items	Contenu
Objet	<p>Le nettoyage est une Opération critique et fait partie intégrante du process pharmaceutique.</p> <p>Décrire la méthode de nettoyage des zones à atmosphère contrôlée et dont le but est la Protection des préparations par le contrôle du taux particulaires et le taux microbiologique qui doivent être dans les normes afin de prévenir tout risque de contamination. Elle fixe aussi les tâches et les responsabilités de chacun.</p>
Domaine d'application	Il s'applique à l'ensemble des zones à atmosphère contrôlée de l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques de l'hôpital.
Responsabilités	Le service d'hygiène de l'hôpital, le pharmacien responsable de l'UPC et les préparateurs sont responsables de l'application de la présente procédure.
Documents référencés et / OU documents liés	<p>⇒ BPF 3.2, 3.3</p> <p>⇒ BPF/Cytotoxiques ph. H 3.2, 3.3.2</p> <p>⇒ PIC 3.2; PIC annexe 1, sect. 2,</p> <p>⇒ BPP 6.4.1</p> <p>⇒ Maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier .Nettoyage des salles Blanches. pharmacie des HUG.2011</p>
Principes	<p>L'utilisation des équipements et du matériel exempts de toute contamination est une EXIGENCE pour la préparation des produits stériles. Les locaux et le matériel doivent être désinfectés avant d'être utilisés. Si un composant entre en contact direct avec le produit final (flacon) il doit être stérile ou stérilisé, Si une pièce de l'équipement reste dans la salle aseptique mais n'entre pas en contact avec le produit final, une désinfection est suffisante.</p> <p>Le produit désinfectant doit être :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non toxique pour les opérateurs ; - Non inflammable ; - Sèche rapidement mais laisse le temps d'agir ; - N'abîme pas les surfaces des salles blanches ; - Ne laisse pas de particules ou de résidus qui peuvent contaminer ou détériorer le produit pharmaceutique ; - Enlève les contaminations indésirables ;
Méthode de nettoyage manuelle	<p>Conditions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité de l'Eau purifiée (PW – purified water, PhEur, USP), Eau pour préparation injectable (Eau PPI, WFI – Water for injection, PH EUR, USP) ; - Zone de séchage et de préparation ; - Matériel propre voire stérile, identifié et dédié à chaque zone ; - Procédures écrites suivies selon une formation adéquate et documentée pour les locaux, les équipements et les pièces

	<p>démontables ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - La validation passe par une vérification du nettoyage par des méthodes analytiques et microbiologiques ; - Si utilisation d'aspirateurs ils doivent être muni de Filtre HEPA ; - La désinfection des surfaces se fait par lavage, (désinfection chimico-mécanique) - La désinfection des objets par trempage ; - Elle ne sera possible que si le matériel est propre, d'où la nécessité d'employer les mélanges désinfectants-détergents
Choix du biocide :	<p>Le choix de biocide est crucial pour maintenir le degré de propreté requis dans une salle blanche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité microbiologique ; - Spécification et utilisation ; - Implications pour l'hygiène et la sécurité ; - Impact sur l'environnement ; - Qualité du fabricant ; - Un bon contrôle sporicide est important. <p>La plupart des produits ont une activité satisfaisante sur les bactéries et les virus enveloppés. Par contre, l'activité sur les virus nu, les mycobactéries, les mycètes ou les spores varie d'un produit à l'autre. Leur efficacité dépend : du spectre d'activité, de la température d'utilisation, du pH (ex aldéhydes) de la concentration de l'interférence avec d'autres substances (protéines, tensio-actifs) et de la de la teneur en électrolytes du milieu.</p> <p>Il existe sur le marché une gamme de désinfectant spécialement destinée aux salles blanches. Ces produit sont fabriqués selon les BPF et doublement emballés en salle classe B.</p> <p>Une rotation de produits doit pouvoir être mise en place sans dégradation de l'efficacité car compatible entre eux.il serait préférable d'acquérir des produits avec un même numéro de lot, avec certificat d'irradiation et de stérilité.</p>
Périodicités du nettoyage	<p>1- <u>Entretien quotidien :</u> Lavage manuel du sol et des surfaces horizontales.</p> <p>2- <u>Nettoyage complet Hebdomadaire:</u> Lavage manuel de l'ensemble du local :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les surfaces verticales ; - Les surfaces horizontales ; - Nettoyage de tout le mobilier ; - Le sol.
Protocole nettoyage/désinfection	<ul style="list-style-type: none"> - Lavage manuel des surfaces avec un détergeant en utilisant des lingettes stériles ; - Rinçage à l'eau distillée avec des lingettes stériles ; - Evaporation des désinfectants sur les surfaces ; - Rotation des désinfectants en fonction de leur effet biocide qui doit être le plus efficace sur les bactéries, virus et

	<p>champignons.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les biocides doivent être stériles et conditionnés dans un triple sac. - L'opération est toujours faite : <ul style="list-style-type: none"> o De la zone la plus propre à la zone la plus « sale » o (A→ B→ C→ D) o Du haut vers le bas ; o Mouvements en zigzag et continus. - Utiliser des chiffons stériles et des désinfectants stériles - En cas d'utilisation de produits laissant des résidus, toujours rincer avec de l'eau PW purified water, PhEur, USP ou de l'eau PPI après avoir laissé un délai pour agir, surtout dans une zone A - Jamais de poubelles fermées avec couvercles <ul style="list-style-type: none"> o Évacuer les poubelles à la fin de la préparation avec les autres déchets-process o Avoir une documentation sur les désinfectants utilisés
<p>Contrôle de l'état bactériologique du nettoyage</p>	<p>La Pharmacie doit procéder à des contrôles réguliers des Salles blanches. En cas de résultats présentant des valeurs limites par rapport aux normes fixées le pharmacien responsable de l'UPC organise Immédiatement une intervention d'urgence de nettoyage de la zone contaminée. En cas de persistance de la contamination, le pharmacien organise un nettoyage plus adéquat, ceci quelle que soit la cause de la contamination.</p>

Tableau (33) : Recommandations pour le contrôle des locaux de préparation en asepsie.

Items	Contenu
Objet	Fixer les règles de contrôles de la propreté des salles blanches.
Domaine d'application	Le contrôle de la propreté s'applique aux zones à atmosphère contrôlée de l'unité de préparation en asepsie des cytotoxiques de l'hôpital.
Responsabilité	Le pharmacien responsable de l'unité de préparation en asepsie, le responsable du laboratoire de microbiologie et les préparateurs sont responsable de l'application des présentes règles
Documents référencés et / OU documents liés	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ ISO 7218 : Directives générales pour les examens microbiologiques ⇒ ASPEC 7807 : Principes et méthodes de mesure de la bio contamination de l'air ⇒ GMP <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Décision de principe du contrôle de la fabrication de l'office international de contrôle, juin 1996. Annexe 7 ⇒ Guide bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique 1989 CEE ⇒ Fundamentals of microbiological environmental monitoring program. Technical report N°13, Parenteral drug association environmental task force (1990) ⇒ ASPEC 7807 Mesures de la contamination de l'air à usage médical ⇒ Validation et contrôle de l'environnement des opérations de fabrication aseptique, 5e rapport commun du comité des laboratoires et service officiels de contrôle des médicaments et de la section des pharmaciens de l'industrie. FIP mai 1990, Pharm.Acta Helv, 65 N° 12 pg 327-333 (1990) annexe 8 ⇒ NASA standards for clean rooms and work station for microbial controlled environment. Publication NHB 5340.2 August 1967. Annexe 9. ⇒ Matériel médico-chirurgical. Procédure s de réception et de contrôle des salles d'opérations, qualité de l'air. NF S90-135, Dec 1987 Annexe 10 ⇒ Maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier. contrôle de la propreté des locaux de production. Pharmacie des HUG.2011
Procédure	<p>La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Les ZAC doivent être soumises à surveillance et les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées également. Une surveillance microbiologique supplémentaire nécessite un contrôle régulier des ZAC.</p>
Paramètres à contrôler	<ol style="list-style-type: none"> 1. La charge en particules viables et non-viables ; 2. La pression de la salle par rapport aux salles adjacentes ; 3. Le taux de renouvellement d'air, 4. La température, 5. L'éclairage, 6. La vitesse d'écoulement d'air pour les enceintes à flux d'air laminaire. <p>Le niveau d'exigences augmente en fonction de la classe d'air.</p>
Contrôle des particules non-viables dans l'air	<p><u>Méthode physique :</u> Appareil à comptage des particules optico-électronique dont le principe est la diffusion de la lumière par les particules aspirées. La différence d'intensité lumineuse</p>

	<p>provoque un signal électrique ce qui donne une Amplitude en fonction de la taille des particules ce qui permet d'obtenir. Résultats: le nombre de particules d'une certaine taille/m³ <i>Les Normes pour le contrôle BPF, PIC/S et ISO(Tab.10).</i></p>
Contrôle des particules viables dans l'air	<p>Méthode de sédimentation: des boîtes de pétri renfermant un milieu de culture sont ouvertes et mises en attente pendant un certain temps pour permettre la sédimentation des bactéries puis on procède à leur Incubation.</p> <p>Méthodes par « air impact »: l'air est accéléré à travers des trous derrière lequel se trouve un milieu gélosé ce qui permet la projection des bactéries sur le milieu de culture qui est ensuite mis en incubation.</p> <p>Méthode par filtration: filtration de l'air sur support poreux en gélatine qui retient les microorganismes en suspension. Dépôt du support en gélatine sur un milieu solide nutritif, mise en incubation.</p>
Contrôle de la bio charge des surfaces de travail, murs, équipements, habits	<p>Méthode par plaque de contact : à mettre en contact sur des surfaces planes, régulières sans aspérité puis incubation.</p> <p>Méthode par écouvillonnage: pour prélèvement sur les surfaces irrégulières, recoins... Utilisation écouvillon. Dépôt sur un milieu nutritif et incubation.</p> <p>⇒ Résultat : nombre de cfu/plaque</p>
Contrôle de la biocharge des gants	<p>Méthode empreinte : Les cinq doigts sont apposés délicatement sur un milieu nutritif. Incubation ⇒ Résultat: nombre de cfu/plaque</p>
Les contrôles en production et hors production	<p>Il y a deux types de contrôles durant la production et hors production. Pour lesquels on doit définir les points critiques, les points à risques et le type d'analyse et définir de seuils d'alertes et d'action. Ces contrôles ne doivent pas interférer avec la protection des zones</p> <p>A- Contrôle durant la production :</p> <p><u>Particules viables dans l'air des HFL:</u> Plaque de sédimentation tout au long du travail avec renouvellement si le travail doit se faire sur une longue période pour éviter la déshydratation du milieu.</p> <p><u>Bio-contamination des gants :</u> Empreinte du gant sur une gélose après le travail</p> <p>B- Contrôle hors production :</p> <p>Permet de faire le Suivi / monitoring des mesures/moyens mis en place pour éviter une contamination: Bio contamination des surfaces : par plaque de contact; Particules viables dans l'air: sédimentation ou bio-impacteur; Particules non-viables dans l'air : compteur particules dans l'air.</p>
Limites acceptables	<p>Les Normes pour les particules viables(Tab.12)</p>

Tableau (34) : Recommandation pour le Flux du matériel et du personnel de l'UPC.

Items	Contenu
Objet.	fixer les règles à suivre pour le flux matière, matériel et personnel au niveau de l'unité de préparation des cytotoxiques
Domaine d'application	UPC
Responsabilités.	Le pharmacien responsable de l'unité et les préparateurs sont responsables de l'application des présentes règles.
Documents référencés et / OU documents liés :	⇒ BPF chapitre 2.4, ⇒ BPF/C chapitre 2.4, ⇒ PIC chapitre 2.4, ⇒ BPPrH chapitre 6.6; ⇒ BPF chapitre 3.2, ⇒ BPF/C chapitre 3.2, 3.3, ⇒ PIC annexe 1, sect. 2, ⇒ BPPrH chapitre 6.4.1
Flux du Matériel	<p><u>L'Entrée des matières premières et du matériel en salle blanche.</u> Toute entrée des matières et de matériel dans les salles blanches doit se faire par: le SAS matériel ex: seringues, aiguille, flacon de médicament, d'eau physiologique...</p> <p><u>Décontamination du matériel :</u></p> <p>Passage du matériel par le SAS entrée après décontamination avec par trempage avec un biocide Les SAS ont un système de verrouillage de 2 minutes (temps nécessaire à la décontamination) : 2 SAS: 1 SAS Entrée, 1 SAS Sortie (Respecter le flux des produits toujours dans le même sens).</p> <p>Chaque préparation est décontaminée avant d'entrer dans la salle blanche selon la procédure suivante: ⇒ Vaporisation à l'intérieur du bac vide avec le désinfectant ; ⇒ Vaporiser et transférer tous les objets un à un ; ⇒ Vaporiser à l'extérieur du bac et le mettre dans le SAS entrée.</p> <p><u>SAS matériel /sortie :</u> Les préparations finies et emballées passent par un SAS de sortie</p>

<p>Flux des Personnes</p>	<p><u>Exigences BPF et PIC/S :</u> ⇒ Vêtements de travail et leur qualité adaptés:</p> <p><u>Classe D :</u> ⇒ Cheveux (cas échéant BARBE) couverts ; ⇒ Vêtements protecteurs normaux ; ⇒ Chaussures ou couvre chaussures adaptées ; ⇒ Éviter toute contamination provenant de l'extérieur dans la ZAC.</p> <p><u>Habits Classe C :</u> ⇒ Cheveux (cas échéant barbe et moustache) couverts. ⇒ Vêtements : ○ Veste / Pantalon ou Combinaison ○ Serrés aux poignets et chevilles ○ Muni d'un col montant ⇒ Chaussures ou couvre chaussures adaptés ⇒ Le tissu ne doit virtuellement pas libérer de fibres ou de particules</p> <p><u>Classe B :</u> <u>Sous-vêtements :</u> 1. Pantalon <i>Lavable, Quotidien</i> 2. Veste <i>Lavable, Quotidien</i> 3. 1ères paires Gants <i>Stériles Jetables</i></p> <p><u>Survêtements :</u> 1. Charlotte <i>Jetable ;</i> 2. Masque <i>Jetable ;</i> 3 - Sur-Chaussures <i>Jetable</i> ou Sabots Classe B <i>Désinfecter après chaque utilisation ;</i> 4- Blouse Stérile <i>Lavable</i> Classe B ou changement <i>Quotidien ;</i> 2- 2èmes paires Gants stériles <i>Jetable</i></p>
<p>Entrée du personnel en salle blanche Zones classes D/C :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • classe D : vêtements propres (ext) • classe C : habillement de transfert <p><u>Lavage hygiénique des mains :</u> • Eau + savon simple</p> <p><u>Désinfection hygiénique des mains :</u> • Solution hydro-alcoolique <u>Méthode de frottage selon EN 1500</u></p> <p>Désinfection manuelle par friction hydro-alcoolique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temps recommandé 30 sec • Efficacité optimale après 15 -20 secondes <p><u>Désinfection des gants avec:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • la teinture de Chlorhexidine • Méthode de frottage comme pour les mains (EN 1500)

Tableau (35) : Recommandations pour le travail sous flux d'air laminaires.

Items	Contenu
Objet.	Décrire les principes de travail sous flux d'air laminaire et en isolateurs.
Domaine d'application.	Ses règles s'appliquent à la préparation en asepsie des médicaments
Responsabilités.	Le pharmacien responsable de l'UPC et les préparateurs sont responsables de l'application de ses règles
Documents référencés et / OU documents liés	pharmacie des HUG « maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier».2008
Généralité	<p>Un flux laminaire ne rend rien stérile, mais il permet aux objets stériles de le rester à condition de respecter les procédures de travail. Différentes catégories de Documents doivent être utilisées des : SOP, MOE, Protocoles, Fiches de fabrication, etc. pour atteindre cet objectif.</p> <p>Les Techniques de travail sous flux laminaire nécessitent :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'avoir une quantité minimale d'objet sous la hotte ; d'organiser l'emplacement des objets ; de limiter les mouvements ; de Laisser les mains sous le flux ; de valider le processus de travail.
Procédure opérationnelle normalisée (SOP) :	<p>Le Travail sous flux (HFLH/HFLV/Isolateur) doit être décrit dans des procédures écrites qui précisent les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Déterminer le flux du matériel (entrée / sortie) ; Élimination des déchets ; Nettoyage (ex: avant / après le travail, à l'isopropanol 70%) ; Désinfection des gants ; Suivi microbiologique du flux avec plaques de sédimentation et empreinte des gants sur gélose au sang.
La documentation des équipements	<p>Tous les équipements qui sont utilisés pour les techniques de travail en asepsie doivent être maitrisés par une documentation adéquate :</p> <ul style="list-style-type: none"> MOE : mode opératoire d'équipement ; Log book ; Fonctionnement (ex: HFLA fonctionnent 24h / 24h) Si arrêt : laisser fonctionner 15 minutes après nettoyage ; Enregistrement des interventions de la Maintenance par le service technique ; Enregistrement des Vérifications des paramètres de bon fonctionnement : Pression des salles et des HFLA Etanchéité des gants/manchettes pour les isolateurs Enregistrement du Nettoyage ; Après utilisation ; Nettoyage à fond périodique.

Tableau (36) : Recommandations pour la préparation d'une seringue d'anticancéreux.

Items	Contenu
Objet	Définir les modalités de préparation d'une seringue d'anticancéreux, sous hotte à flux laminaire verticale type II et type III.
Domaine d'application	Ces recommandations s'appliquent au personnel de l'UPC assurant la fabrication des médicaments anticancéreux
Responsabilités	Le pharmacien responsable de l'UPC et les préparateurs sont responsables de l'application de ces recommandations
Documents référencés et / OU documents liés	Dossier du CNHIM, 2001, XXII, 1-2 médicaments utilisés en cancérologie
Procédure	Avant de commencer toute préparation, le manipulateur vérifie les noms et dosages, les numéros de lots et dates de péremption du principe actif, du solvant de reconstitution (si nécessaire) et du solvant de dilution (si nécessaire), afin de les inscrire sur la fiche de fabrication
Reconstitution d'un lyophilisat	<p>Matériel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seringue (de volume adapté au volume du solvant utilisé pour la reconstitution ; - Aiguille pompeuse ; - Prise d'air (autant que de flacons à reconstituer) ; - Compresses en non tissé stériles ; - Solvant de reconstitution adapté en potence (EPPI, NaCl 0.9% ou glucose 5%) ou dans certains cas solvant de reconstitution spécifique fourni avec le produit. - Mode opératoire - Mettre une prise d'air sur chaque flacon à reconstituer ; - Enlever le bouchon protecteur du Take Set[®] adapté sur le solvant de reconstitution approprié situé en potence; - Connecter la seringue sur le Take Set[®] - Prélever un volume légèrement supérieur au volume désiré pour reconstituer l'ensemble des flacons; - Désolidariser la seringue du Take Set[®] et remettre le bouchon protecteur sur celui-ci; - Adapter une aiguille sur la seringue et ajuster délicatement le volume souhaité à l'aide d'une compresse stérile (aiguille contre compresse); - contrôler le volume prélevé; - Introduire l'aiguille dans le flacon; - Transvaser lentement le solvant dans le flacon en le faisant couler le long des parois ; - Retirer l'ensemble seringue/aiguille du flacon et vérifiez le volume restant; - Recommencer les opérations 8 – 9 –10 autant de fois que nécessaire; - Recapuchonner l'aiguille et poser l'ensemble aiguille/seringue sur le

	<p>champ de travail ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agiter doucement chaque flacon horizontalement de façon à dissoudre totalement le lyophilisat
Préparation d'une seringue sans dilution du principe actif	<p>Matériel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seringue (de volume adapté au volume de principe actif à prélever) ; - Aiguille pompeuse ; - Compresses en non tissé stériles ; - Principe actif en solution ; - Bouchon combi lock ; - Sachet opaque si conservation à l'abri de la lumière requise ; - Sachet zip. <p><u>Mode opératoire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélever le volume de principe actif final désiré à l'aide d'une seringue et d'une aiguille (la seringue ayant servi à la reconstitution peut être utilisée); - Éliminer toutes les bulles présentes par tapotement sur le corps de la seringue; - Ajuster le volume dans une compresse; - Recapuchonner l'aiguille; - Contrôler le volume prélevé; - Enlever l'aiguille et la jeter dans le conteneur à aiguille; - Faire perler une goutte de principe actif au bout de la seringue et en même temps visser le bouchon; - Retourner la seringue pour vérifier l'absence de bulle; - Rédiger l'étiquette et la contrôler; - Étiqueter la seringue (en long pour les 50 ml sans cacher la graduation, en drapeau pour les seringues de volumes inférieurs); - La mettre dans un sac opaque si nécessaire et étiqueter le; Insérer l'ensemble dans un sachet zip.
Items	Contenu
Préparation d'une seringue avec dilution du principe actif	<p>Matériel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seringue A (de volume adapté au volume de principe actif à prélever) ; - Seringue B (de volume adapté au volume de solvant à prélever) ; - Aiguilles pompeuses ; - Raccord luer lock femelle ; - Compresses en non tissé stériles ; - Principe actif en solution ; - Solvant de dilution adapté en potence (EPPI, NaCl 0.9% ou glucose 5%) ; - Bouchon stériles ; - Sachet opaque si conservation à l'abri de la lumière requise ; - Sachet zip. <p>Mode opératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélever le volume de principe actif final désiré à l'aide de la seringue A et d'une aiguille (la seringue ayant servi à la reconstitution peut être utilisée);

	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminer toutes les bulles présentes par tapotement sur le corps de la seringue; - Ajuster le volume dans une compresse; - contrôler le volume prélevé ; - Recapuchonner l'aiguille et poser la seringue A sur le champ; - Prélever le volume de solvant désiré à l'aide de la seringue B - Enlever le bouchon protecteur du Take Set[®] adapté sur le solvant de dilution approprié situé en potence; - Connecter la seringue B sur le Take Set[®]; - Prélever un volume légèrement supérieur au volume de solvant nécessaire; - Désolidariser la seringue du Take Set[®] et remettre le bouchon protecteur sur celui-ci - Adapter une aiguille sur la seringue B et ajuster délicatement le volume souhaité à l'aide d'une compresse stérile (aiguille contre compresse); - Faire contrôler le volume de solvant prélevé par l'aide manipulateur; - Enlever l'aiguille et la jeter dans le conteneur à aiguille; - Adapter le raccord luer lock femelle sur la seringue B; - Enlever l'aiguille de la seringue A et la jeter dans le conteneur à aiguille; - Adapter la seringue A sur le raccord luer lock femelle; - Transférer si possible le solvant dans la seringue de principe actif sinon faire l'inverse; - Eliminer toutes les bulles présentes par tapotement sur le corps de la seringue. - Faire perler une goutte de principe actif au bout de la seringue et en même temps visser le bouchon - Retourner la seringue pour vérifier l'absence de bulle - Rédiger l'étiquette et la contrôler; - Étiqueter la seringue (en long pour les 50 ml sans cacher la graduation, en drapeau pour les seringues de volumes inférieurs); - La mettre dans un sachet opaque si nécessaire et l'étiqueter ; - Insérer l'ensemble dans un sachet zip.
--	---

Tableau (37) : Recommandations pour la préparation d'une poche injectable d'un médicament anticancéreux

Items	Contenu
Objet	Définir les modalités de préparation d'une poche injectable d'un médicament anticancéreux, sous HFLV, PSBIII et/ ou un isolateur
Domaine d'application	Ces recommandations s'appliquent au personnel de l'UPC assurant la fabrication des médicaments anticancéreux
Responsabilités.	Le pharmacien responsable de l'UPC et les préparateurs sont responsables de l'application de ces recommandations.
Documents référencés et / OU documents liés	Dossier du CNHIM, 2001, XXII, 1-2 médicaments utilisés en cancérologie
Procédure	Avant de commencer toute préparation, le manipulateur note les noms et dosages, les numéros de lots et dates de péremption du principe actif, du solvant de reconstitution (si nécessaire) et du solvant de dilution, afin que ce dernier les inscrive sur la fiche de fabrication.
Pose du perfuseur	<ul style="list-style-type: none"> - Clamper le perfuseur; - Enlever l'embout du site de perfusion sur la poche du solvant de dilution; - Enlever le capuchon protecteur du perforateur; - Percuter la poche : bien enfoncer le perforateur ; - Remplir la chambre compte-goutte à moitié (jusqu'au trait); - Déclamper le perfuseur en mettant la poche en hauteur; - Purger la tubulure; - Clamper le perfuseur. - NB : Type de perfuseur à utiliser en fonction du principe actif : - Perfuseurs sans PVC → molécules à diluer dans des poches sans PVC - Perfuseurs opaques → molécules à perfuser à l'abri de la lumière - Perfuseur sans PVC+ filtre 0.22µm terminal TAXOL® - Perfuseurs simples → autres molécules
Reconstitution d'un lyophilisat :	<p>Matériel :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seringue (de volume adapté au volume du solvant utilisé pour la reconstitution ; - Aiguille pompeuse ; - Prise d'air (autant que de flacons à reconstituer) ; - Compresses en non tissé stériles ; - Solvant de reconstitution adapté en potence (EPPI, NaCl 0.9% ou glucose 5%) ou dans certains cas solvant de reconstitution spécifique fourni avec le produit

Tableau 38 : Recommandations pour la préparation d'un infuseur d'anticancéreux

Items	Contenu
Objet	Définir les modalités de préparation d'un diffuseur portatif (infuseur) rempli avec un médicament anticancéreux, sous HFLV.,PSB III et/ou Isolateur
Domaine d'application	Ses recommandations s'appliquent au personnel de L' UPC assurant la fabrication des médicaments anticancéreux
Responsabilités	Le pharmacien responsable de l'UPC et les préparateurs sont responsables de l'application de ces recommandations
Documents référencés et / OU documents liés	Dossier du CNHIM, 2001, XXII, 1-2 médicaments utilisés en cancérologie
Procédure	Avant de commencer toute préparation, le manipulateur note sur la fiche préparation les noms et dosages, les numéros de lots et dates de péremption du principe actif, du solvant de reconstitution (si nécessaire) et du solvant de dilution, afin que ce dernier les inscrive sur la fiche de fabrication.
Reconstitution d'un lyophilisat	<p>Matériel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seringue (de volume adapté au volume du solvant utilisé pour la reconstitution - Aiguille pompeuse - Prise d'air (autant que de flacons à reconstituer) - Compresses en non tissé stériles - Solvant de reconstitution adapté en potence (EPPI, NaCl 0.9% ou glucose 5%) ou dans certains cas solvant de reconstitution spécifique fourni avec le produit <p>Mode opératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mettre une prise d'air sur chaque flacon à reconstituer ; - Enlever le bouchon protecteur du Take Set[®] adapté sur le solvant de reconstitution approprié situé en potence ; - Connecter une seringue sur le Take Set[®] - Prélever un volume légèrement supérieur au volume désiré pour reconstituer l'ensemble des flacons ; - Désolidariser la seringue du Take Set[®] et remettre le bouchon protecteur sur celui-ci ; - Adapter une aiguille sur la seringue et ajuster délicatement le volume souhaité à l'aide d'une compresse stérile (aiguille contre compresse) ; - contrôler le volume prélevé ; - Introduire l'aiguille dans le flacon ; - Transvaser lentement le solvant dans le flacon en le faisant couler le long des parois ; - Retirer l'ensemble seringue/aiguille du flacon et montrer le volume restant à l'aide manipulateur ; - Recommencer les opérations 8 – 9 –10 autant de fois que nécessaire ; - Recapuchonner l'aiguille et poser l'ensemble aiguille/seringue sur le champ de travail ; - Agiter doucement chaque flacon horizontalement de façon à dissoudre totalement le lyophilisat.

Préparation du diffuseur portatif (infuseur)

Matériel

- Infuseur (exp : BAXTER) ;
- Seringue A (de volume adapté au volume de principe actif à prélever) ;
- Seringue B (de volume adapté au volume du solvant de dilution à prélever) ;
- Aiguille pompeuse ;
- Compresses en non tissé stériles ;
- Principe actif en solution ;
- Solvant de dilution adapté en potence (glucose 5% voire NaCl 0.9%) ;
- Sachet zip fourni avec l'infuseur.

Mode opératoire

- Enlever le bouchon terminal (bleu) de l'infuseur et retirer le papier entourant la tubulure ;
- Poser l'extrémité de la tubulure de l'infuseur sur une compresse ;
- Prélever le volume de solvant désiré à l'aide de la seringue B :
- Enlever le bouchon protecteur du Take Set[®] adapté sur le solvant de dilution approprié situé en potence ;
- Connecter la seringue B sur le Take Set[®]
- Prélever un volume légèrement supérieur au volume de solvant nécessaire ;
- Désolidariser la seringue du Take Set[®] et remettre le bouchon protecteur sur celui-ci ;
- Adapter une aiguille sur la seringue B et ajuster délicatement le volume souhaité à l'aide d'une compresse stérile (aiguille contre compresse) ;
- Recapuchonner l'aiguille ;
- Contrôler le volume de solvant prélevé ;
- Enlever l'aiguille et la jeter dans le conteneur à aiguille ;
- Connecter la seringue B sur l'embout luer lock de l'infuseur ;
- Mettre l'ensemble infuseur-seringue verticalement en posant le piston de la seringue sur le champ de travail ;
- Injecter très lentement le solvant de dilution en poussant vers le bas avec les deux mains situées sur le corps de la seringue. **Ne surtout pas injecter le solvant en tenant le corps de l'infuseur** (risque de casser l'embout luer lock) ;
- Déconnecter la seringue ;
- Attendre qu'une goutte de solvant perle au niveau de l'embout de la tubulure ;
- Remettre le bouchon bleu terminal à l'extrémité de la tubulure ;
- Prélever le volume de principe actif final désiré à l'aide de la seringue A et d'une aiguille (la seringue ayant servi à la reconstitution ou au prélèvement du solvant de dilution peut être utilisée) ;

	<ul style="list-style-type: none">- Eliminer toutes les bulles présentes par tapotement sur le corps de la seringue ;- Ajuster le volume dans une compresse ;- Recapuchonner l'aiguille ;- Contrôler le volume prélevé ;- Enlever l'aiguille et la poser sur une compresse ;- Injecter le principe actif dans l'infuseur en procédant de la même façon que pour le solvant de dilution ;- Répéter les opérations 14 à 20 autant de fois que nécessaire pour injecter le volume de principe actif désiré ;- Jeter l'aiguille dans le container à aiguille ;- Rédiger l'étiquette et la contrôler ;- Étiqueter l'infuseur sans cacher sa dénomination ;- Insérer l'ensemble dans le sachet zip fourni avec l'infuseur
--	---

Tableau (39) : Recommandations pour la qualification initiale et continue des opérateurs

Items	Contenu
Objet	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir une formation théorique et pratique de base aux BPF ; - Avoir une formation adaptée aux tâches assignées ; - Avoir une formation spécifique pour zones et produits spécifiques (salles blanches, agents toxiques)
Domaine d'application	<p>Toutes les personnes qui pénètrent dans la zone de production :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les opérateurs de production - Les agents d'hygiène et propreté - Le personnel technique (maintenance) - Les visiteurs
Responsabilités	<p>Le pharmacien responsable de l'UPC est responsable de s'assurer que les personnes qui pénètrent dans la zone de production ont été formé</p>
Documents référencés et / OU documents liés	<p>⇒ <i>PIC/S, 2008</i> ⇒ <i>BPF</i> ⇒ <i>Maitrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier, pharmacie des HUG, 2011</i></p>
Organisation de la formation :	<p><u>Principes de base :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Développement d'une polyvalence - Formation aux différentes techniques - Mise à jour des connaissances - « Contrôles de qualité » : <ul style="list-style-type: none"> ○ Quotidiens (empreintes de doigts) ○ Périodiques (media-fill) <p><u>Méthode :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Formateur interne ; - Cours et stages pratiques internes ; - Validation par simulation de remplissage aseptique (media-fill test) ; - Notification dans le cahier de formation ; - Possibilité de suivre des formations complémentaires externes.
Plan de la formation d'un nouveau collaborateur	<p><u>1er Jour :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Connaissance du matériel et manipulation à blanc ; - Montrer les différents accessoires et le matériel disponible pour les préparations Aseptiques (Seringues, Filtres, Tubulures, Pompes, Perfuseurs, ...) ; - Manipuler le matériel pour se familiariser sans contrainte de respect de l'asepsie ; - Voir également les différents connecteurs et installations avec ou sans équipement.

Items	Contenu
	<p data-bbox="619 232 772 262"><u>2ème Jour :</u></p> <ul data-bbox="619 304 1398 562" style="list-style-type: none"> - Information concernant le flux des personnes et du matériel en milieu aseptique ; - Logistique d'une préparation magistrale « stérile » ; - Habillement en salle blanche ; - Comportement en salles blanches ; - Fonctionnement et manipulation des différents ; - appareils et matériels utilisés en salles blanches. <p data-bbox="619 600 780 629"><u>3ème Jour :</u></p> <p data-bbox="619 636 1398 703">Le nouveau collaborateur effectue seul une préparation sous la surveillance du formateur.</p> <p data-bbox="619 745 826 775"><u>Jours Suivants :</u></p> <p data-bbox="619 781 1398 965">Le collaborateur en formation entre en salle blanche accompagné d'une personne formée et validée, afin d'effectuer les préparations quotidiennes entre la 4ème et la 5ème semaine, le nouvel opérateur est qualifié par simulation de remplissage (validation par Media fill).</p>

Tableau (40) : Recommandations pour le transport des médicaments cytotoxiques.

Items	Contenu
Objet	définir les modalités du transport des médicaments anticancéreux
Domaine d'application	<p>Ces recommandations s'appliquent au transport :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des médicaments anticancéreux préparés à l'UPC vers les services cliniques (que ces produits soient reconstitués ou non) • des spécialités de médicaments anticancéreux de la pharmacie vers L'UPC
Responsabilités	Le chef de service, le pharmacien responsable de l'UPC et les cadres paramédicaux sont responsables de la sécurisation du transport des anticancéreux.
Documents référencés et / OU documents liés	ISOPP 2008
Matériels	<p>⇒ Des petits bacs opaques (avec couvercle) en nombre suffisants et numérotés et identifiés « Pharmacie -Unité CYTOTOXIQUES»</p> <p>⇒ Des grands bacs de couleur différentes avec couvercle « Pharmacie-Unité de CYTOTOXIQUES »</p>
Méthodologie	<p>Afin de protéger les personnes transportant les médicaments cytotoxiques (et les médicaments eux-mêmes), le transport de ces produits s'effectue au moyen de bacs de transports spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les petits bacs sont destinés à transporter des médicaments (préparations ou spécialités) entre l'UPC et les services cliniques • Un petit bac et un grand bac sont destinés au transport des spécialités entre la Pharmacie et l'UPC <p>Les infirmières des services concernés viennent chercher les CYTOTOXIQUES (préparations ou spécialités) au niveau du bureau de l'UPC. Après contrôle par celles-ci, les produits sont disposés dans les petits bacs numérotés qui sont ensuite clipés. Après utilisation, les infirmières rapportent les bacs vides au même endroit.</p>
Nettoyage des bacs	<p>Tous les bacs de transports sont nettoyés 2 fois par mois par le personnel de l'équipe de Pharmacie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois avec le détergent-désinfectant pour surfaces retenu à l'hôpital, • Une fois avec un détergent simple. <p>La traçabilité du nettoyage des bacs de transport est reportée sur une feuille d'enregistrement. En cas de souillures ou de bris de flacons de produits, le bac est immédiatement nettoyé par la personne constatant l'incident (cf procédure en vigueur).</p>

Tableau (41) : Recommandations pour la Conduite à tenir en cas d'incident avec des anticancéreux.

Items	Contenu
Objet	définir la conduite à tenir en cas de bris de flacon ou d'écrasement d'une forme orale d'un médicament anticancéreux et les mesures à prendre en cas de projection sur un membre du personnel
Domaine d'application	toute personne confrontée à un bris de flacon ou à un écrasement d'une forme orale d'un médicament anticancéreux au sein de la pharmacie ou du service clinique au cours des manipulations, des soins ou du transport.
Responsabilités	Le pharmacien chef, le pharmacien responsable de l'UPC, les préparateurs et le personnel clinique chargé de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse des malades sont responsables de l'application de ces recommandations.
Documents référencés et / OU documents liés :	⇒ Dossier du CNHIM, 2001, XXII, 1-2 médicaments utilisés en cancérologie
Composition du kit utilisé en cas de bris de flacon ou d'écrasement d'une forme orale d'un anticancéreux	<p><u>POUR L'HABILLAGE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Une casaque manches longues avec poignets serrés non stérile; • Une paire de lunettes de protection; • Un masque chimique; • Un masque chirurgical; • Une paire de gants de ménage taille 8; • Une paire de gants de ménage taille 7-7.5; • Quatre paires de gants en vinyl (ou latex) usage unique non stériles (2 de la taille 6-7 et 2 de la taille 7-8); • Deux paires de surchaussures. <p><u>POUR LE NETTOYAGE :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trois sacs poubelle noirs; • Papier absorbant (papier mouchoir, ouate de cellulose ou pansements absorbants) 1 Flacon de poudre absorbante neutralisante ; • 1 Flacon de désinfectant de surface; • Pelle et la balayette.
En cas de bris de flacon ou d'écrasement de comprimés ou de gélules	<p>Dans tous les cas, garder votre calme, éloigner les femmes enceintes et procéder de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isoler la zone contaminée; - Sortir le matériel nécessaire qui doit être rangé dans un bac dans endroit précis de la pharmacie, de l'UPC et au niveau du service de soin; - Enfiler une paire de sur chaussures; - Mettre les lunettes de sécurité;

	<ul style="list-style-type: none"> - Mettre un masque chimique et un masque chirurgical par-dessus; - Mettre une paire de gants de ménage épais; - Enfiler une casaque (blouse avec des poignets serrés); - Mettre une paire de gants en latex ou en vinyle à usage unique sur les gants de ménage
<p>Réception de cartons contenant des flacons endommagés.</p>	<p>Après s'être habillé comme décrit ci-dessus :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isoler le ou les cartons suspects; 2. Placer les récipients cassés ou contaminés ainsi que les emballages (cartons...) dans un sac poubelle noir préalablement placé dans un bac; 3. Fermer le sac poubelle noir; 4. Se déshabiller et jeter les vêtements (éventuellement contaminés), la paire de gants à usage unique et la paire de gants de ménage dans le bac; 5. Jeter la pelle et la balayette contaminées dans le bac; 6. Fermer le bac et l'envoyer pour incinération; 7. Identifier le bac « déchet cytotoxique »; 8. Laver les lunettes de sécurité à l'eau savonneuse en cas de projection sur celles-ci; 9. Bien se laver les mains à l'eau savonneuse à 2 reprises et rincer abondamment; 10. Reconstituer le kit de matériel nécessaire en cas de bris de flacons et le placer dans le bas du placard prévu. <p>En cas de cartons volumineux ne pouvant être placés dans un bac, placer les cartons dans un ou deux cartons rigides et de taille supérieure. Étiqueter les cartons de la façon suivante : "produits DANGEUREUX".</p> <p>Avertir le fabricant ou la PCH afin que l'emballage soit renforcé ou que les conditions de livraison soient revues</p>
<p>En cas de projection sur une personne.</p>	<p>1- Projection sur les vêtements : Ôter immédiatement les vêtements souillés et les placer dans un sac étanche et solide (type sac poubelle noir). Faire suivre le circuit prévu pour le traitement des déchets « cytotoxiques ».</p> <p>Si le produit a traversé la blouse et est entré en contact avec la peau, suivre le protocole adapté à la projection cutanée</p> <p>2- Projection cutanée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Laver abondamment à l'eau puis au savon doux la zone contaminée, puis rincer abondamment; - Utiliser une pommade adoucissante (cold cream), en cas de sensation de brûlure; - Faire une déclaration d'accident de travail; - Consulter le médecin du travail. <p>3- Projection oculaire :</p>

	<ul style="list-style-type: none">- Laver abondamment à l'eau du robinet ou avec des dosettes de NaCl 0.9% (au moins 5 minutes);- Faire une déclaration d'accident de travail;- Consulter le médecin du travail;- consulter un ophtalmologiste.
--	--

5- Conclusion :

L'augmentation significative du nombre de patients atteints de cancer, en Algérie, est une préoccupation de santé publique. En effet en 2003, l'incidence est estimée à 100/100000 hab. Par ailleurs, en juillet 2008, une importante enquête baptisée *Concord* élaborée par la revue *the Lancet oncology*, sur les taux de survie à 5 ans des patients atteints de cancer (du sein, du poumon, du colon, du rectum et de la prostate), a classé l'Algérie à la 31^{ème} place sur les 31 pays objet de l'étude. Cette enquête menée par Michel P. Coleman du *London school of hygiene and tropical medicine* a porté sur 1.9 million de personnes de 31 pays. Les chiffres ont rapportés que les taux de survie à 5 ans les plus bas, sont retrouvés en Algérie. L'auteur de cette enquête soutient que l'accès universel au système de soins répondant à des Normes de Qualité, favorise des taux de survie élevés au cancer.

La problématique ici mise en évidence, nous a conduits à étudier la vulnérabilité du système concernant la sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement de santé, afin de contribuer à l'amélioration de la sécurisation de l'ensemble du circuit des chimiothérapies à l'hôpital et en particulier du processus de leur préparation.

L'analyse que nous avons conduit par approche, dans un premier temps processus au service d'oncologie médicale de Blida, par la méthode des 5M, nous a permis d'identifier les principaux dysfonctionnements non intentionnels observés dans les ressources du processus clinique cytotoxique. Ainsi, les cinq systèmes ressources du processus à savoir les Matières, la Main d'œuvre, le Milieu, le Matériel et les Méthodes, qui influencent la qualité du produit présentent des dysfonctionnements en regards des référentiels métiers (BPF) et des référentiels systèmes ISO. Cette première analyse nous a permis de constater que la qualité n'est pas au cœur des préoccupations de l'institution hospitalière en Algérie.

Dans un deuxième temps nous avons appliqué, la méthode d'analyse des risques de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leurs Criticité), au processus clinique de chimiothérapies dans un service d'oncologie médicale à Alger, afin de décrire le processus, d'identifier et d'évaluer les modes de défaillances probables en nous basant sur le retour d'expérience des acteurs du processus et sur les modes de défaillances déjà répertoriés dans la littérature pour l'élaboration de la cartographie des dangers et des situations dangereuses, de déterminer des causes des risques, de proposer des mesures d'amélioration et d'évaluer leurs impact.

Concernant la description du processus nous avons pu constater sa complexité. En effet, le processus permettant de préparer une chimiothérapie, se fait en neuf étapes et pour

chacune d'elles plusieurs modes de défaillances sont possibles; nous avons répertorié 32 modes de défaillances possibles au cours du processus de préparation des doses individuelles de cytotoxiques.

Concernant la criticité des modes de défaillance potentiels, évalués par l'équipe pluridisciplinaire : les risques les plus critiques par ordre décroissant sont:

Pour le processus Global : la contamination microbienne (IC = 810) ; la non détection de l'erreur de prescription lors de la validation pharmaceutique (IC=630) ; l'erreur de diluant (IC=630) ; la rupture de stock (IC=630) ; la contamination infirmier (IC=567) ; l'erreur de dose (IC=486). Pour l'étape de la prescription manuelle : les risques les plus critiques pour le malade sont : l'erreur de diluant (IC= 630), l'Erreur de dose (IC=486) et l'erreur sur le dossier patient (IC : 144) ; Mauvais patient (IC : 135) ; choix du mauvais protocole (IC : 126). Pour l'étape de validation pharmaceutique, les risques les plus critiques pour le malade sont : la non détection de l'erreur de prescription (IC = 630). Pour l'étape de préparation du matériel : la rupture de stock comme mode de défaillance le plus critique avec un (IC = 630). Pour l'Étape de préparation des doses individuelles de cytotoxiques : la contamination microbienne avec un (IC= 810) suivi par l'erreur de dose (IC = 486) ; contamination croisée (IC = 315) ; mauvais produit (IC =216); Erreur diluant/solvant (IC = 162). Pour l'étape d'administration par voie parentérale présente comme risques les plus critiques la contamination des infirmiers par les cytotoxiques (IC : 567) ; la contamination microbienne de la préparation avec un IC de 252, Erreur de la conservation/péremption de la médication avec un IC de 192. Toutefois, il est à noter que l'estimation de l'IC moyen de notre analyse des risques est de [217±176]. Pour ce qui est de l'évaluation de l'impact de la mise en place des mesures d'amélioration sur les 32 modes de défaillance répertoriés, 12 IC diminuent suite à l'évolution d'une organisation décentralisée à une organisation centralisée. Ce qui induit à la réduction de la criticité des modes de défaillance suivants: la contamination microbienne, l'erreur de doses, l'erreur de diluant, le faux produit (Pa), le faux diluant/solvant, l'erreur de données de traçabilité, la contamination des opérateurs, l'erreur de la préparation du matériel, l'utilisation de produit échu, la rupture de stock, l' erreur de conservation/péremption et la contamination infirmier. En outre, en système informatisé, nous notons encore un gain de la sécurité par la diminution de 3 autres IC. Ainsi nous passons d'une réduction de la criticité de 12 modes de défaillances à la réduction de 15 modes de défaillances. En effet, nous notons en plus qu'en système informatisé, la réduction des IC de l'erreur de dose, de l'erreur de diluant au cours de la prescription et la réduction de l'IC de la non détection de l'erreur au cours de la validation pharmaceutique.

Par ailleurs, nous avons comparé l'évolution des sommes des indices de criticité par système d'organisation. Ainsi la somme des indices de criticité est de 6511, 4648, 3154 respectivement pour les décentralisé (= 1), centralisé (= 2) et informatisé (=3). L'évolution conduit donc à des réductions des indices de criticité du système 1 à 2 de - 1863 (- 28%) et du système 2 à 3 à - 1494 (- 48%). Concernant le pourcentage de réduction (%) des risques, notre analyse nous a montré une diminution des risques par phases du processus clinique en fonction des systèmes d'organisation. Nous observons que la centralisation n'a aucun impact sur la phase de prescription alors que l'informatisation permet une réduction de l'IC moyen des risques de la prescription de (- 50%). Par contre, pour la phase de validation pharmaceutique l'organisation en mode centralisé permet une réduction de l'IC moyen de (- 50%) et l'informatisation une réduction de (-72%). Par ailleurs, pour la phase de préparation des doses, le système centralisé permet une réduction de l'IC moyen de (-50%) alors que l'informatisation une réduction de (-60%). En outre, la phase de préparation du matériel montre une réduction de l'IC moyen de (-50%) en système centralisé et en système informatisé. Enfin, la phase d'administration montre une réduction de l'IC moyen de (-30%) en système centralisé et informatisé. Ainsi, la moyenne de l'IC calculé est de [217±176], [156±131] et de [104±73] respectivement dans le système décentralisé, centralisé et le système informatisé. Le maximum observé est de 810 (système décentralisé). La variation entre les systèmes est significative à 95% ($p < 0,5$). Nous pouvons conclure que le système le plus sécurisé est le système informatisé.

Concernant notre estimation du niveau de cadrage réglementaire de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en Algérie, obtenue par comparaison des différents textes officiels en rapport avec le processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse en France et en Suisse (pays à taux élevés de survies aux cancers). Elle nous a permis de vérifier la dangerosité du vide juridique pour le malade en Algérie. L'hôpital n'étant pas une entreprise, il n'y existe aucun levier pour agir, que celui-ci soit hiérarchique, administratif, économique ou financier. Des obligations légales précises et détaillées sont le point d'entrée à minima de la maîtrise des risques des activités hospitalières en général et l'efficacité des soins en cancérologie, en particulier. En effet, il n'y a pas en Algérie d'obligations légales, contrairement à la Suisse et à la France, d'avoir une qualification adéquate en oncologie pour les différents acteurs du processus (médecins, infirmiers et pharmaciens) ni de formation continue. La centralisation de la préparation des doses individuelles prescrites et l'informatisation du processus clinique et logistique ne sont n'en plus pas exigés, pour sécuriser, la prise en charge des malades, les infirmiers et l'institution hospitalière. Du fait que

ces systèmes d'organisation permettent de réduire, les risques d'erreurs médicamenteuses, la contamination microbiennes des doses individuelles injectables, la contamination chimique des manipulateurs et de l'environnement, de rupture de stock et des coûts d'investissements et d'entretien en infrastructures et équipements de protection du personnel et de l'environnement.

L'analyse des normes internationales appliquées à la préparation des cytotoxiques : (BPF européennes, BPF Cytotoxiques de la pharmacopée helvétique, PIC/S, les BPP française) nous ont permis, dans un troisième temps, de faire un choix sur le type de système technologique : équipement sous flux d'air laminaire (classe A) car plusieurs niveaux d'équipements correspondent aux pratiques (HFLAV, ISOLATEUR ou PSBIII), la classe d'air de la zone à atmosphère contrôlée et de cerner le savoir faire organisationnel permettant la centralisation de la préparation des cytotoxiques en institution hospitalière. Notre analyse nous a permis de faire des recommandations pour le cahier des charges permettant de réaliser une unité de préparation en aseptie et centralisée, des doses de cytotoxiques. Le choix du système technologique : PSB type III en pression négative avec sas de transfert ayant un principe de fermeture de type magnétique d'intervérouillage et minuterie, sous flux laminaire de (Classe B) et décontamination manuelle du matériel avant son entrée dans les ZAC. Cet équipement sera installé dans une salle blanche(ZAC) de classe C en surpression. Ces moyens technologiques, de préparation en aseptie des doses individuelles de cytotoxiques, permettent d'économiser les coûts des médicaments anticancéreux car les durées de stabilités microbiologiques des solutions mères peuvent être prolongées après validation de la qualité microbiologique pour certains médicaments jusqu'à 15 jours si la stabilité physico-chimique le permet.

Enfin, l'outil qualité QQOCP (Quoi, Qui, Quand, Où, Comment, Pourquoi) nous a permis d'élaborer des recommandations pour le plan directeur de validation du projet de réalisation d'une unité centralisée de préparation des doses de cytotoxique de la sa conception à son utilisation. Elles thésaurisent le savoir faire technique et organisationnel de la préparation en aseptie des cytotoxiques injectables.

Notre travail est une contribution à la sécurisation du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse car il démontre l'importance des obligations légales pour l'efficience des soins en cancérologie et le haut niveau de risque du processus clinique dans les services d'oncologie. Prendre des mesures pour traiter ces risques est indispensable pour l'institution. Le savoir faire technique et organisationnel que nous recommandons dans le plan directeur de validation de l'UPC est un outil permettant de traiter les risques par la

prévention et de le détecté avant qu'il n'atteigne le malade par les procédures de contrôle. En fin, nous pouvons conclure que des efforts importants doivent être fournis dans les institutions hospitalières, portés notamment sur la formation adéquate des acteurs chargés du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse et plus sur des démarches multidisciplinaires que sur des activités individuelles. Le *re-engineering* du processus de prise en charge médicamenteuse anticancéreuse notamment, dans les centres anti cancers, très exposés aux risques toxiques et iatrogéniques compte tenu des quantités importantes de cytotoxiques manipulés , est indispensable pour sécuriser en terme économique et sanitaire cette activité médico-pharmaceutique.

6- BIBLIOGRAPHIE

- Abid L, le taux de survie des cancers à travers le monde et en Algérie., www.santemagheb.com, éditorial août 2008.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2007). "Information importante de pharmacovigilance: Recommandations destinées à prévenir les risques d'administration intrathécale de vinca-alkaloïdes."
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes pratiques de préparation à l'hôpital BPPrH. Projet 2002.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodes.pdf>, consulté le 11 novembre 2008.
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé(France) Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé.2003. <http://www.sante.fr> visité decembre2012.
- Anonyme (1): Committee on quality of health care in america.to err is human, bulding a safer health system. National academy presss Washington 1999
- Anonyme (2): Department of health .an organization with a memory, London, 2000.
- Anonyme (3) Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. Coord. V. Sautou. 1ère éd. SFPC/GERPAC, 2013.
- Augry, F., A. Iltis, et al. (1996). "Evaluation de l'économie réalisée au sein d'une unité centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale." 15: 12-4.
- AUGRY F., RAVAUD P., LOPEZ I., LETELLIER D., ILTIS A., BOUSCARY D.,

HAZEBROUCQ G. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5000 ordonnances. *J. Pharm. Clin.*, 1998, 17, 20-4.

- Augry, F et al. Centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques : enjeux en termes économique et de qualité
Thérapeutique et pratique hospitalières, 1996, 7: 26-27.
- Aignasse M.-F., Malliti M., Prugnaud J.-L.
Evaluation sur onze mois des économies réalisées par la centralisation des cytotoxiques et antiviraux à l'hôpital Saint Antoine.
Thérapeutique et Pratique Hospitalières, 1998. 9: 2
- ASHP (2006). "ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs." *Am.J.Health-Syst.Pharm* 63: 1172-93.
- ASHP guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products.
Am. J; Health-Syst Pharm 1990; 57:1150-1163.
- ASHP accreditation standard for pharmacy technician training programs. *Am. J. Health-Syst Pharm* 1993; 50:1033-1049.
- Archibald LK .E.cloacae, P aeruginosa microbial infections, traced to intrinsic contamination of dextrose multidose vials *J.pediatrics* 1998;
- ARNAUD P., BRION F.
Qualité de la dispensation : les erreurs à l'hôpital. In : *Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation.*
Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKER A. Eds, Paris, 1995, 1119-25.
- ARNAUD P et col. centralisation de la prescription à l'administration. isotechnie et pharmacie hospitalière. application aux anticancéreux. 2006, 27-37.
- ARNAUD P., BRION F.

Les isolateurs : principe, description, qualification, maintenance. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation.

Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKER A. Paris, 1995, 1174-96.

- ARDOUIN P, DELETIE E. Maintenance. Isotechnie et pharmacie hospitalière.2006 GERPAC, 96-100
- ARNAUD P, CANONGE JM, CRAUSTE-MANCIET. Stabilité. Isotechnie hospitalière.2006 GERPAC , 124-132
- ARNAUD P., COURBARD - NICOLLE M., BRION F.
Comparaison technique et économique des systèmes de centralisation des anticancéreux : isolateur et hotte à flux d'air laminaire. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKER A.
Eds, Paris, 1995, 1196-1202.
- ARNAUD P, suivi du personnel. Isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC. 220-224
- ALWOOD M., WRIGHT P et al. The Cytotoxics Handbook 2^od éd. Oxford : Radcliffe Médical Press, Ltd, 1993.
- AIRAUDO C.B., GAYTES-SORBIER A. Interaction entre les seringues non réutilisables et les médicaments: migration d'un Accélérateur de vulcanisation benzothiazolique et de composés apparentés.
Anal. Chim. Acta. 1984;166:221-231.
- AIRAUDO C.B., GAYTES-SORBIER A.
Interaction entre les seringues non réutilisables Interaction entre les seringues non réutilisables et les médicaments: migration d'un accélérateur de vulcanisation benzothiazolique et de composés apparentés.Anal. Chim. Acta. 1984;166:221-231.

- Bates DW. incidence of adverse drug events and potentiel adversdrug events. JAMA 1995; 274:29
- BPF bonne pratique de fabrication arrêtée N° 57 du 23 juillet 1995 fixant les règles de bonnes pratiques de fabrication des médicaments
- BEIJNEN J.H, BEIJNEN-BANDHOE A.U, DUBBELMAN A.C., VAN GIJN R., UNDERBERGER W.J.M. Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids. Parenter. Sci Technol., 1991, 45(2), 108-112.
- BEAUPIN C., ACQUIER R., DARMANADEN R., AUTEROCHE M. Reconstitution centralisée des cytostatiques à l'intention des services de pédiatrie et assurance qualité. Rev. ADPHSO, 1996, 21, 23-26.
- BOBB A, GLEASON K, HUSCH M, FEINGLASS J, YARNOLD PR, NOSKIN GA. THE EPIDEMIOLOGY OF PRESCRIBING ERRORS : THE POTENTIAL IMPACT OF COMPUTERIZED PRESCRIBER ORDER ENTRY. ARCH INTERN MED 2004 ; 164 : 785-92.
- Boudy V, Courteille F. Le QQQQCP, comment questionner pour mieux cerner. Le Moniteur Hospitalier. 2007; 192: 11-13.
- BAKER S. B., CONNOR T. H. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. Am. J. Health-Syst. Pharm., 1996, 53, 2713-23.
- Bocquet, J.-C., E. Patay, et al. (2007). How to build a Design System and its End-Product System? an original approach called SCOS, 28 - 31 august 2007, Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris, France. International Conférence on Engeneering Design, ICED'07.
- Bonan, B., J. Fellous-Jerome, et al. (2002). "Réflexions sur la mise en place d'une unité de Préparations centralisées des cytotoxiques : « expérience de l'Hôpital Européen Georges Pompidou »." Techniques Hospitalières 671: 49-52.

- Bonnabry, P., L. Cingria, et al. (2006). "Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process." *Int J Qual Health Care* 18(1): 9-16.

- BOULEY.M "La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital démarche qualité et inspection" –Mémoire de l'Ecole Nationale de Santé Publique.Rennes(France).60pages

BOUCHOUD. L et STUCKI. C , « Maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier », Pharmacie des HUG Genève, 2011

- BROSSARD D. Méthode de préparation. isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC.118-120

- BROSSARD D , Libération du produit fini. isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC,177-178

- BROSSARD D .Ressources humaines. isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC. 205-207

- BRUNELLE P,CHEDRU-LEGROS V. informatisation du circuit des médicaments anticancéreux. Isotechnie et pharmacie hospitalière.2006 GERPAC, 39-43.

- Bonan, B.H., 2007- sécurisation du circuit des chimiothérapies en établissement hospitalier : application a la production des médicaments anticancéreux- thèse Doc.Et. Ecole Centrale .Paris(France).240 page

- Bouyer et al, Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel, *Scand J Work Environ Health*,1998

- Breckenridge A. the report of a working on the addition of drugs to intravenous fluids. Social Security, London ,1976

- B.Favier, JF .Latour. « Exposition des préparateurs et des infirmiers aux cytotoxiques .Revue de la littérature »*Lyon pharmaceutique* 2001, 52,82-107

- BEIJNEN J.H, ROSING H., DE VRIES P.A, UNDERBERG W.J.M.
Stability of anthracycline antitumor agents in infusion fluids. J. Parenter. Sci. Technol., 1985,39 :220-222.

- BEIJNEN J.H..VAN DER HOUWEN OAGJ., UNDERBERG W.J.M.
Aspects of thé dégradation kinetics of doxorubicin in aqueous solution.
Int. J. Pharm., 1986,32123-131.

- Bertézène S. Démarches d'amélioration de la qualité : état des lieux. Gestions hospitalières. 2001: 710-721.

- B. SAINT-MARTIN, MALHURET R. cahier des charges.isotechnie et pharmacie hospitalière. application aux anticancéreux.2006, 102,108.

- BEIJNEN J.H, BEIJNEN-BANDHOE A.U, DUBBELMAN A.C., VAN GIJN R., UNDERBERGER W.J.M.
Chemical and physical stability of etoposide and teniposide in commonly used infusion fluids.Parenter. Sci Technol., 1991, 45(2), 108-112.

- Cass Y, Mustrgrave CF, Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents, Am J Hosp Pharm 1992; 49:1957-1958.

- CRAUSTE-MANCIET S, SESSINK PJM, FERRARI S, JOMIER JY, BROSSARD D.
Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. Ann occup hyg 2005 49 7 619-628

- CAILLAUD V. Suivi médical du personnel en milieu hospitalier et industriel.
4emes journées du Gerpac, Lourdes, 26-28 septembre 2001.

- CANONGE JM, FERRARI S. Formation. Isotechnie et pharmacie hospitaliere.2006
GERPAC 208-212

- Connor TH et al, Permeability testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs, *Oncology* 1995; 52:256-259

- CORBRION V., CRAUSTE-MANCIET S., BROSSARD D.
Précipitation of fluorouracil in elastomeric infusers and in polypropylene syringes with an elastomeric joint. *Am. J. Health-Syst Pharm.*, 1997 ;54 :1845-1848.

- Chast, F., M. L. Brandely, et al. (2005). "Apports de l'informatique à la prescription, à l'évaluation et à la sécurité du circuit des médicaments anticancéreux." *Bull. Acad.Natle.Med.* 189(8): 1721-1733.

- CABELGUENNE D., PIVOT-DUMAREST C., VERMEULEN E. Impact of centralisation of cytotoxic drug preparation. *J. Oncol. Pharm. Pract*, 1999, 5, 87-102

- Claudine GARD, jean Louis CAZIN et philippe ARNAUD. isolateurs et pharmacie hospitalière .Application aux anticancéreux. « le référentiel du GERPAC 2006 ». www.gerpac.org.

- CHEUNG Y.W., CRADOCK J.C, VISHNUVAJALA B.R., FLORA K.P. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly intravenous solutions. *Am. J.Hosp. Pharm.*1987,44 :124-130.

- CINGRIA L, Système Assurance Qualité. Maitrise de la fabrication en aseptique en milieu hospitalier. *pharmacie des HUG*.2008 ; 1-15

- Commitee on quality of health care in America. to err is human, building a safer health system. National academy press, Washington DS, 1999

- Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales CCLIN SUD – OUEST FRANCE (recommandation pour la manipulation des médicaments cytotoxiques, 2002)
Chabner BA .Letter to editor. *N Engl J Med* 1986; 314:1049.

- COLET S. C., SHAW P.K.,LEFF R.P.
The performance of three portable infusion pump devices set to deliver 2 ml/h. Am. J. Health. Syst. Pharm. 1997; 54 (1 1) : 1277-1280.
- COURBARD, NICOLLE M, Les hottes à flux laminaire. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation, Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKERA. Paris, 1995, 1154-74.
- CONNOR T.H., ANDERSON R.W., SESSINK P.J., BROADFIELD L., POWER L.
Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States.
Am. J. Health-Syst. Pharm., 1999, 56, 1427-32.
- COHEN M., ANDERSON R. W., ATTILIOR M., GREEN L., MULLER R. J., PRUEMER J. M. Preventing medication errors in cancer therapy. Am. J. Health-Syst. Pharm., 1996, 53, 737-46.
- CHEUNG Y.W., CRADOCK J.C, VISHNUVAJJALA B.R., FLORA K.P.
Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly intravenous solutions. Am. J.Hosp. Pharm.1987,44 :124-130.
- Desroches, A. (2006). "Cours du Mastère spécialisé en gestion des risques et de la sécurité des établissements et réseaux de santé de l'Ecole Centrale Paris."
- Desroches A., Baudrin D., Dadoun M., *L'Analyse Préliminaire des risques- principes et pratiques*, Ed Hermes science, 2009
- De Giorgi I, Sadeghipour F, Favet J, Bonnabry P
Sterility validity period of vials after multiple sampling under vertical laminar airflow hood
J Oncol Pharm Pract. 2005 Jun;11(2):57-62
- Desroches, A., A. Leroy, et al. (2006). "Dictionnaire d'analyse et de gestion des risques." Ed.Hermes Lavoisier: 479p.

- Dossier du CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie. (4 eme edition).
2001, XXII, 1-2.
- DAVIS K. S., GOULDING N. M. Setting up a cytotoxic reconstitution service.
In: The cytotoxics handbook, 2nd éd. ALLWOOD M. C., WRIGHT P. eds. Oxford:
Radchfe Médical Press; 1993: 1-7.
- ESCOMS M,CABANAS M,OLIVERAS M, et al Errors evolution and analysis in
antineoplastic drug preparation during one year. Pharm world sci 1996,18(5) :178-81
- Falck et al, Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 1979; 1:
1250
- Fleury-Souverain S « Maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier »
Pharmacie des hôpitaux universitaire de Genève, 2011
- FREDRIKSSON K., LUNDGREN P., LANDERSJO L. Stability of carmustine -
kinetics and Compatibility during administration. Acta Pharm. Suec.,1986, 23,
115-124
- Flynn EA el al,
Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals, Am
J Healthsyst Pharm, 1997; 54:904-912
- GARD C, Eric CHAUVIERE, Patrice ARDOUIN. Qualification. Isotechnie et
pharmacie hospitalière 2006 GERPAC.90-94
- GARD C, DELETIE E, Suivi microbiologique et particulaire. Isotechnie et pharmacie
hospitalière. 2006 GERPAC. 165-174
- Gundersen S, Precautionary measures during preparation and infusion of cytostatics
Tidsskr Nor Laegeforen, 1976 Sep 20;96(26):1388. [Norwegian]

- Gandhi TK, Weingart SN, Seger AC, Borus J, Burdick E, Poon EG, et al. Outpatient prescribing errors and the impact of computerized prescribing. *J Gen Intern Med* 2005 ; 20 : 837-41.
- GROSSRIEDER F « « Maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier » Pharmacie des hôpitaux universitaire de Genève, 2011
-
- Gutierrez-Cernosek R et al, Radioimmunoassays for monitoring exposure to potential carcinogens, *Ann Clin Lab Sci*, 1977 Jan-Feb;7(1):35-41
- Guey, A. (2003). "Gestion des risques iatrogènes dans les établissements de santé: une approche obligatoirement pluridisciplinaire." Congrès SIIHHF-Lyon, 24 octobre 2003.
- Hemminki, K., P. Kyyronen, et al. (1985). "Spontaneous abortions and malformations in the offsprings of nurses exposed to anaesthetic gases ,cytostatic drugs , and other potential hazards in hospitals ,based on registered information of outcome." *J. Epidemiol. Communit. Health.* 39(2): 141-7.
- HANSEN J., KREILGARD B. NIELSON O. VEGE J. Kinetic of dégradation of methotreaxate in aqueous solution. *Int. J. Pharm.*, 1983, 16:141.
- HERRERA. V « « Maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier » Pharmacie des hôpitaux universitaire de Genève, 2011
- Harris CC, The carcinogenicity of antitumor drugs: a hazard in man. *Cancer* 1976; 37:1014 Institute for healthcare improvement. "Failure modes and effects analysis (FMEA)." from
- <http://www.ihi.org/IHI/Topics/PatientSafety/SafetyGeneral/Measures/> consulté le 24 juin 2010.
- Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organization (2002). "Hospitals Tackle New JCAHO Requirement with Failure Mode and Effect Analysis." *Risk Management Reporter* 21(2).

- KINOO.J., DAUPHIN A.
La sécurité : risques de manipulation et niveaux d'exposition. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. Technique et Documentation. HUSSON M. C., BECKER A. Paris, 1995, 1125-36.

- Kaushal R, Bates DW. Information technology and medication safety: what is the benefit? Qual Saf Health Care 2002; 11: 261-5.

- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety. Arch Intern Med 2003; 63 : 1409-16.

- . KARLSEN J., HJORTH TONNENSEN H., RESBERG OLSEN L., HORNE SOLLIEN A., SKOBBAT.J.
Stability of cytotoxic intravenous solutions subjected to freeze-thaw treatment. Nor. Pharm. Acta. 1983, 45:61-67.

- King WJ, Paice N, Rangrej J, Forestell GJ, Swartz R. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. Pediatrics 2003 ; 112 : 506-9.

- KINOO .J. Préparation dans les unités de soins et au domicile des patients. In : Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. Technique et Documentation, HUSSON M. C., BECKERA. Paris, 1995, 1081-1105.

- Larroutou P et al. isotechnie en pharmacie hospitalière :application à la reconstitution centralisée des cytotoxiques (2eme partie). Pharm.Hosp, 1989 ; 99 : 7-18

- Lecllet H, Vilcot C. Qualité en santé : 150 questions pour agir. 3ème éd. Paris: AFNOR; 2007.

- LEONARD, M., S. GRAHAM, ET AL. (2004). "The human factor: the critical importance of effective teamwork and communication in providing safe care." *Qual Saf Health Care* 13 Suppl 1: i85-90.
- LESAR T. S., BRICELAND L. L., DELCOURE K., PARMALEE J. C., MASTAGORNIC V., POHL H. Médication prescribing errors in a teaching hospital. *J. A. M. A.*, 1990, 17,2329-34.
- Lacolare V, Burin C. optimiser les risqué de l'entreprise. éditions AFNOR.2010.
- LIMAT S, VERMERIE N. Procédures. Isotechnie et pharmacie hospitalière 2006 GERPAC, 113- 117
- Maestroni, M., N. Theou, et al. (2005). "Unité de préparation des anticancéreux.Optimisationde l'organisation." *Gestions hospitalières* 444: 223-228.
- Michel P Coleman, Manuela Quaresma, Franco Berrino, Jean-Michel Lutz, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Paolo Baili, Bernard Rachet, Gemma Gatta, Timo Hakulinen, Andrea Micheli, Milena Sant, Hannah K Weir, Mark Elwood, Hideaki Tsukuma, Sergio Koifman, Gulnar Azevedo Silva, Silvia Francisci, Mariano Santaquilani, Arduino Verdecchia, Hans Storm and John Young. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD), *Lancet Oncology* 17 July 2008, DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7

X. MÉHTA A.C.

Practice Research: stratégies for Stability studies on hospital pharmaceutical preparations,

int . *J. Pharm Practice*, 1993, 2, 49-53.

- MARZIN Y. Chimiothérapies anticancéreuses : risques pour les manipulateurs. 3èmes journées du Gerpac, Toulouse, 28-29 septembre 2000.
- MARTEL P., PETIT L, PINGUET F., POUJOL S., ASTRE C., FABBRO M. Long term stability of 5 fluorouracil stored in PVC bags and in ambulatory pump reservoirs.

.J. Biomed. Anal. ;1996 ;14 :395-399.

- McDonald et al, Congenital defects and work in pregnancy, Br J Ind Med, 1988
- Navarro, J. and M. Marty (2007). "Tirer des leçons d'une erreur fatale." Flash – Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 249(Février/Mars 2007): 3.
- Norme ISO10648-2 (12/94). Enceintes de confinement. Classification des enceintes selon leur étanchéité. Oliven A, Michalake I, Zalman D, Dorman E, Yeshurun D, Odeh M. Prevention of prescription errors by computerized, on-line surveillance of drug order entry. Int J Med Inform 2005 ; 74 : 377-86.
- Plard, C., A. C. Joly, et al. (2006).
"Anticancéreux en unité de soins .Perception du risque par les infirmières." Gestions hospitalières Cahier n°197: 117-121.
- Pharmacie des HUG Genève. Maitrise de la fabrication en aseptique en milieu hospitalier. 6^{ème} édition mai 2008.
- Programme national contre le cancer pour la Suisse 2011-2015
- QUEBBEMAN E.J., HAMID A.A.R., HOFFMAN N.E., AUSMAN R.K.
Stability of fluorouracil in plastic containers used for continuous infusion at home.Am. J. Hosp. Pharm., 1984,41: 1153-1156.
- Reason, J. (2004). "Beyond the organisational accident: the need for "error wisdom" on the frontline." Qual Saf Health Care 13 Suppl 2: ii28-33.
- Rohrbach, P., J. P. Collinot, et al. (1999). "Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur: incidence économique." J.Pharm.Clin 18: 273-6.
- Salariés, C. N. d. A. M. d. T. (2005). "La chimiothérapie en France en 2002: Organisation des soins et qualité de la prise en charge." Ed. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

- SADGHIPOUR F, classification et conception des locaux de production. maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier. pharmacie des HUG, 2011 .
- Schmitt, E. "Iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse." Actes du congrès -Troisièmes Journées du GERPAC -Toulouse-28-29 septembre 2000: 14 p.
- STUCKI C, hottes à flux laminaire d'air, isolateur : quelles applications. maîtrise de la fabrication aseptique en milieu hospitalier. pharmacie des HUG, 2008
- Sessink, P. J. (1992). "Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital.Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide andn ifosfamide in urine of exposed workes." Int . Arch. Occup. Environ. Health 64(2): 105-112.
- Sinegre, M., A. Bellanger-Pointereau, et al. (2006). "Assistance Publique – Hôpitaux de Paris : plan cancer et pharmacies". Gestions Hospitalières: 681-690.
- Slama, C., J. Jerome, et al. (2005). "Prescription errors with cytotoxic drugs and the inadequacy of existing classifications." Pharm World Sci 27(4): 339-43.
- Song, Y. and H. C. Lau (2004). "A periodic-review inventory model with application to the continous-review obsolescence problem." European Journal of Operational Researchb159: 110-120.
- STOLAR M.H., POWER L.A., VIELE C.S. Recommandations for handling cytotoxic drugs in hospitals.Am. J. Hosp. Pharm., 1983,40, 1163-71.
- TRISSEL L.A. Handbook on injectable drugs. 13" Ed, Amer. Soc. of Health System, 2005, 1645.

- Valanis, B. J., W. M. Vollmer, et al. (1999). "Occupational exposure to antineoplastic agents :self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists." J. Occup. Environ. Med. 41(8): 632-8.
- Womer R, Tracy E, Soo-Hoo W, Bickert B, Di Taranto S, Barnsteiner J. Multidisciplinary systems approach to chemotherapy safety: rebuilding process and holding the gains. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 4705-12
- WAUGH W.N., TRISSEL L.A., STELLA V.J.
Stability, Compatibility, and plasticizer extraction of taxol (NSC-125973) injection diluted in infusion solutions and stored in various containers .Am. J. Hosp. Pharm., 1991,48,1520-1524
- Zernikow, B., E. Michel, et al. (1999). "Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs:error analysis and practical preventive strategies." Drug Saf 21(1): 57-74.

Résumé :

La manipulation des cytotoxiques, notamment injectables, est un processus à haut risque toxique et iatrogénique qui constitue un enjeu de santé publique, d'une part en terme de protection du patient des risques dus à des erreurs médicamenteuses ou aux contaminations croisées et/ou au bio-contaminations liées à toutes préparations de médicaments stériles et d'autre part en terme de protection du personnel des risques inhérents à la manipulation des drogues anticancéreuses à l'hôpital. La problématique ici mise en évidence nous a conduits à étudier la vulnérabilité du système concernant la sécurisation du processus clinique « chimiothérapies » en établissement de santé publique en Algérie. Pour ce faire nous avons utilisé l'approche processus et plus exactement les méthodes d'analyse, par la règle des 5 M, l'analyse des risques de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leurs Criticité) et estimer le niveau de sécurisation réglementaire du processus clinique cytotoxique. Enfin, nous avons élaboré des recommandations pour prévenir le risque en nous référant aux référentiels pharmaceutiques (BPF, PIC/S, BPP etc..) et aux référentiels systèmes (normes ISO). La criticité des modes de défaillance potentiels du processus « chimiothérapie », évalués par une équipe interdisciplinaire a montré un IC moyen de 217 considéré comme inacceptable comparé à un IC de 100 (OA Méd). L'impact de la mise en place des mesures d'amélioration que permettrait l'évolution d'une organisation décentralisée à une organisation centralisée puis à une organisation centralisée et informatisée a montré une réduction du niveau de risque de l'IC moyen respectivement de 156 et de 104. Par ailleurs, notre analyse a révélé un très faible niveau de cadrage réglementaire de la prise en charge médicamenteuse anticancéreuse des patients en Algérie. La méthode (QOQCP) nous a permis d'élaborer des recommandations pour le cahier des charges pour la centralisation de la préparation des doses de cytotoxiques injectables sous responsabilité pharmaceutique ; Le choix du système technologique et les principaux systèmes assurance qualité permettant de maîtriser le projet de sa conception à sa réalisation.

Mots clés : Algérie, Médicaments cytotoxiques, Approche processus-Gestion des risques, AMDEC, Assurance Qualité, BPF-ISO, méthode (QOQCP),