



ENSP
ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE
RENNES

Pharmacien Inspecteur de Santé Publique

Date du Jury: **2002**

**LA RECONSTITUTION DES
ANTICANCEREUX A L'HOPITAL :
DEMARCHE QUALITE ET INSPECTION**

Martine BOULEY

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I - Reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : enjeu de santé publique .2	
1. Protection du personnel et de l'environnement	2
1.1. Généralités	2
1.2. Les risques professionnels liés à la manipulation des anticancéreux à l'hôpital	3
1.2.1. <i>Effets locaux cutanéomuqueux : risques immédiats</i>	3
1.2.2. <i>Effets sensibilisants et généraux</i>	3
1.2.3. <i>Effets mutagènes, cytogénotoxiques, effets sur la reproduction</i>	3
1.3. Niveaux d'exposition	4
2. La sécurité du patient : autre enjeu majeur de santé publique	6
3. Comparaison entre la centralisation des préparations et la préparation dans les services	6
II - La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : définitions et aspects réglementaires	7
1. Hygiène, sécurité et conditions de travail	7
2. Santé publique	8
2.1. Définitions	8
2.1.1. <i>Missions de la pharmacie à usage intérieur</i>	8
2.1.2. <i>Définitions des préparations magistrales et hospitalières</i>	8
2.1.3. <i>La préparation des anticancéreux à l'hôpital : acte infirmier ou préparation magistrale ou hospitalière ?</i>	9
2.2. Conséquences de cette classification	10
2.2.1. <i>Conséquences en terme d'autorisation</i>	10
2.2.2. <i>Conséquences en terme de référentiels</i>	10
3. Réglementations spécifiques	12
3.1. Circulaire n°678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital	12
3.2. Rapport de la Commission Nationale des Cancers. Risques liés à la manipulation de produits mutagènes et génotoxiques. Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la protection sociale BO N° 89-8 bis	12
3.3. Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses	12
3.4. Circulaire DGS/DH/n° 98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés	12
III - Démarche d'assurance qualité appliquée à la reconstitution des	

anticancéreux à l'hôpital	13
1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : un haut niveau d'assurance de qualité	13
1.1. Présentation des BPF.....	13
1.2. Discussion au regard des propositions de la ligne directrice « Médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital	16
2. Les normes ISO.....	17
3. Référentiels « professionnels »	21
3.1. Référentiel de Pharmacie Clinique	22
3.2. Référentiel émis par le Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre	24
4. Comparaison et discussion des points forts des référentiels présentés.....	27
IV - Points forts de la démarche d'inspection appliquée à la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital.....	29
1. Organisation générale	29
2. Personnel.....	30
2.1. Composition, qualification	30
2.2. Formation	30
2.3. Tenue vestimentaire - hygiène - protection du personnel.....	30
3. Locaux	30
3.1. Travail dans un local de préparation.....	30
3.2. Travail en salle propre	31
4. Equipements.....	32
4.1. Hotte à flux laminaire.....	32
4.2. Isolateur.....	32
5. Circuit de la préparation	32
5.1. Prescription	32
5.2. Analyse pharmaceutique	33
5.3. Fabrication	33
6. Collecte des déchets	34
7. Nettoyage et entretien.....	34
8. Sécurité	35
9. Assurance qualité	35
ONCLUSION	36
Bibliographie	
Annexes	
Note de synthèse	

LISTE DES SIGLES UTILISES

AFNOR	Association Française de Normalisation
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AP- HP	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
ART	Article
BO	Bulletin Officiel
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPO	Bonnes Pratiques de Préparations Officinales
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CNIMH	Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier
CSP	Code de Santé Publique
DGS	Direction Générale de la Santé
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
ECS	Echanges de Chromatides Sœurs
ERQ	Enregistrement relatif à la qualité
FAQ	Fiche d'amélioration de la Qualité
GERPAC	Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée
HEPA	High Efficiency Particulate Air filter unit
ICC	Indice de Contact Cytotoxique
IRP	Inspection Régionale de la Pharmacie
LD	Ligne Directrice
JO	Journal Officiel
MAQ	Manuel Assurance Qualité
MN	Micro-noyaux
PAQ	Plan d'Amélioration de la Qualité
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PHISP	Pharmacien Inspecteur de Santé Publique
RAQ	Responsable d'Assurance Qualité
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
UFC	Unité Formant Colonie
ZAC	Zone d'atmosphère contrôlée
\$	Il existe

INTRODUCTION

Depuis quelques années, la chimiothérapie anticancéreuse connaît un développement considérable grâce à un diagnostic plus précoce de certains cancers, à une meilleure maîtrise des protocoles, à la prévention de certains effets indésirables et à la découverte de molécules innovantes. Face à cette augmentation, les effets constatés lors de la manipulation de ces substances hautement réactives ont été largement décrits. Aussi, la reconstitution des anticancéreux constitue un enjeu de santé publique à la fois en terme de protection du personnel, de l'environnement et de la sécurité du patient, par la qualité de la préparation administrée.

Après un rappel sur les risques inhérents à la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital (partie I), nous focaliserons notre attention sur la définition réglementaire de cette « préparation » et ses conséquences. Nous préciserons le cadre réglementaire concernant la manipulation des anticancéreux à l'hôpital (partie II).

Nous limitons notre exposé à **la reconstitution des anticancéreux injectables à l'hôpital**. Aussi, la reconstitution des anticancéreux en ambulatoire (par les infirmiers libéraux ou par les infirmiers de l'Hospitalisation à Domicile) ne sera pas ici traitée. De même, la manipulation des produits pulvérulents pour préparation destinée à la voie orale, par exemple, ne fera pas l'objet de développement dans ce rapport d'étude.

Une des missions du pharmacien inspecteur de santé publique est de concourir activement à la prévention des risques et de promouvoir une démarche de qualité auprès des professionnels concernés. Aussi, dans l'attente de la publication de la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital, il convient de présenter une démarche de qualité qui s'appuie sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). D'autres référentiels de qualité (ISO 9002 et des référentiels professionnels) seront également décrits sous forme de tableaux synthétiques et comparés (partie III).

Puis, dans une dernière partie, nous proposons une démarche d'inspection appliquée à la reconstitution des anticancéreux s'articulant autour de plusieurs pôles essentiels, conçus et synthétisés à partir des textes réglementaires, de certains paragraphes de référentiels précédemment exposés ...

I - Reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : enjeu de santé publique

1. Protection du personnel et de l'environnement

1.1. Généralités

Le **risque professionnel** lié à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu de soins a été souligné dès les années 70. Classiquement, les risques résultent essentiellement d'un **contact direct** (peau, muqueuses...) avec la substance anticancéreuse ou de **son inhalation** sous forme d'un aérosol médicamenteux lors de la manipulation sans précaution particulière ou à la suite d'un accident. Des données récentes semblent renforcer l'hypothèse que **la voie de pénétration cutanée** est principalement responsable des contaminations urinaires par des anticancéreux décrites chez des préparateurs et des infirmières manipulant ces produits (1). Ainsi, la contamination de l'environnement hospitalier pourrait être à l'origine d'une contamination cutanée. En 1999, une étude a montré une contamination parfois très importante au niveau des sites de préparation, hottes à flux laminaire (*voir glossaire en annexe I*) et environnement proche, et au niveau des sites d'administration dans les services de soins alors que les mesures de précaution semblaient respectées par le personnel (2). Un des arguments avancés serait la vaporisation de certaines solutions d'anticancéreux (cyclophosphamide, 5 fluoro-uracile) ayant une tension de vapeur très faible à température ambiante. Ces anticancéreux non retenus par les filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air filter unit, *voir glossaire en annexe I*) des hottes à flux laminaire « repasseraient » dans les zones de travail. Aussi, certains auteurs proposent une nécessaire réévaluation des programmes de protection pour le personnel exposé aux anticancéreux (3).

Par ailleurs, une contamination extérieure de flacons livrés par l'industrie pharmaceutique a été récemment mise en évidence par une équipe hospitalière (4).

La non-diffusion d'anticancéreux dans l'environnement doit être l'idée clef guidant la mise en place de matériels, de procédures, d'une démarche de qualité afin de prévenir ce risque professionnel. **Le personnel exposé à l'hôpital** concerne le personnel hospitalier qui prépare les chimiothérapies anticancéreuses : pharmaciens, préparateurs, infirmières... **Les phases d'exposition** se situent au moment de la préparation des solutions et mélanges de spécialités à administrer, au moment de l'administration au patient, lors de la gestion des déchets (flacons vides, seringues...), lors de la gestion des excréta (urines, selles) et vomissures des malades et du nettoyage des surfaces et du matériel souillé. Ces deux dernières phases peuvent être source d'incidents chez une catégorie de personnel moins sensibilisé que les infirmières et les préparateurs en pharmacie. Le risque tient au fait qu'une majorité des médicaments anticancéreux se retrouve inchangée ou sous forme de métabolites actifs dans les excréta et les vomissures. Aussi, il est très important de

prévoir un protocole de protection destiné à protéger le personnel en contact et une information sur les précautions à prendre (5).

Après une description des risques professionnels liés à la manipulation des anticancéreux à l'hôpital, nous présentons les précautions à mettre en œuvre.

1.2. Les risques professionnels liés à la manipulation des anticancéreux à l'hôpital

La contamination par les anticancéreux peut engendrer différents effets toxiques : locaux, généraux, mutagènes, cytogénotoxiques, sur la reproduction (pour une revue : 6-7)

1.2.1. Effets locaux cutané-muqueux : risques immédiats

Pendant de nombreuses années, l'absence de précautions spécifiques a entraîné chez le personnel hospitalier manipulant les anticancéreux des réactions immédiates et locales allant de la simple rougeur, à l'ulcère voire à la nécrose.

1.2.2. Effets sensibilisants et généraux

Des troubles à type de sensations ébrieuses, rougeurs du visage, rashes, allergies, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, altérations hépatiques ont été observés chez des personnes manipulant des anticancéreux sans protection particulière (8-10). Ces toxicités se rencontrent de plus en plus rarement grâce à une meilleure connaissance des risques et des mesures de protection.

1.2.3. Effets mutagènes, cytogénotoxiques, effets sur la reproduction

Chez l'homme, selon la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) un certain nombre de substances (cyclophosphamide, melphalan, busulfan...) sont reconnues comme cancérigènes pour l'homme, d'autres (moutarde à l'azote, cisplatine, doxorubicine...) sont soupçonnées de l'être (11). L'exposition des opérateurs aux médicaments anticancéreux a été étudiée pendant de nombreuses années en examinant la capacité de leurs urines à induire des mutants chez certaines bactéries ou en estimant le nombre d'anomalies chromosomiques dans certaines de leurs cellules.

♦ Etude du pouvoir mutagène des urines

Le test d'Ames permet de mesurer le pouvoir mutagène des urines d'infirmières exposées aux anticancéreux par rapport à des infirmières non exposées (groupe témoin). Lorsque les infirmières manipulent sans précaution, le test d'Ames montre un accroissement significatif du pouvoir mutagène des urines (12-14). Lorsque qu'une hotte à flux d'air laminaire est utilisée, les urines des infirmières manipulant les anticancéreux ne montrent pas de pouvoir mutagène (15-16). Cependant, ce type d'approche présente des limites car le

produit auquel est exposé le personnel doit être éliminé dans les urines sous forme active (17).

Par ailleurs, des méthodes de dosages analytiques urinaires ont permis de montrer qu'il existait un risque d'imprégnation de l'organisme chez des sujets préparant des anticancéreux sous hotte à flux laminaire vertical, utilisant une seule voire une double paire de gants (18, 1, 19). Cette approche analytique spécifique et sensible pourrait être développée pour un suivi à la fois environnemental et professionnel (20-21).

♦ Effets cytogénotoxiques

Les effets cytogénotoxiques ont été testés par l'évaluation de la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires, de micronoyaux (MN), et/ou par le nombre moyen d'échanges de chromatides sœurs (ECS) par lymphocytes ou par la détermination d'adduits à l'ADN sur lymphocytes circulants.

Chez des sujets fortement exposés (réalisant plus de 10 perfusions par semaine), une élévation du nombre d'ECS a été observée (22) ainsi qu'une augmentation significative des anomalies de chromosomes (23-24). Quand les sujets sont moins exposés ou mieux protégés, aucune modification du nombre d'ECS et de MN n'est observée (14, 25). Une augmentation transitoire d'ECS ou de MN a été notée en cas de contamination accidentelle, lors de manipulation d'anticancéreux (25).

♦ Effets sur la reproduction

Une augmentation de l'incidence des anomalies du cycle menstruel est observée chez les infirmières manipulant des anticancéreux (26). De plus, une élévation significative du nombre d'avortements spontanés ou de malformations congénitales chez le personnel soignant exposé, non protégé a été mise en évidence (27). Les auteurs Stucker I et coll (28) ont montré que la fréquence des avortements spontanés s'élève à 26% chez des infirmières exposées versus 15% chez des infirmières non exposées, sur un nombre total de 534 grossesses étudiées. Ce risque significatif d'avortements spontanés précoces a été confirmé en 1999 sur une étude portant sur un nombre total de 7094 grossesses dont 2676 grossesses exposées (29).

Les effets sur la spermatogenèse ou les fonctions testiculaires chez les manipulateurs masculins ne semblent pas avoir fait l'objet d'études particulières mais ne peuvent être écartés.

L'ensemble de ces toxicités a conduit à la mise en œuvre de précautions élémentaires, corrélées au degré d'exposition aux anticancéreux.

1.3. Niveaux d'exposition

Les précautions à prendre lors de la manipulation des médicaments anticancéreux diffèrent suivant l'importance et la nature du contact avec ces médicaments. Deux types de classement des niveaux d'exposition précisés dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNIMH) (5) (recommandations citées comme référence dans la circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier) sont admis. En pratique, il existe un regroupement de ces deux classifications, aboutissant chacune à trois niveaux d'exposition à prendre en terme de locaux, d'équipements, de matériels et de protections individuelles.

Il est possible de classer par des **critères subjectifs** 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.

Il est également possible d'évaluer le niveau d'exposition par **calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC)** :

$$\text{ICC} = (n_r + n_a) / n_h$$

Avec : n_r = nombre de préparations ou de reconstitutions réalisées par une même personne pendant un période déterminée

n_a = nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période

n_h = nombre d'heures de travail de cette personne pendant la même période

L'indice ICC définit trois niveaux d'exposition qui imposent des mesures particulières.

Le niveau I : ICC < 1 correspond à la préparation et l'administration occasionnelles. Dans ce cas, un ensemble de **précautions minimales** doit, faute de mieux, être mis en place.

Le niveau II : 1 ≤ ICC ≤ 3 correspond à la préparation et l'administration de niveau modéré. Dans ce cas, une **unité de reconstitution centralisée est souhaitable**. Faute de mieux, la reconstitution doit être faite dans des **locaux isolés**, spécialement prévus à cet effet et dotés de **hotte à flux d'air laminaire vertical de type II A** (au minimum) **ou II B** (30) ; ce dernier type est recommandé par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (31-32). Ces dispositions s'ajoutent aux recommandations minimales prévues pour le niveau I.

Le niveau III : ICC > 3 correspond à la préparation et l'administration de façon intensive et de routine. Ce niveau justifie une **unité de reconstitution centralisée** équipée soit d'un **isolateur** (voir glossaire en annexe I), soit d'une **ou plusieurs hotte(s) à flux d'air laminaire vertical**.

Un **indice corrigé** a été également proposé afin de mieux tenir compte du risque réel encouru (33).

La quantification de l'exposition du personnel manipulant et administrant des médicaments anticancéreux s'inscrit comme une étape importante de la démarche de qualité.

2. La sécurité du patient : 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 le plus souvent immunodéprimés. Les objectifs prioritaires pour le patient sont à la fois une 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. Plusieurs études font état des risques iatrogènes liés à la préparation des médicaments anticancéreux à l'hôpital (pour une revue : 34). Une étude française a enregistré 115 prescriptions comportant une ou plusieurs erreurs sur un total de 5000 ordonnances (35). Par ailleurs, une étude américaine met en évidence un taux global de non-conformité de 9%, dont 2% d'erreurs graves (conséquence 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) (36). Le **calcul de la dose** et la **préparation de la dose** adéquate sont des étapes cruciales. Une étude espagnole, portant sur 4734 préparations de cytostatiques montre un taux global d'erreurs de 1,99%, dont 47% concernent **l'étiquetage** (37). Très récemment, l'incidence **des erreurs en fabrication** est estimée respectivement à 10,6% (4% hors présence bulles d'air) et 3,1% par deux équipes françaises indépendantes (38-39).

3. Comparaison entre centralisation des préparations et préparation dans les services

La comparaison des deux modalités de reconstitution est largement en faveur de la centralisation des préparations. En effet, cette dernière permet l'assurance de la protection du manipulateur et la conservation de la qualité du médicament à toutes les étapes, la limitation des coûts et des erreurs de dosage par une présentation prête à l'emploi, un gain de temps infirmier, une économie de médicaments par la lutte contre le gaspillage et la mauvaise conservation des médicaments dilués (40-41).

Les différents objectifs contribuant à une meilleure sécurisation de la préparation des anticancéreux à l'hôpital s'appuient à la fois sur différents référentiels et exigences réglementaires qui seront détaillés et discutés dans les chapitres suivants.

II - La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : définitions et aspects réglementaires

La législation repose d'une part sur des textes du code du Travail applicables dans l'intérêt de l'hygiène et de la sécurité du travail, d'autre part sur les textes du Code de la Santé publique garantissant la qualité du médicament. Elle est complétée par des textes spécifiques et recommandations précises émanant du Ministère de la Santé.

Dans un souci de cohérence, de compréhension du contexte et d'intérêt général, les textes d'hygiène, de sécurité et conditions du travail seront très brièvement présentés ici. En effet, le contrôle de l'application de ces textes relève de la compétence de l'inspecteur du travail et du médecin inspecteur du travail.

Puis, nous focaliserons notre attention sur la/les définition(s) de la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital en terme de « préparation » et discuterons alors les textes opposables. Nous rappellerons les textes en vigueur concernant la manipulation des anticancéreux à l'hôpital... L'ensemble de ces textes relève de la compétence du pharmacien inspecteur de santé public (PHISP).

1. Hygiène, sécurité et conditions de travail

Cette réglementation concerne essentiellement la prévention des risques professionnels. Elle est sous le contrôle de l'inspecteur du travail et du médecin inspecteur du travail. Ce sont :

- le décret 84-1093 du 7 décembre 1984 fixant les règles générales relatives à l'assainissement de l'air et à l'aération des locaux de travail que doivent respecter les employeurs
- le décret 84-1094 du 7 décembre 1984 fixant les règles relatives à l'aération et l'assainissement de l'air des locaux de travail auxquelles doivent se conformer les maîtres d'ouvrage entreprenant la construction ou l'aménagement de bâtiments destinés à l'exercice d'une activité industrielle, commerciale ou agricole
- l'arrêté du 8 octobre 1987 relatif au contrôle périodique des installations d'aération et d'assainissement
- la directive européenne du 28 juin 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes. L'air respiré aux postes de travail ne doit pas entraîner à court ou long terme des troubles ou des atteintes pathologiques.

- la loi 92-646 du 13 juillet 1992 relative à l'élimination des déchets ainsi qu'aux installations classées pour la prévention de l'environnement
- le décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Il est stipulé à l'article R 231-56-12 que « *les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction* ».

2. Santé publique

2.1. Définitions

Avant d'examiner les différents textes opposables en terme de fabrication des anticancéreux à l'hôpital, nous rappellerons les missions de la pharmacie à usage intérieur puis nous nous interrogerons sur la signification de la reconstitution des cytostatiques en terme de « préparation ». Dans quels cas peut-on assimiler la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital à un acte infirmier, à une préparation magistrale ou à une préparation hospitalière ? Quelles sont les conséquences d'une telle classification ?

2.1.1. Missions de la pharmacie à usage intérieur

Selon l'article L 5126-5 (loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992), les missions de la pharmacie à usage intérieur (PUI) sont clairement définies. En effet, « *elle doit assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments,..., mener ou participer à toute action d'information sur ces médicaments, mener ou participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique* ». Le pharmacien répond aux exigences réglementaires lorsqu'il assure la réalisation de préparations. Il peut être amené à réaliser des préparations magistrales ou hospitalières.

2.1.2. Définitions des préparations magistrales et hospitalières

L'article L 5121-1 du Code la Santé Publique (CSP) (loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992) définit comme préparation magistrale « *tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* » et la préparation hospitalière (loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998) comme « *tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'art L 5121-5 en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé... Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients dudit établissement. Elles font l'objet d'une*

déclaration auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la Santé ».

2.1.3. La préparation des anticancéreux à l'hôpital : acte infirmier ou préparation magistrale ou hospitalière ?

Les décrets infirmiers n° 93-221 du 16 février 1993 et n° 93-345 du 15 mars 1993 respectivement relatifs aux règles professionnelles des infirmiers et infirmières et aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier ainsi que la circulaire DGS/PS n° 97/412 du 30/05/97 autorise l'infirmière à « reconstituer » à l'identique un médicament par rapport à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le respect du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vue de son administration (par exemple remise en solution d'un lyophilisat dans son solvant). Il convient de rappeler ici que dans le cadre d'un recours dirigé contre le décret n° 97-1057 du 19 novembre 1997 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession de manipulateur d'électroradiologie médicale, le Conseil d'Etat a jugé que « la mise sous une forme appropriée à l'administration de substances ne saurait être assimilée à une préparation médicamenteuse relevant du monopole des pharmaciens ».

S'il existe une modification par rapport à l'AMM - non respect du RCP, par exemple un changement de solvant - il faut une prescription : cela devient une préparation magistrale. Il s'agit d'une préparation à l'unité, extemporanée pour un malade donné. Quand il s'agit de plusieurs préparations exécutées à l'avance (par exemple formule standard préparée à l'avance pour un ou plusieurs patients), sans ordonnance originale, mais dispensée sur prescription médicale : ce sont des préparations hospitalières.

En résumé, la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital peut répondre selon les modalités de préparation à trois définitions : acte infirmier, préparation magistrale, préparation hospitalière. Elle peut en outre s'inscrire dans la catégorie des **préparations destinées à une expérimentation clinique au sens de l'article L 5126-11 du CSP.**

En pratique, le pharmacien hospitalier ne peut avoir connaissance de tous les actes infirmiers. Il doit, cependant, assurer un rôle d'information auprès des services par la mise en place de procédures écrites afin de garantir une sécurité et une qualité optimales. De plus, en collaboration étroite avec le Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux, il doit faire évoluer les pratiques.

Les différents entretiens que j'ai eus avec les pharmaciens hospitaliers et pharmaciens inspecteurs de santé publique, semblent mettre en évidence des modalités de préparation, dans les établissements de soins qui s'apparentent le plus souvent à des actes infirmiers ou à des préparations magistrales. Dans un seul établissement, parmi ceux visités pour l'élaboration de ce rapport, la pharmacie réalise des préparations magistrales, des

préparations hospitalières (préparation exécutée à l'avance d'un anticancéreux à dose fixe pour une administration avant une chirurgie oculaire, destinée à plusieurs patients).

2.2. Conséquences de cette classification

2.2.1. Conséquences en terme d'autorisation

Le décret 2000-1316 du 26/12/00 relatif aux PUI leur reconnaît deux types de fonctions :

- des fonctions communes aux PUI (art R 5104-15 1^{ère} partie)

« *La réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques* » appartient au socle des missions dites obligatoires des PUI.

- des fonctions « optionnelles » réalisables sous réserve de disposer des moyens en locaux, personnel, équipements et système d'information (art R 5104-15 2^{ème} partie)

Parmi ces fonctions optionnelles apparaissent : « *la réalisation des préparations hospitalières* » et « *la réalisation des préparations dans le cadre des expérimentations* ». Ces activités dites facultatives sont soumises à autorisation.

La classification précédemment établie et discutée prend ici toute son importance. Si la reconstitution des anticancéreux correspond à **une préparation magistrale, cette activité n'est pas soumise à autorisation**. En revanche, si elle constitue **une préparation hospitalière voire une préparation pour essais cliniques, cette activité est soumise à autorisation**. L'article 3 du décret PUI prévoit que les établissements disposent d'un délai de six mois pour solliciter auprès du préfet cette nouvelle autorisation. La circulaire DHOS/E1 n° 265 du 12/06/01 relative aux modalités de mise en œuvre des dispositions réglementaires applicables aux PUI explicite que « *les établissements qui au 30/06/01 n'auront pas déposé de dossier de demande d'autorisation pour ces activités facultatives ne seront plus autorisés à poursuivre lesdites activités après cette date* ». Si au moment de l'examen du dossier de demande, l'inspection constate que l'établissement n'a pas les moyens pour réaliser correctement les activités sollicitées, celles-ci ne peuvent être poursuivies. Dès lors l'établissement devra faire appel à un autre établissement de santé dans les conditions définies à l'art L 5126-2 pour les préparations hospitalières.

2.2.2. Conséquences en terme de référentiels

Dans un souci d'amélioration de la qualité-produit, la France s'est dotée depuis de nombreuses années de bonnes pratiques : bonnes pratiques de préparations officinales (BPPO), bonnes pratiques de fabrication (BPF)... Très récemment, **les bonnes pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH)** ont été publiées - arrêté du 22/06/01 - et sont opposables aux PUI (art R 5104-20 CSP). Cette première édition comporte les chapitres généraux relatifs à la gestion de la qualité, au personnel, aux locaux et matériel ainsi que la

ligne directrice particulière relative à la préparation des dispositifs médicaux stériles et un glossaire. Le chapitre « gestion de la qualité » définit de manière générale pour une PUI la politique de qualité, le système de qualité, son organisation, la documentation, la maîtrise des documents, la maîtrise de la non-conformité, l'auto-évaluation, l'audit interne et la formation à la qualité. Ce chapitre s'applique au cas particulier de la gestion de la qualité appliquée à la reconstitution des anticancéreux. Par ailleurs, il est précisé dans le chapitre locaux et matériel que « *des locaux, des installations et des équipements spécifiques sont réservés à la préparation des médicaments qui doivent être stériles et à la préparation de médicaments à risque ou particulièrement dangereux (comme les médicaments anticancéreux)...* ». De plus, en terme de sécurité du personnel, il est stipulé que « *la manipulation des produits susceptibles de toxicité fait l'objet de précautions particulières, affichées avec les mesures à prendre en cas d'accident* ». Ces points sont à mettre impérativement en place et devront être vérifiés lors d'une démarche d'inspection. Néanmoins, la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital en cours d'élaboration à ce jour - qui s'intégrera dans les BPPH - précisera les modalités spécifiques de cette activité à l'hôpital.

Aussi, en attente de sa publication, quelles sont les exigences réglementaires applicables à la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital ? La définition de la préparation conditionne les règles de bonnes pratiques de fabrication à appliquer.

Le pharmacien hospitalier pourrait se référer aux **BPPO**. Elles revendiquent dans leur préambule leur application à la pratique hospitalière. Néanmoins, il y est mentionné que « *les aspects spécifiques de la préparation des médicaments dans les pharmacies des établissements de soins ne sont pas abordés* ». Aussi, les BPPO semblent peu adaptées à la complexité des préparations injectables.

Par ailleurs, **les principes des BPF** définis - par l'arrêté du 10/05/95 - **et la ligne directrice relative à la fabrication des médicaments stériles** - introduite par l'arrêté du 18/12/97 - « *s'appliquent à toutes les opérations requérant l'autorisation prévue à l'article L 5142-15 du CSP (ex art L 598). Ils sont applicables à tous autres procédés de fabrication pharmaceutique en série* ». Les BPF peuvent donc s'appliquer à l'hôpital dans le cas de préparations hospitalières.

Néanmoins, le principe de précaution suggérerait de ne pas établir de différence de qualité entre préparation magistrale et hospitalière. Il s'agit dans tous les cas du même patient, le plus souvent immunodéprimé, nécessitant une préparation de qualité optimale. Aussi, seule la « qualité injectable » devrait conditionner les règles de fabrication.

Il convient de considérer que, dans l'attente de la publication de la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital, il est souhaitable que ces préparations soient réalisées en conformité avec les BPF.

Par ailleurs, la Pharmacopée Européenne définit les caractéristiques des préparations parentérales.

3. Réglementations spécifiques

3.1. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital

Elle préconise le recours à des précautions minimales pour la préparation, l'utilisation de matériel adapté, des locaux spécifiques, des procédures définissant et organisant ces manipulations, la création d'un circuit spécifique d'élimination des déchets et matériels contaminés. La filière de déchets des soins à risque peut être utilisée sous réserve qu'elle aboutisse à 1 200 °C. Les textes concernant la gestion des déchets à risque sont précisés dans la bibliographie réglementaire.

3.2. Rapport de la Commission Nationale des Cancers. Risques liés à la manipulation de produits mutagènes et génotoxiques (BO N° 89-8 bis)

Dans ce rapport, des recommandations sont destinées aux personnels de l'industrie pharmaceutique et aux infirmières dans les services de soins manipulant des anticancéreux. Il est rappelé que « *toute infirmière amenée à manipuler des cytostatiques doit bénéficier d'un équipement, d'une formation et d'une information. Dans les centres anticancéreux et les hôpitaux où des quantités importantes de cytostatiques sont manipulées, il est recommandé de centraliser l'unité de préparation des cytostatiques. Cette centralisation doit être soit à la pharmacie de l'hôpital, soit dans le service de chimiothérapie dans une pièce équipée à cet effet.* Dans les autres hôpitaux (...) des mesures minimales doivent être prises : « *gants adaptés, blouses à poignets serrés, lunettes de protection, masques...* ».

3.3. Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses (BO n° 90/10)

Cette circulaire comporte un guide de formation continue concernant les chimiothérapies anticancéreuses essentiellement destiné aux infirmiers libéraux.

3.4. Circulaire DGS/DH/ n° 98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés

Cette circulaire stipule que les sites de référence en cancérologie et les sites orientés vers la cancérologie disposent d'un plateau technique comportant « *une pharmacie assurant la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux* ». Cette circulaire va conduire inéluctablement à une centralisation des reconstitutions dans les établissements hospitaliers ayant une activité de cancérologie.

Ce chapitre met en lumière la complexité réglementaire de ce domaine, dans l'attente de la publication de la ligne directrice.

III - Démarche d'assurance qualité appliquée à la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital

Il est communément admis que plusieurs référentiels sont en mesure de répondre aux principes d'assurance qualité. Nous avons sélectionné les BPF, l'ISO 9002 ainsi que des référentiels professionnels pour illustrer une démarche qualité dans le cas de la reconstitution des anticancéreux injectables à l'hôpital. Nous les présentons sous forme de tableaux synthétiques. Puis, nous les comparons en dégagant leurs points forts. Cette présentation et comparaison, sans être exhaustive, pourra constituer une aide méthodologique pour une démarche de qualité et de sécurité intéressant à la fois le pharmacien hospitalier et le PHISP, selon des modalités différentes.

Dans l'attente de la publication de la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital, nous décrivons tout d'abord une démarche qualité qui s'appuie sur les BPF. Puis, certains aspects seront discutés au regard des propositions élaborées, à ce jour par le groupe de travail « préparations hospitalières » présentées, à titre indicatif, lors d'un congrès.

1. Les BPF : un haut niveau d'assurance de qualité

1.1. Présentation des BPF

Nous rappelons, en préambule, que les BPF correspondent au sein du système d'assurance qualité à la partie concernant la fabrication et la production. Afin d'évaluer l'efficacité de ce système, il est recommandé de procéder à des auto-inspections et à des audits de qualité (BPF chapitre 9).

Nous avons sélectionné ici les recommandations des BPF qui pourraient s'appliquer à la reconstitution des anticancéreux injectables à l'hôpital. Elles sont essentiellement extraites de la ligne directrice (LD) : fabrication des médicaments stériles. Cette ligne présente les spécificités de cette fabrication et donc les différences par rapport au texte général des BPF.

Les BPF posent l'obligation de disposer pour la fabrication des médicaments stériles de zones d'atmosphère contrôlée (ZAC) (*voir glossaire en annexe I*). Elles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement en classes A, B, C, D. A l'hôpital, les produits anticancéreux sont des injectables, non stérilisés en final. Ils sont conditionnés à partir de produits stériles en poches, flacons, ampoules. Dans ces contenants, il est effectué des transferts de produits par prélèvement à la seringue (stérile à usage unique). Les opérations de transfert peuvent avoir lieu sous hotte à flux laminaire : ces produits entrent

dans la catégorie des « préparations aseptiques » et plus précisément dans la rubrique « préparation et remplissage aseptiques » (LD1.3 et LD 1.12). Ces opérations de transfert peuvent également être réalisées sous isolateur : ces produits entrent alors dans la catégorie des fabrications en « isotechnie » (LD 1.7). Seuls ces deux modes de préparation stérile figurent dans le tableau suivant.

Généralités	3.6	<ul style="list-style-type: none"> • fabrication des anticancéreux dans locaux séparés → éviter contamination croisée
Et		
Locaux /Installations	LD 1.1	<ul style="list-style-type: none"> • fabrication en ZAC → classement selon les qualités requises
	LD 1.3	<ul style="list-style-type: none"> pour leur environnement (annexe II)
		<ul style="list-style-type: none"> - préparation et remplissage aseptique (hotte à flux laminaire) : poste de travail de classe A dans local de classe B
	LD 1.7	<ul style="list-style-type: none"> - isotechnie : poste de travail de classe A dans local de classe D (au minimum)
	LD 1.1	<ul style="list-style-type: none"> • ∃ sas d'entrée en ZAC (personnel, matières, matériel)
	LD 1.28	<ul style="list-style-type: none"> avec système d'interblocage ou alerte visuelle ou sonore
	LD 1.27	<ul style="list-style-type: none"> • vestiaires : fractionnement physique des différentes phases d'habillement ; 1^{ère} partie : ∃ lave-mains - dernière partie : même classe que la zone desservie
	LD 1.22	<ul style="list-style-type: none"> • conception générale des locaux : surfaces apparentes lisses,
	LD 1.23	<ul style="list-style-type: none"> impermeables, sans fissures, pas d'anfractuosités ; faux plafonds
	LD 1.24	<ul style="list-style-type: none"> scellés ; canalisations et gaines ne créant pas de surfaces
	LD 1.25	<ul style="list-style-type: none"> difficiles à nettoyer ; éviers et canalisations exclus des classes A
	LD 1.26	<ul style="list-style-type: none"> et B-siphons anti-retour pour les autres classes
	LD 1.1	<ul style="list-style-type: none"> • traitement de l'air : niveau de propreté appropriée,
	LD 1.3	<ul style="list-style-type: none"> alimentation en air filtré par filtres HEPA pour classes A, B, C
	LD 1.3	<ul style="list-style-type: none"> • mesures de contamination particulaire
	LD 1.31	<ul style="list-style-type: none"> • ∃ système d'alarme détectant toute déficience
	LD 1.30	<ul style="list-style-type: none"> • schéma aéraulique : sans risque de contamination
		<ul style="list-style-type: none"> • renouvellement d'air : pour les classes A, B, C, nombre de renouvellement adapté à taille de la pièce, aux équipements et effectifs
	LD 1.3	<ul style="list-style-type: none"> • vitesse du flux d'air laminaire = 0, 45 m/s +/- 20% au poste de travail (classe A)
	LD 1.29	<ul style="list-style-type: none"> • pressions : surpression par rapport aux zones voisines de classe inférieure avec différence de pression = 10 à 15 pascals
		<ul style="list-style-type: none"> si produits dangereux : fabrication en dépression avec éventuellement décontamination
	LD 1.31	<ul style="list-style-type: none"> ∃ Indicateurs de gradients de pression ; différences de pression régulièrement consignées

	LD 1.45	<ul style="list-style-type: none"> • température et humidité appropriées aux vêtements et aux produits
Désinfection	LD 1.37	<ul style="list-style-type: none"> • nettoyage approfondi des ZAC selon un programme écrit • emploi de différents types de désinfectants + surveillance microbiologique
	LD 1.38	<ul style="list-style-type: none"> • désinfectants et détergents : <ul style="list-style-type: none"> - contrôles microbiologiques - dilutions conservées dans des récipients nettoyés - stériles si classe A et B
	LD 1.39	<ul style="list-style-type: none"> • fumigation de ZAC possible
Matériels	LD 1.33	<ul style="list-style-type: none"> • maintenance effectuée de préférence de l'extérieur des ZAC
	LD 1.34	<ul style="list-style-type: none"> • si maintenance effectuée dans ZAC, nettoyage, désinfection, stérilisation avant nouvelle fabrication
	LD 1.36	<ul style="list-style-type: none"> • tout matériel est qualifié et entretenu ; réutilisation approuvée
	4.28	<ul style="list-style-type: none"> • cahier de route pour les équipements avec mention des différentes opérations et nom des opérateurs
	4.29	<ul style="list-style-type: none"> • enregistrement chronologique de chaque utilisation de matériels, locaux
Isotechnie	LD 1.7	<ul style="list-style-type: none"> • local de classe D au moins (<i>voir tableau annexe II</i>) ; le transfert de substances vers l'extérieur et l'intérieur = point critique
	LD 1.8	<ul style="list-style-type: none"> • qualification d'installation, opérationnelle : qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur du système, stérilisation du système, procédé de transfert et intégrité de l'isolateur
	LD 1.9	<ul style="list-style-type: none"> • surveillance de routine : test de fuite sur isolateur et gants
Personnel	2.10	<ul style="list-style-type: none"> • formation continue ; formation pour le personnel de nettoyage et entretien
	LD 1.14	
	2.14	<ul style="list-style-type: none"> • contrôles médicaux périodiques ; propreté et hygiène de haut niveau
	LD 1.16	
	LD 1.13	<ul style="list-style-type: none"> • nombre limité de personnes en ZAC
	LD 1.45	<ul style="list-style-type: none"> • mouvements des opérateurs : mesurés et méthodiques
	LD 1.17	<ul style="list-style-type: none"> • habillement : changement, lavage vêtements selon procédure écrite
	LD 1.18	<ul style="list-style-type: none"> • montre-bracelet, bijoux, maquillage interdits
	LD 1.20	<ul style="list-style-type: none"> • pas de vêtements personnels en classe B, C
	LD 1.19	<ul style="list-style-type: none"> • habillement adapté (annexe III)
	LD 1.21	<ul style="list-style-type: none"> • nettoyage et manipulation des vêtements en ZAC → éviter leur contamination

Production	LD 1.47 LD 1.49 LD 1.50	<ul style="list-style-type: none"> • éviter récipients et produits susceptibles de libérer des fibres • après dernier nettoyage : accessoires, récipients, matériel à manipuler de façon à ne pas être recontaminés • intervalles de temps courts à tous les niveaux du procédé
Validations	LD 1.43 LD 1.42 LD 1.54	<ul style="list-style-type: none"> • éviter tout risque pour les fabrications • validation des procédés de fabrication aseptique par simulation de toutes les étapes du procédé à l'aide d'un milieu de culture • efficacité de toute nouvelle procédure à valider ; validation à vérifier à intervalles réguliers
Contrôles de qualité	LD 1.4 LD 1.5 LD 1.6 6.3	<ul style="list-style-type: none"> • surveillance de l'environnement : <ul style="list-style-type: none"> - surveillance particulière des ZAC en activité - surveillance fréquente des opérations aseptiques : boîtes de Pétri, échantillons volumétriques d'air, contrôles des surfaces - résultats des contrôles microbiologiques (air, surfaces, personnel) pris en compte pour libération du lot - surveillance microbiologique supplémentaire après opération critique - seuils d'alerte, seuils d'action pour surveillance microbiologique → procédures correctives si dépassement des limites • contrôles des produits <ul style="list-style-type: none"> - libération des produits finis : analyse des résultats analytiques, résultats en cours de fabrication, documents de fabrication, conditionnement final, conformité aux spécifications du produit fini

Dans la LD, il est précisé que « *le présent guide ne contient pas les méthodes détaillées permettant de déterminer la propreté microbiologique et particulière de l'air, des surfaces... Il renvoie pour cela à d'autres ouvrages tels que le recueil des normes CEN/ISO* ». Aussi, nous présentons en Annexe IV un tableau récapitulatif des normes relatives à ce sujet (42-46). L'annexe V résume les qualifications, essais et surveillance des salles propres (*voir glossaire en annexe I*) basés sur les précédentes normes et des travaux de synthèse établis à partir de ces normes par différentes sociétés savantes (Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale (SFNEP) (47), Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC) (48-49) dont le but est la mise en œuvre de contrôle en zone à environnement contrôlé. L'annexe VI présente le contrôle des hottes à flux laminaire selon la norme NF X 44202. L'annexe VII précise la qualification d'un isolateur.

1.2. Discussion au regard des propositions de la ligne directrice « Médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital

Cette discussion s'appuie sur l'exposé publié dans les actes de congrès par Mmes Sylvie Crauste-Manciet et Claudine Gard, lors des Deuxièmes Journées du GERPAC les 23-24 Septembre 1999 (50), portant sur les grandes lignes de ce texte retenu par l'ensemble de la sous-commission « préparations hospitalières » toujours en discussion à ce jour. Aussi, certains points présentés ici peuvent être soumis à modifications. Il semble que la démarche du groupe de travail est d'adopter un point de vue pragmatique en fonction des textes existant en matière de préparations stériles, en utilisant les BPF 1998 quand celles-ci peuvent s'adapter à l'exercice hospitalier et quand celles-ci sont jugées inadaptées en rédigeant de nouveaux textes spécifiques à l'exercice hospitalier.

Pour la reconstitution, d'importantes notions pourraient être introduites telles que **le transfert en système clos et les risques microbiologiques et/ou toxiques**. De plus, les auteurs ne souhaiteraient pas faire de différence sur le plan de la fabrication, entre les préparations magistrales ou hospitalières : seule une qualité optimale conditionnerait les règles de fabrication. La méthode de fabrication, à l'hôpital, correspond à une **répartition aseptique** à partir, le plus souvent, **d'une spécialité pharmaceutique stérile**, principalement **en système de transfert clos en utilisant du matériel stérile**. La **notion de transfert en système clos** (différence majeure avec les productions de l'industrie pharmaceutique) serait alors officiellement introduite et prise en compte.

Trois niveaux de **risque microbiologique** seraient définis en fonction du mode de préparation et de la durée de conservation de la préparation avant administration. Trois niveaux de **risque toxique pour le manipulateur et l'environnement** seraient également précisés. Ces risques conditionneraient le choix de l'installation et de son environnement.

Ce nouveau référentiel, inspiré étroitement des BPF, devrait apporter de grandes règles opposables pour la préparation des injectables à l'hôpital en garantissant un niveau de qualité et de sécurité pour les patients et les manipulateurs.

2. Les normes ISO

Les normes ISO représentent un référentiel qui sert de base à la mise en place d'un système qualité. Les normes de la série ISO 9000 sont parues en 1987 et révisées en 1994 et en 2000. Les normes de 1994 définissant les modèles pour l'assurance de qualité sont au nombre de trois :

- **la norme ISO 9001** décrit un système de qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées
- **la norme ISO 9002** n'est qu'une partie de la précédente et décrit un système d'assurance de qualité en production, installation et prestations associées

➤ **la norme ISO 9003** décrit un système de qualité en contrôle et essais finals.

Le but de ces normes est double : démontrer l'aptitude à fournir un produit conforme aux exigences du client et aux exigences réglementaires applicables et satisfaire les clients (51-52). Seules les exigences de la **norme ISO 9002** sont appropriées à notre sujet (assurance qualité en production et installation). Cette version peut être appliquée jusqu'en décembre 2003. Nous présentons la **norme ISO 9002 (version 1994)** (53) sous forme d'un tableau synthétique en explicitant les objectifs des principales exigences ayant un rapport avec notre sujet.

0	Introduction	
1	Domaine d'application	
2	Référence normative	
3	Définitions	
4	Exigences en matière de qualité	<ul style="list-style-type: none"> • définir et mettre par écrit en matière de qualité : sa politique, ses objectifs et ses engagements • définir les responsabilités, les relations et l'autorité de toute personne ayant une influence sur la qualité • identifier et prévoir le personnel nécessaire aux contrôles et vérifications • nommer un représentant de la direction pour la mise en œuvre de la norme • organiser une revue du système qualité à intervalles réguliers (>1 fois/an)
4.1.	Responsabilité de la direction	
4.1.1.	Politique qualité	
4.1.2.	Organisation <ul style="list-style-type: none"> - responsabilité et autorité - moyens - représentation de la direction 	
4.1.3.	Revue de la direction	
4.2.	Système qualité	<ul style="list-style-type: none"> • établir un manuel d'assurance qualité • établir des procédures écrites et mettre en œuvre le système qualité et ses procédures
4.2.1.	Généralités ; manuel d'assurance qualité (MAQ)	
4.2.2.	Procédures du système qualité	
4.2.3.	Planification de la qualité	
4.3.	Revue de contrat (exigences ayant fait l'objet d'un accord fournisseur/client)*	<ul style="list-style-type: none"> • identifier toutes les exigences • s'assurer de la capacité à y répondre • traiter les éventuelles non-conformités • enregistrer les preuves de cette revue
4.3.1.	Généralités	
4.3.2.	Revue de contrat	
4.3.3.	Avenant au contrat	
4.3.4.	Enregistrement	
4.5.	Maîtrise des documents et des données	<ul style="list-style-type: none"> • organiser l'émission, la vérification et

* le client est le destinataire d'un produit fourni par le fournisseur. Le client pourrait être, dans ce cas précis, le patient. En pratique, il est souvent préféré le terme de partenaire pour désigner les médecins, les infirmières...

4.5.1.	Généralités	l'approbation des documents
4.5.2.	Approbation et diffusion des documents et des données	<ul style="list-style-type: none"> organiser et gérer la diffusion
4.5.3.	Modifications des documents et des données	<ul style="list-style-type: none"> mettre en œuvre un système de mise à jour et d'intégration des modifications intégrant la diffusion des nouveaux documents
4.6.	Achats	<ul style="list-style-type: none"> évaluer les fournisseurs et les sous contractants
4.6.1.	Généralités	
4.6.2.	Evaluation des sous contractants	<ul style="list-style-type: none"> identifier et documenter les produits achetés
4.6.3.	Données d'achats	
4.6.4.	Vérification du produit acheté	<ul style="list-style-type: none"> vérifier la conformité des produits achetés
4.8.	Identification et traçabilité du produit	<ul style="list-style-type: none"> établir les procédures écrites d'identification et de traçabilité du produit à tous les stades
4.9.	Maîtrise des procédés	<ul style="list-style-type: none"> identifier, planifier et maîtriser la mise en œuvre des processus de production, d'installation et prestations associées ; de même pour les processus spéciaux (résultats de ces procédés non contrôlables a posteriori) spécifier la qualification des processus, de l'équipement et du personnel associés
4.10.	Contrôles et essais	<ul style="list-style-type: none"> rédiger les procédures de contrôles et essais afin de vérifier que les exigences spécifiées pour le produit sont respectées ; enregistrer ces contrôles et essais
4.10.1.	Généralités	
4.10.2.	Contrôles et essais à la réception	
4.10.3.	Contrôles et essais en cours de réalisation	
4.10.4.	Contrôles et essais finals	
4.10.5.	Enregistrements des contrôles et essais	<ul style="list-style-type: none"> contrôler à la réception, en cours de réalisation, en final conserver les enregistrements identifiant la personne habilitée pour le contrôle et la mise en circulation du produit
4.11.	Maîtrise des équipements de contrôle, de mesure et essai	<ul style="list-style-type: none"> établir les procédures écrites pour maîtriser, étalonner et maintenir en état les équipements de contrôle, de mesure et d'essai → fonction métrologique de l'entreprise
4.11.1.	Généralités	
4.11.2.	Procédure de maîtrise	

4.12.	Etat des contrôles et essais	<ul style="list-style-type: none"> • indiquer l'état des contrôles et essais d'un produit, sa conformité ou sa non-conformité
4.13. 4.13.1. 4.13.2.	Maîtrise du produit non conforme Généralités Examen et traitement du produit non conforme	<ul style="list-style-type: none"> • établir les procédures écrites visant à ce que tout produit non conforme soit identifié, mis à part et ne puisse être mis en œuvre par inadvertance • traiter la non-conformité : correction, acceptation avec dérogation, déclassement, rejet
4.14. 4.14.1. 4.14.2.	Généralités Actions correctives Actions préventives	<ul style="list-style-type: none"> • établir les procédures écrites pour mettre en œuvre des actions correctives et préventives • établir les modalités de suivi des non-conformités, de recherche de solutions visant à en prévenir l'apparition, de mise en œuvre de ces solutions, de modifications en conséquence des documents d'organisation
4.15. 4.15.1. à 4.15.6.	Manutention, stockage, conditionnement, préservation et livraison	<ul style="list-style-type: none"> • établir les procédures écrites concernant la manipulation, le stockage, le conditionnement, la préservation, la livraison des produits
4.16.	Maîtrise des enregistrements relatifs à la qualité	<ul style="list-style-type: none"> • établir les procédures écrites d'identification, de collecte, de classement, d'archivage, de mise à jour et de destruction des enregistrements relatifs à la qualité

4.17.	Audits qualité internes	<ul style="list-style-type: none"> • établir des procédures écrites de planification et de réalisation d'audits de qualité internes • conduire les audits par des personnes indépendantes de celles qui ont la responsabilité directe de l'activité auditée • enregistrer les résultats et les transmettre aux responsables de l'activité auditée ; actions correctives par ces derniers • vérifier et enregistrer la mise en œuvre et l'efficacité des actions correctives
4.18.	Formation	<ul style="list-style-type: none"> • établir les procédures écrites pour identifier les besoins en formation et pourvoir à la formation appropriée du personnel ; enregistrer les formations initiales et complémentaires
4.20. 4.20 .1. 4.20.2.	Techniques statistiques Identification des besoins Procédures	<ul style="list-style-type: none"> • identifier les besoins en techniques statistiques • établir les procédures pour la sélection et l'utilisation de ces techniques

Une unité de reconstitution d'anticancéreux, dans un hôpital de Nantes a réussi la certification conformément à la norme ISO 9002. Nous présentons en annexe VIII une application pratique de la norme ISO 9002, en rapportant un extrait de la fiche de révision-diffusion, correspondant à la liste de différentes procédures écrites dans le respect de cette norme, réalisée par cette unité. Le pharmacien responsable de cette unité retient comme principaux avantages de cette démarche : une rédaction très importante de toutes les étapes avec une traçabilité de toutes les opérations, un souci constant d'amélioration de la qualité par les plans d'amélioration de la qualité (PAQ), le traitement systématique des fiches d'amélioration de la qualité (FAQ) et les audits. Cette sécurisation des différentes étapes s'est également accompagnée d'une rationalisation des dépenses avec une économie de l'ordre de 200 KF/an qui a permis la création d'un poste de préparateur supplémentaire.

De même, d'autres pharmacies (les pharmacies de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon, du CHU de Grenoble...) ont mis en place un système de qualité pour la reconstitution des anticancéreux conformément à la norme ISO 9002 (54-55).

La norme ISO 9001 : 2000 (56) remplace les éditions ISO 9001, 9002 et 9003 : 1994, tout en gardant la possibilité d'exclure certaines exigences lorsqu'elles ne sont pas appropriées (en fonction de la nature de l'organisme et du produit). Les principaux changements apportés dans un souci de perpétuelle amélioration de la qualité portent sur 4 points majeurs :

- **une orientation client avec de nouvelles dispositions** telles que l'identification initiale des attentes, les besoins et exigences du client, un système de mesure de la satisfaction du client...
- **l'approche processus** : l'accent doit être mis sur l'efficacité des processus plutôt que sur la conformité aux procédures
- mise en place d'un **système d'amélioration continue**
- rôle essentiel de la **composante ressources humaines** (57)

La correspondance entre les 2 versions est rapportée dans l'annexe IX.

3. Référentiels « professionnels »

Nous présentons sous forme de tableaux deux référentiels professionnels : le référentiel de Pharmacie Clinique édité en 1997, sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et le référentiel émis par le Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre rédigé conjointement par des pharmaciens inspecteurs et des pharmaciens hospitaliers.

3.1. Référentiel de Pharmacie Clinique (58)

Ce référentiel rédigé par un ensemble de pharmaciens hospitaliers a pour but d'évaluer, d'améliorer leurs pratiques professionnelles et de créer les bases des standards d'accréditation de la profession. Ce référentiel est associé à un manuel d'auto-évaluation de pharmacie hospitalière, rédigé également par la SFPC (59). Le chapitre préparations, correspondant à notre sujet est ici présenté.

1.	Introduction	
2.	Objectifs	<ul style="list-style-type: none"> • garantir un niveau de qualité suffisant pour le patient et le manipulateur • sécurité maximale pour le patient
3.	Champ d'application	<ul style="list-style-type: none"> • préparations magistrales et/ou hospitalières et/ou destinées à l'expérimentation clinique
4.	Système documentaire	<ul style="list-style-type: none"> • rédaction du manuel d'assurance qualité

		<ul style="list-style-type: none"> • rédaction des procédures • enregistrements relatifs à la qualité • organisation de la diffusion, de la vérification, de l'approbation et de la mise à jour
5.	Méthodologie	
5.1.	Ordinogramme	
5.2.	Processus	
5.2.1.	Modalités de réception d'une prescription médicale	<ul style="list-style-type: none"> • réception à la pharmacie de la prescription nominative pour une préparation magistrale ; régularisation possible a posteriori pour une préparation hospitalière
5.2.2.	Analyse de la faisabilité d'une préparation	<ul style="list-style-type: none"> • analyse pharmaceutique : réglementaire, bibliographique, éthique scientifique, technique
5.2.3.	Analyse pharmaceutique d'une prescription médicale comportant une prescription	
5.2.4.	Rédaction d'une fiche de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • formule, protocole existant → fiche de fabrication avec traçabilité intégrale de la préparation, maintien de la qualité aux points critiques • utilisation de logiciel informatique validé possible (circulaire du 14/01/94) • voir art L 595-7 = L 5126-6 CSP : contrat écrit • désignation du Pharmacien responsable de la fabrication • désignation du Responsable de l'Assurance Qualité indépendant du personnel de fabrication • entrée réglementée des locaux • surveillance médicale particulière pour le personnel manipulant anticancéreux • tenue vestimentaire adaptée • voir BPF 95 (locaux dédiés aux anticancéreux, conception générale des locaux, fabrication par répartition aseptique, environnement contrôlé, zones autour des points critiques, contrôles de l'environnement et des locaux)
5.2.5.	Sous-traitance d'une préparation	
5.2.6.	Modalités de fabrication d'une préparation	
5.2.6.1.	Généralités	
5.2.6.2.	Personnel-hygiène	
5.2.6.3.	Locaux-Matériels	
5.2.6.4.	Techniques	<ul style="list-style-type: none"> • procédures nettoyage-décontamination
5.2.6.4.1.	Réception des matières premières	<ul style="list-style-type: none"> • transfert clos

5.2.6.4.2.	Mise en œuvre de la fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • conditionnement stérile, conforme à la réglementation en vigueur • étiquetage primaire et secondaire : voir art R 5200 csp et R 5123 expérimentation clinique • inscription à l'ordonnancier obligatoire voir R 5198 csp ; édition périodique si archivage informatique • contrôle par une personne différente de celle qui a fabriqué ; procédures adaptées et évolutives • libération par le pharmacien responsable au vu des ERQ et contrôles de qualité • établissement de FAQ → actions correctives • gestion des non-conformités • transport dans des conteneurs clos* • traçabilité totale des constituants y compris pour les dispositifs médicaux stériles • archivage des prescriptions de substances vénéneuses ; fiches de fabrication ; ordonnancier selon les durées réglementaires • audit interne et externe ; évaluation
5.2.6.4.3.	Conditionnement	
5.2.6.4.4.	Etiquetage	
5.2.7.	Inscription à l'ordonnancier	
5.2.8.	Enregistrements relatifs à la qualité (ERQ) et aux contrôles	
5.2.8.1.	Enregistrements relatifs à la qualité	
5.2.8.2.	Contrôles de qualité	
5.2.8.2.1.	Locaux et appareillage	
5.2.8.2.2.	Personnel	
5.2.8.2.3.	Documents	
5.2.8.2.4.	Circuit du contrôle	
5.2.9.	Conformité et libération d'une préparation	
5.2.10.	Gestion des anomalies	
5.2.11.	Gestion des déchets liés à la production	
5.2.13.	Modalités de dispensation, conseils d'administration et précautions d'emploi	
5.2.14.	Transport d'une préparation	
5.2.15.	Pharmacovigilance et matériovigilance d'une préparation**	
5.2.16.	Archivage	
5.2.17.	Audits de processus de fabrication et évaluation	

* Il est ici cité l'arrêté du 09/08/91, aujourd'hui remplacé par l'arrêté du 31/03/99

** selon les art R 5144-19 (signalement pharmacovigilance) et R 665-60 (signalement matériovigilance)

Ce référentiel a pour spécificité de décrire l'ensemble des différents actes pharmaceutiques nécessaires à l'élaboration et à la réalisation d'une préparation (analyse de prescription, établissement d'une fiche de fabrication, contrôles, étiquetage...). La traçabilité à toutes les étapes est un point fondamental à respecter. Les obligations réglementaires inhérentes à cette activité hospitalière sont également rapportées. Certains paragraphes (locaux, matériels...) font directement référence aux BPF. A titre d'exemple, la pharmacie de l'hôpital Saint Antoine à Paris a élaboré une démarche de qualité en appliquant ce référentiel (60).

3.2. Référentiel émis par le Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre (61)

Le but de ce référentiel est d'énoncer et de rappeler des règles d'organisation pour assurer la sécurité sanitaire. La partie « Préparations de chimiothérapies » a été volontairement développée par les auteurs en raison des enjeux techniques et financiers.

1.	Gestion du risque	<ul style="list-style-type: none"> • face aux différents risques liés à la manipulation des anticancéreux, il est préférable de : <ul style="list-style-type: none"> - séparer l'activité de préparation de celle de l'administration - centraliser les préparations en un lieu unique - programmer les prescriptions à l'avance • 3 niveaux de risques : critique, majeur, mineur • calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC)
1.1.	Définitions des risques	
1.1.1.	Risque d'erreurs	
1.1.2.	Risque de contamination croisée	
1.1.3.	Risque de biocontamination	
1.1.4.	Risque de contact cytotoxique	
1.2.	Principes d'organisation	
1.3.	Evaluation de risques	
1.3.1.	Principes généraux de la méthode	
1.3.2.	Evaluation du niveau de risque de contact cytotoxique	
1.3.3.	Grille d'évaluation des besoins	
2.	Personnel	<ul style="list-style-type: none"> • qualification, formation d'adaptation à l'emploi, formation continue +++ • fonction de l'ICC et du type de poste de travail → voir BPF 98
2.1.	Formation	
2.2.	Tenues	
3.	Installations	<ul style="list-style-type: none"> • voir BPF chapitre 3, 5, LD fabrication des médicaments stériles ; normes NF EN ISO 14644-4, NF EN ISO 14644-1, NF EN ISO 14644-2
3.1.	Schémas d'implantation par niveau de risque	
	Recommandations types pour le niveau 1	
3.1.1.	Recommandations types pour le niveau 2-3	
3.1.2.	Critères de choix entre enceintes à confinement et hottes à flux d'air laminaire	
3.1.3.		
3.2.	Centralisation des préparations	

3.3.	Signalisation commune pour toute installation	
4.	Système documentaire	
4.1.	Procédures écrites de travail	<ul style="list-style-type: none"> • rédaction, validation, diffusion des procédures concernant l'organisation du travail, les mesures de protection et sécurité, les contrôles des prescriptions, les techniques de travail, les procédures de maintenance, la formation initiale et continue du personnel
4.2.	Gestion des prescriptions	
4.2.1.	Thésaurus des protocoles	<ul style="list-style-type: none"> • thésaurus des protocoles (<i>voir annexe I</i>) manuscrits ou informatisés rédigés par le médecin responsable, réactualisés, gestion confiée au pharmacien responsable de l'unité de reconstitution
4.2.2.	Prescriptions et ordonnances nominatives	<ul style="list-style-type: none"> • ordonnance nominative protocole et hors protocole obligatoire
4.3.	Fiches de fabrication	
4.3.1.	Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> • établissement de fiche de fabrication pour une analyse pharmaceutique et le suivi par lots de tous les produits utilisés
4.3.2.	Éléments constitutifs	
4.4.	Autres documents	
4.4.1.	Planning de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • ordonnancier manuscrit ou informatisé avec mentions réglementaires
4.4.2.	Ordonnancier	
4.4.3.	Étiquettes	<ul style="list-style-type: none"> • étiquetage primaire et secondaire avec mentions réglementaires
5.	Validation des méthodes	
5.1.	Qualification d'installation	<ul style="list-style-type: none"> • conduite du programme en prenant en compte le guide BPF
5.2.	Qualification opérationnelle	
5.3.	Validation du procédé	
6.	Gestion des préparations	
6.1.	Circuit	<ul style="list-style-type: none"> • réception à l'avance des ordonnances nominatives et analyse pharmaceutique
6.1.1.	Collecte des prescriptions	
6.1.2.	Contrôle de la conformité	
6.1.3.	Transmission de l'ordonnance validée à l'unité de reconstitution	<ul style="list-style-type: none"> • fabrication ne débute qu'après validation médicale de la prescription (contrôle biologique)
6.1.4.	Création des dossiers	<ul style="list-style-type: none"> • création d'un dossier patient (prescription initiale et fiches de fabrication)
6.1.5.	Transmission des préparations aux services	<ul style="list-style-type: none"> • transport dans conteneurs clos
6.2.	Arrêt ou modification de traitement	<ul style="list-style-type: none"> • fiche de fabrication avec traçabilité

6.3.	Préparations proprement dites	intégrale de la préparation, maintien de la qualité aux points critiques : double contrôle des opérations, des calculs...
6.4.	Contrôle de qualité des préparations	
6.4.1.	Double contrôle des opérations faites	
6.4.2.	Double contrôle des calculs	
6.4.3.	Contrôle analytique	
6.4.4.	Contrôle de stérilité	
7.	Sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • rédaction de procédures écrites, actualisées, connues par le personnel concernant les mesures de sécurité pour le personnel manipulant les médicaments anticancéreux, pour le malade et pour l'environnement (élimination des déchets - incinération à une température ≥ 1200 °C)
7.1.	Signalisation (<i>arrêté du 04/11/93</i>)	
7.2	Procédures de sécurité du personnel	
7.2.1.	Conduite à tenir en cas de projection cutanée	
7.2.2.	Conduite à tenir en cas de projection oculaire	
7.2.3.	Conduite à tenir en cas de contact avec les gants	
7.2.4.	Conduite à tenir en cas de piqûre	
7.2.5.	Suivi médical du personnel manipulant les anticancéreux	
7.3.	Procédures de sécurité du malade	
7.3.1	Conduite en cas d'extravasation	
7.3.2.	Liste des antidotes	
7.4.	Procédures de sécurité de l'environnement	
7.4.1.	Elimination des déchets	
7.4.2.	Destruction des produits périmés	
7.4.3.	Inactivation des anticancéreux injectables sur les surfaces inertes en cas d'incident	
7.4.4.	Conduite à tenir en cas de bris de flacons	
7.4.5.	Conduite à tenir en cas de réception de cartons contenant des flacons endommagés	
7.4.6.	Durée pendant laquelle la protection du personnel et du malade est nécessaire vis-à-vis des excréta	

Ce référentiel technique a pour spécificité de définir les différents risques inhérents à la reconstitution des anticancéreux et de proposer un programme d'organisation afin de les gérer. De plus, il établit très précisément le descriptif de l'ensemble des documents pharmaceutiques à mettre en place et leurs fondements réglementaires. Comme tout référentiel technique, il décrit avec beaucoup de précision le circuit de la préparation. Les mesures de sécurité pour le patient, le personnel et l'environnement sont également

précisées. Les paragraphes « installations » et « validation des procédés » font directement référence aux BPF.

4. Comparaison et discussion des points forts des référentiels présentés

Nous comparons maintenant les référentiels : BPF, ISO 9002, référentiels professionnels. Leur objectif immédiat est dans tous les cas la qualité. Néanmoins, cet objectif est décliné sous différentes facettes : mise en place de structures, d'outils ou orientation plus spécifique vers l'acte pharmaceutique. Ils se révèlent complémentaires. Il convient de considérer que, dans l'attente de la publication de la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital - qui devrait prendre en compte à la fois les préparations magistrales et hospitalières - en application du principe de précaution, il est souhaitable de s'appuyer sur les BPF comme référentiel. Celui-ci concerne la qualité du produit dans sa dimension de santé uniquement. L'application des normes ISO et des référentiels professionnels est l'expression d'une démarche de qualité en vue, le plus souvent, de la certification et/ou de l'accréditation et peut apporter des indications complémentaires. Les normes ISO 9002 semblent très intéressantes pour assurer et s'assurer de la répétabilité de la qualité des opérations ; elles apportent une exigence de qualité documentaire, de traçabilité, une amélioration constante de la qualité, un traitement systématique des non-conformités, un engagement de la direction (point qui peut revêtir une certaine importance au sein d'un établissement de santé), une formation poussée du personnel... Les référentiels professionnels sont techniques. Ils présentent un niveau adapté, par certains aspects, à la réalité hospitalière et économique (gestion du risque, des préparations, de la sécurité...) tout en garantissant une sécurité élevée. Les paragraphes « locaux, installations et validation » font directement référence aux BPF.

Nous dégageons dans le tableau suivant **les différents points forts** de chaque référentiel qui en constituent sa richesse et sa spécificité.

BPF	ISO 9002	Référentiel SFPC	Référentiel Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre
<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité du produit - Attribution des postes clés - Conception des locaux - Mesures, paramètres pour protection produit - Personnel - Dossiers de lot traçabilité +++ - Libération des lots - Validation méthodes - Hygiène 	<ul style="list-style-type: none"> - Relation client/fournisseur - Engagement de la direction - Aspect documentaire : ++ ; MAQ - Maîtrise et capacité technique des procédés - Métrologie + - Personnel/formation - Traçabilité - Actions correctives+ - Plans d'audits et suivi - Utilisation des méthodes statistiques - Coût de la qualité pris en compte 	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité maximale patient ; niveau suffisant de qualité pour patient, manipulateur - Aspect documentaire : MAQ, documents pharmaceutiques et réglementaires définis - Personnel - Procédé : actes pharmaceutiques à toutes les étapes et obligations réglementaires →analyse ; traçabilité - Hygiène 	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité patient, manipulateur, environnement - définition des risques → principes d'organisation - Aspect documentaire MAQ ; documents pharmaceutiques et réglementaires définis ; procédures de sécurité - Personnel - Procédé : circuit de la préparation → traçabilité - Libération des lots - Validation méthodes

Ce parcours met en évidence les différentes orientations d'une démarche de qualité, tout en soulignant un noyau commun.

IV - Points forts de la démarche d'inspection appliquée à la reconstitution des anticancéreux à l'hôpital

L'inspection appliquée à la reconstitution des anticancéreux peut s'inscrire dans le cadre général de demande de création de PUI, de transfert de PUI ou d'extension de locaux de la PUI. Cette inspection repose essentiellement sur l'examen des plans versés à l'appui de la demande de création, transfert, extension des locaux de la PUI, voire sur la visite des locaux si l'état des travaux est suffisamment avancé, et des informations recueillies auprès des personnes concernées (chef de service de la pharmacie, ingénieur chargé des travaux et services techniques, directeur de l'établissement de santé) rencontrées par le PHISP lors de l'enquête sur place. La conception des locaux, la nature des équipements, le traitement d'air (schéma aéraulique, caractéristiques particulières et microbiologiques de l'environnement, renouvellement d'air...) sont des points clefs à connaître. De plus, il est nécessaire de faire préciser le programme de réception de ces locaux (qualification d'installation des locaux et des équipements) et de validation des conditions opératoires de cette nouvelle unité.

L'inspection peut s'effectuer dans le cadre du fonctionnement de la PUI. La préparation des anticancéreux est le plus souvent une préparation magistrale (voir supra), activité de base d'une PUI. Plus rarement, l'inspection s'effectue dans le cadre d'une demande d'autorisation facultative selon les termes du décret n° 2000-1316 du 26/12/00 pour préparations hospitalières ou préparations pour essais cliniques.

De manière plus générale, le pharmacien inspecteur de santé publique a pour mission de contrôler la détention et la manipulation des anticancéreux à l'hôpital.

Nous proposons une démarche d'inspection appliquée à la reconstitution des anticancéreux, dans le cadre du fonctionnement de la PUI, s'articulant autour de plusieurs pôles essentiels. Ces points forts ont été conçus et synthétisés à partir des textes réglementaires, de certains paragraphes de référentiels précédemment exposés, de grilles d'inspection de différentes IRP (PACA, Ile-de-France, Midi-Pyrénées...) et des entretiens.

1. Organisation générale

Lors de l'inspection, l'organisation générale de cancérologie au sein de l'établissement doit être précisée en terme de nombre de lits de cancérologie au sein des différents services impliqués. Le type d'organisation de la préparation des anticancéreux doit être parfaitement décrit : préparation décentralisée dans différents services de soins sous contrôle pharmaceutique, préparation centralisée dans un service sous contrôle pharmaceutique ou préparation centralisée à la pharmacie. L'indice de contact cytotoxique

doit être calculé afin de faire l'état des lieux sur le suivi des recommandations en fonction du niveau d'exposition.

2. Personnel

2.1. Composition, qualification

Il est important de lister le personnel, sa fonction, sa qualification. L'organigramme (hiérarchique et fonctionnel) et les fiches descriptives de fonctions doivent être demandées. (*BPPH paragraphe 2.3.*). De plus, les femmes enceintes ou allaitantes ou les personnes présentant une intolérance connue aux produits anticancéreux doivent être écartées (*décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001, article R 231-56-12.*).

2.2. Formation

La formation du personnel est une étape primordiale pour le bon fonctionnement des activités de la PUI (*BPPH paragraphe 2.6.*) et en particulier pour la fabrication des anticancéreux. La formation doit être à la fois théorique et pratique (fabrication dans les aspects pharmaceutiques et techniques, contrôles, maintenance, gestion des stocks...). Il est nécessaire de demander les dates, les durées de formation, le contenu des programmes et les validations des formations. Il est utile de faire préciser les formations destinées au personnel non permanent (remplaçants...) ainsi qu'au personnel de nettoyage et d'entretien.

2.3. Tenue vestimentaire - hygiène - protection du personnel

La tenue du personnel doit être adaptée en tenant compte du niveau d'exposition. Le niveau minimal d'exposition requiert blouses à manches longues et à poignets serrés, charlotte, lunettes de protection enveloppante, surchaussures, gants, masque (*circulaire n° 678 du 03/03/87*). Les montre-bracelets, bijoux, maquillage sont exclus. Une procédure écrite concernant l'habillement doit être affichée.

Le lavage des mains doit être observé avant la préparation des anticancéreux. Une procédure adaptée, citant les produits à utiliser est nécessaire.

Une surveillance médicale du personnel, avec plus particulièrement une surveillance hématologique doit être réalisée ; le personnel doit être sensibilisé (*BPPH paragraphe 2.5.*).

3. Locaux

La disposition et l'agencement des locaux doivent être décrits dans le rapport d'inspection (les plans pouvant être joints en annexe) en insistant si la reconstitution des anticancéreux est réalisée dans un local de préparations réservé à cette activité (recommandations minimales pour un niveau d'exposition I), dans une salle propre ou

blanche en effectuant les préparations sous hotte à flux laminaire ou avec un isolateur (niveau d'exposition II et III).

3.1. Travail dans un local de préparation, correspondant à un niveau d'exposition I

Le pharmacien inspecteur vérifie que :

- le local est réservé à cet usage, isolé, à l'abri des courants d'air et des turbulences
- l'accès pendant au moins le temps de manipulation est réglementé et une signalisation de sécurité en limite l'accès (*directive 92-58 CEE et arrêté du 04/11/93*)
- le local est aménagé avec des rangements adaptés et incluant un réfrigérateur
- tout le matériel et produit nécessaire à la préparation et à la sécurité du personnel est correctement rangé
- le local est facile d'entretien et de désinfection
- une surveillance microbiologique est réalisée ; noter sa fréquence, les seuils d'alerte et sa traçabilité

3.2. Travail en salle propre (BPF, LD Fabrication des médicaments stériles)

Le pharmacien inspecteur vérifie que :

- ce local est dédié à la seule reconstitution des anticancéreux
- la conception générale des locaux (sas personnel, sas matériel, salle propre) est correcte
- le sas présente un seuil décontaminant avec un banc délimitant la zone propre de la zone sale ; des dispositifs mécaniques ou lumineux pour ouverture des portes sont installés
- la salle propre correspond à la conception générale d'une ZAC : locaux, traitement de l'air (plan, descriptif, caractéristiques), schéma aéraulique, pressions (différence de pressions), température, humidité...
- la maintenance microbiologique est réalisée. Il note sa fréquence, les lieux de prélèvements, le nombre de prélèvements, les seuils d'alerte et sa traçabilité et évalue ainsi la pertinence de ces contrôles.
- la surveillance de la pression est réalisée. Il note la fréquence des enregistrements.
- la surveillance de la température et de l'humidité relative sont réalisées. Il se renseigne sur la fréquence de ces suivis.
- les différentes qualifications : (*voir annexe IV*)

Le pharmacien inspecteur doit demander et examiner avec soin les dossiers des différents prestataires de service : qualification d'installation de la salle, qualification opérationnelle de la salle, maintenance. Il peut être nécessaire d'inciter l'établissement à établir un contrat de maintenance s'il n'existe pas. Il faut vérifier la régularité de la maintenance (en particulier les changements des filtres HEPA et le nettoyage des pré-filtres), la traçabilité de la maintenance et des rapports d'intervention.

En outre, le pharmacien inspecteur doit s'enquérir s'il existe une procédure en cas de dysfonctionnement.

4. Equipements

4.1. Hotte à flux laminaire (*BPF, LD Fabrication des médicaments stériles*)

Le pharmacien inspecteur vérifie que :

- la hotte à flux laminaire de classe A se trouve dans un local de classe B
- les anticancéreux sont préparés dans une hotte à flux laminaire vertical classe II A (au minimum, la classe IIB étant recommandée) (description détaillée de la hotte), réservée à ce seul usage
- la hotte présente une vitre de protection, ses dimensions sont adaptées à la charge de travail
- un réfrigérateur et des rangements adaptés sont présents dans le local
- la surveillance microbiologique est réalisée (voir supra)
- la surveillance des pressions est réalisée (voir supra)
- les différentes qualifications : (*voir annexe V*) et la maintenance (nature et périodicité) sont réalisées. En outre, le pharmacien inspecteur doit s'enquérir s'il existe une procédure en cas de dysfonctionnement.

4.2. Isolateur (*BPF, LD Fabrication des médicaments stériles*)

Le pharmacien inspecteur vérifie que :

- l'isolateur (description détaillée : isolateur de travail, isolateur de stockage, stérilisateur, système de transfert, isolateur en surpression ou en dépression, isolateur souple ou rigide, matériaux) est placé dans un local de classe D
- l'isolateur est réservé à ce seul usage
- un réfrigérateur et des rangements adaptés sont présents dans le local
- la surveillance microbiologique est réalisée (voir supra)
- la surveillance des pressions est réalisée (voir supra)
- les différentes qualifications : (*voir annexe VI*) et la maintenance (nature et périodicité) sont réalisées. En outre, le pharmacien inspecteur doit s'enquérir s'il existe une procédure en cas de dysfonctionnement.

5. Circuit de la préparation

5.1. Prescription

Les prescriptions manuelles ou informatisées doivent comporter les mentions réglementaires prévues par l'*arrêté du 31/03/99* (nom, qualification, adresse, n° de téléphone et signature du prescripteur, date de la prescription, nom, prénom, âge, sexe, taille, poids, surface

corporelle du patient, protocole en détaillant les noms des médicaments, posologie, mode d'administration, temps d'administration, heure d'administration).

En outre, le pharmacien inspecteur doit vérifier la validation des systèmes informatiques (*circulaire DGS/DH n° 2 du 14/01/94*).

5.2. Analyse pharmaceutique

Le pharmacien inspecteur doit s'assurer que le pharmacien responsable de l'activité (ou un pharmacien délégué) procède à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance (*arrêté du 31/03/99 et R 5015-48 csp*). En particulier, ce dernier vérifie la conformité au thésaurus des protocoles de l'établissement (ou prescription hors protocole clairement désignée), la conformité de la dose (calculée en fonction de la surface corporelle du patient), le calcul de la dose cumulée, la compatibilité du produit final avec le solvant de perfusion et avec les matériaux, et valide effectivement l'ordonnance.

5.3. fabrication

◆ fiche de fabrication (*BPF, chapitre documentation, principe*)

Le pharmacien inspecteur doit s'assurer de l'existence de fiches de fabrication manuscrites ou informatisées permettant une traçabilité intégrale de la préparation (identification du prescripteur; du patient (nom et prénom, date de naissance); de la (les) spécialité(s) anticancéreuse(s) (nom, dosage, numéro de lot, date de péremption) ; les modalités de reconstitution (solvant, volume, numéro de lot du solvant) ; le conditionnement final : nature (poche, seringue... avec le n° de lot), volume ; la dose prescrite et sa conversion en volume ; le nombre de flacons à utiliser et le nombre de flacons réellement utilisés. La fiche de fabrication doit comporter la date de fabrication et la date limite d'utilisation, la signature du manipulateur, la signature de la personne qui effectue les contrôles, la signature de la personne qui valide.

◆ fabrication proprement dite (*BPF chapitre production, principe*)

Lors de la fabrication, le pharmacien inspecteur vérifie qu'aucun risque de contamination croisée n'existe : le pharmacien responsable de la reconstitution a mis en place un système de « vide de chaîne ». Les procédures opératoires doivent être suivies.

◆ étiquetage et enregistrement à l'ordonnancier

Le pharmacien inspecteur contrôle que l'étiquetage des préparations est conforme à l'article R 5200 csp et R 5123 en cas de reconstitution pour essais cliniques.

Conformément à l'article R 5198 csp, chaque préparation est inscrite sur l'ordonnancier avec les mentions usuelles (date, n° d'ordre, nom et prénom du patient, nom du

prescripteur, produit et dose). Cette traçabilité garantit que « le bon produit est fabriqué et dispensé au bon patient ».

◆ **contrôles de fabrication**

Le pharmacien inspecteur a pour mission de s'assurer de la mise en place des différents contrôles effectués pendant la fabrication. Ils doivent être réalisés par une personne habilitée qui vérifie les points critiques (calculs de dose effectués, concordance entre les produits utilisés et les produits prescrits, concordance entre les volumes prélevés et les volumes inscrits sur la fiche de fabrication, concordance du nombre de flacons utilisés avec la dose prescrite, limpidité de la solution, étiquetage...).

◆ **archivage des documents**

Les prescriptions doivent être conservées 3 ans (*arrêté du 31/03/99*), l'ordonnancier doit l'être pendant 10 ans à compter de la dernière opération mentionnée (*R 5092 csp*). Le pharmacien inspecteur peut recommander de conserver les fiches de fabrication 3 ans afin de conserver une cohérence de la traçabilité des opérations.

◆ **transmission des préparations aux services**

Le pharmacien inspecteur vérifie que les préparations sont acheminées dans des *conteneurs clos, de préférence fermés à clef ou disposant d'un système de fermeture assurant la sécurité (arrêté du 31/03/99)*. Il paraît fondamental d'évaluer le « chemin » de la préparation en se rendant dans les services de soins afin de s'assurer de la conservation adéquate des préparations, une fois livrées par la pharmacie. La visite dans les services permet de questionner les infirmières sur « la gestion éventuelle des retours », de s'assurer de l'enregistrement des produits, de la dose administrée et de l'heure d'administration sur un document conservé dans le dossier médical (*arrêté du 31/03/99*).

6. Collecte des déchets

Le pharmacien inspecteur s'assure que, conformément à la *circulaire n° 678 du 03/03/87*, l'établissement a mis en oeuvre un circuit spécifique des déchets et matériels contaminés (destruction à une température $\geq 1200^{\circ}\text{C}$).

7. Nettoyage et entretien

Une procédure concernant l'entretien des locaux doit être rédigée en accord avec les recommandations du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). De même, les procédures concernant l'entretien du/des matériels doivent être disponibles.

8. Sécurité

Les procédures concernant les interventions en cas d'accident, lors de la manipulation des anticancéreux doivent être affichées (*BPPH Paragraphe 3.2.*). Elles doivent préciser les gestes à faire, les noms des produits à utiliser ; les produits doivent être disponibles sur place.

9. Assurance qualité

Conformément au chapitre général relatif à la *gestion de la qualité des BPPH*, une démarche de qualité doit être mise en place. Elle peut se décliner selon plusieurs modalités (voir partie III). Le pharmacien inspecteur vérifie l'existence d'un système documentaire : manuel d'assurance qualité, procédures écrites, actualisées, validées par la personne habilitée, modes opératoires... Les procédures doivent concerner les différents domaines décrits ci-dessus sans oublier la gestion des rappels, des non-conformités, les actions préventives en cas de réclamations...

Le pharmacien inspecteur doit à la fin de la visite réaliser une première restitution au directeur de l'établissement et au pharmacien gérant de la PUI. Si des écarts mineurs ont été mis en évidence, le rapport avec rappel à la réglementation est adressé aux administrés. En cas de dysfonctionnement(s) majeur(s), une lettre de mise en demeure peut alors leur être adressée avec le rapport.

Par le contrôle de la détention et de la manipulation des anticancéreux à l'hôpital, le pharmacien inspecteur a pour mission de veiller à la sécurité des personnes et du personnel.

CONCLUSION

Les risques liés à la manipulation des anticancéreux à l'hôpital ont conduit à la mise en place de textes réglementaires. Il convient de considérer que, dans l'attente de la publication de la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital - qui devrait prendre en compte à la fois les préparations magistrales et hospitalières - en application du principe de précaution, il est souhaitable de s'appuyer sur les BPF comme référentiel de qualité. Néanmoins, les référentiels professionnels présentent certains aspects plus adaptés à la réalité hospitalière, tout en garantissant un niveau de sécurité élevé. Les normes ISO apportent une exigence de qualité documentaire, de traçabilité et une amélioration constante de la qualité... La démarche d'inspection proposée s'inspirant des exigences réglementaires, de paragraphes des différents référentiels étudiés peut permettre, en attendant la publication de la ligne directrice, de veiller à la mise en place et au maintien de la sécurité sanitaire dans ce domaine.

Les développements des structures de soins alternatives telles que l'Hospitalisation à Domicile et des traitements chimiothérapeutiques anticancéreux dans ce cadre nécessiteraient de préciser l'application des futurs textes à ces services hospitaliers particuliers.

BIBLIOGRAPHIE

PUBLICATIONS ET OUVRAGES :

- (1) SESSINK PJ et al. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians : is skin absorption an important exposure route ? *Arch Environ Health* 1994, 49 (3) : 165-9.
- (2) CONNOR TH, ANDERSON RW, SESSINK PJ. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm* 1999, 56(14) : 1427-32.
- (3) HARRISON BR. Exposure to hazardous drugs : Time to reevaluate your program ? *Am J Health Syst Pharm* 1999, 56(14) : 1403.
- (4) DELPORTE JP et al. Recherche de traces de 5-fluoro-uracile sur les flacons à usage parentéral commercialisés par diverses sociétés sur le marché belge. In Quatrième Journées du GERPAC, Lourdes 26-28 Sept 2001.
- (5) CAZIN JL, FAURE P, HENNEQUIN C et al. Protection du manipulateur. *Revue du CNIHM*, 2001, XXII, 1-2 : 17-43.
- (6) AFON D , ROUSSELIN X, MERLIN AJ. Protection industrielle des médicaments cytostatiques. Risques professionnels et prévention. *INRS*, 1989, 39TC 30 : 225-232
- (7) ARNAUD Ph. Pourquoi la bulle ? In Reconstitution des Anticancéreux en isolateur. Congrès Club des Bulleurs, 1996-Paris.
- (8) LADIK CF, STOER G, MAURER M. Precautionary measures in the preparation of antineoplastic. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37(9) : 1184-6.
- (9) REYNOLDS RD, IGNOFFO R, TORTI LJ et al. Advance reactions to AMSA in medical personnel. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 : 1885.
- (10) SOTANIEMI EA, SULINEN S, ARRANTO AJ et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand* 1983, 214(3) : 181-9.
- (11) Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, suppl.4- Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, 1982, 292p.
- (12) FALCK K, GRÖHN P , SORSA M et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; I : 1250-1.
- (13) BENHAMOU S, CALLAIS F, SANCHO-GARNIER H et al. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. *Eur J Cancer Oncol* 1986; 22(12) : 1489-93.

- (14) STUCKER I, HIRSCH A, DOLOY T et al. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 57(3) : 195-205.
- (15) STAIANO N, GALLELLI JF, ADAMSON RH et al. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *Lancet* 1981; 1(8220 Pt 1) : 615-6.
- (16) ANDERSON RW, PUCKETT WH, DANA WJ et al. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39 : 1881-7.
- (17) MARZIN D. Chimiothérapies anticancéreuses : risques pour les manipulateurs. In Troisièmes Journées du GERPAC, Toulouse 28-29 Sept 2000.
- (18) ENSSLIN AS, STOLL Y, PETHRAN A et al. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994; 51(4) : 229-33.
- (19) SESSINK PJM, WITTENHORST BCJ, ANZION RBM et al. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents : reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health* 1997; 52(3) : 240-4.
- (20) SORSA M and ANDERSON D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutation Research* 1996; 355 : 253-261.
- (21) SESSINK PJM and BOS RP. Drugs hazardous to health care workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Safety* 1999; 20 (4) : 347-359.
- (22) NORPA H, SORSA M, VAINIO H et al. Increased sister chromatid exchanges frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6 : 299-301.
- (23) NIKULA E, KIVINIITY K, LEISTI J et al. Chromosomes aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10 : 71-4.
- (24) WAKSVIK H, KLEPP O, BROGGER A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep* 1981; 65(7-8) : 607-10.
- (25) PILGER A, KÖHLER I, STETTNER H et al. Long term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73 : 442-8.
- (26) SHORTRIDGE L, Le MASTERS G VALANIS B et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic agents. *Cancer Nurs* 1995 ; 18 : 439-44.
- (27) SELEVAN SG, LINDBOHM ML, HORNING RW et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985; 313(19) : 1173-8.

- (28) STUCKER I, CAILLARD JF, COLLIN R et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16(2) : 102-7.
- (29) VALANIS B, VOLLMER WM, STEELE P. Occupational exposure to antineoplastic agents : self reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; 41(8) : 632-8.
- (30) CORNU JC. Les postes de sécurité microbiologique : description, évaluation des performances, exploitation. *INRS*, 1997 : 166, 69-89.
- (31) ROUSSELIN X. Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. Recommandations pour la prévention des risques professionnels. *INRS*, 1989, 45TC36 : 17-25.
- (32) GROUPE DE REFLEXION. Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytostatiques. *INRS*, 1997, 71 : 219-222.
- (33) KINOO J et DAUPHIN A. La sécurité : risques de manipulation et niveaux d'exposition. In Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration - Optimisation. Ed Médicales Internationales, 1995 ; pp 1125-36.
- (34) LIMAT S. Risque iatrogène lié à la préparation des médicaments cytotoxiques en unité centralisée. In Troisièmes Journées du GERPAC, Toulouse 28-29 Sept 2000.
- (35) AUGRY F, RAVAUD R, LOPEZ I et al. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5000 ordonnances. *J Pharm Clin* 1998; 17(1) : 20-4.
- (36) FLYNN E, PEARSON R, BARKER K. Observational study of accuracy in compounding IV admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54 : 904-12.
- (37) 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.
- (38) QUACH V, HERNANDO V, COMBEAU D et al. Control evaluation of cytotoxic infusion preparations in isolator. *Proc Eur Assoc Hosp Pharm* 2000 : 24 (abstract 55)
- (39) BORDET F, CRAUSTE-MANCIET S, BROSSARD D. Analyse des préparations non conformes d'une unité de préparation de cytostatiques. *Proc Hopipharm* 2000 : 61 (abstract 69)
- (40) DAUPHIN A. Arguments en faveur d'une centralisation de la reconstitution. In Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration - Optimisation. Ed Médicales Internationales, 1995 ; pp 1107-8.
- (41) PELUS E et al. Préparation centralisée de chimiothérapies anticancéreuses : évaluation des pertes liées aux préparations non administrées. *Le Pharmacien Hospitalier* 1998,33 (104) : 25-30.

- (42) Norme NF EN ISO 14644-1. *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : classification de la propreté de l'air*, Juillet 1999. AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La Défense cedex.
- (43) Norme NF EN ISO 14644-2. *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1*, Novembre 2000. AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La Défense cedex.
- (44) Norme NF EN ISO 14644-4. *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : conception, construction et mise en fonctionnement*, Juillet 2001. AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La Défense cedex.
- (45) Norme ISO CD 14644-7. *Isotechnie*, parution définitive 2002.
- (46) Norme X 44-201. Postes de sécurité microbiologique : définitions, classification, caractéristiques, exigences de sécurité, essais, Octobre 1984. AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La Défense cedex.
- (47) MONOGRAPHIES DE NUTRITION ARTIFICIELLE DE LA SFNEP. Suivi des zones à atmosphère contrôlée. Guide technique. Ed Mariette Guena, SFNEP, Paris, 1997.
- (48) ARDOUIN P. Validation d'un isolateur avant mise en service. In Reconstitution des Anticancéreux en isolateur. Congrès Club des Bulleurs, 1996-Paris
- (49) BROSSARD D. Application des BPF : qualification de l'isolateur et validation des procédés de reconstitution. In Reconstitution des Anticancéreux en isolateur. Congrès Club des Bulleurs, 1996-Paris
- (50) CRAUSTE-MANCIET S et GARD C. Bonnes Pratiques de Fabrication en Pharmacie Hospitalière. In 2èmes journées du GERPAC, Lourdes 23-24 septembre 1999.
- (51) NAPOLITANO G et LAPEYRE J. ISO 9000. La certification des services. Les éditions d'organisation, 1997.
- (52) DROULERS S. Bonnes pratiques et ISO 9000. Mémoire de pharmacien inspecteur de santé publique, Rennes, ENSP, 1997.
- (53) Norme NF EN ISO 9002, août 1994 – *Systèmes qualité – Modèle pour l'assurance de qualité en production, installation et prestations associées*, AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La défense cedex.
- (54) VISENT C. Assurance qualité au sein de l'unité de reconstitution des cytostatiques du service pharmaceutique de l'hôpital Edouard Herriot. Rédaction du manuel assurance qualité. Thèse de docteur en pharmacie, Lyon, 1996.
- (55) PELUS E. et al. Unité de préparation centralisée des cytostatiques : de la mise en place à l'assurance qualité. *J Pharm Clin* 1998, 17 : 97-102.
- (56) Norme NF EN ISO 9001, décembre 2000 – *Systèmes de management de la qualité – Exigences*, AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La Défense cedex.

- (57) MATHIEU S. L'audit de certification version 2000 : quel changement ? Colloque de l'Institut Supérieure de Management pour la qualité (ISMQ). Bordeaux, 1^{er} février 2001.
- (58) SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE. Référentiel de pharmacie hospitalière, Préparations, 1997.
- (59) SOCIETE FRANCAISE DE PHARMACIE CLINIQUE. Manuel d'auto-évaluation de pharmacie hospitalière, 1998.
- (60) DUCLOS C. Application d'un référentiel pharmaceutique au processus d'utilisation des médicaments anticancéreux : mise en place d'une démarche qualité dans une unité d'Hématologie Clinique. Thèse de docteur en pharmacie, 1999.
- (61) MELE P. et al. Recommandations émises par la Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre. Chimiothérapies anticancéreuses. Conditions techniques de préparation, DRASS Centre 1999.

TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES :

♦ Lois

- Loi n° 75-633 du 15 juillet 1975 relative à l'élimination de déchets et de récupération de matériaux. JO du 16/07/75.
- Loi n° 88-1138 du 20/12/88 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (loi Huriet) modifiée par les lois n° 90-86 du 23/01/90, n° 91-73 du 18/01/91 et n° 94-630 du 25/07/94.
- Loi n° 88-1261 du 30 décembre 1988 complétant la loi 75-633 du 15 juillet 1975 relative à l'élimination de déchets et de récupération de matériaux. JO du 04/01/89.
- Loi n° 92-646 du 13 juillet 1992 relative à l'élimination des déchets ainsi qu'aux installations classées pour la prévention de l'environnement. JO du 14/07/92.
- Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. JO du 11/12/92.
- Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. JO du 02/07/98.

♦ Décrets

- Décret n° 84-1093 du 7 décembre 1984 fixant les règles générales relatives à l'assainissement de l'air et à l'aération des locaux de travail que doivent respecter les employeurs. JO du 08/12/84.
- Décret n° 84-1094 du 7 décembre 1984 fixant les règles relatives à l'aération et l'assainissement de l'air des locaux de travail auxquelles doivent se conformer les maîtres d'ouvrage entreprenant la construction ou l'aménagement de bâtiments destinés à l'exercice d'une activité industrielle, commerciale ou agricole. JO du 08/12/84.

- Décret n° 88-1232 du 29/12/88 relatif aux substances et préparations vénéneuses et modifiant le code de santé publique.
- Décret n° 93-221 du 16 février 1993 relatif aux règles professionnels des infirmiers et infirmières. JO du 18/02/93.
- Décret n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. JO du 16/03/93.
- Décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés. JO du 18/11/97.
- Décret n° 2000-1316 du 26/12/00 relatif aux pharmacies à usage intérieur. JO du 30/12/00.
- Décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. JO du 03/02/01.

◆ Arrêtés

- Arrêté du 8 octobre 1987 relatif au contrôle périodique des installations d'aération et d'assainissement. JO du 22/10/87.
- Arrêté du 04/11/93 relatif à la signalisation de sécurité et de santé au travail. JO du 17/12/93.
- Arrêté du 31/03/99 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans un établissement de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L 595-1 du code de santé publique.
- Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques. JO du 03/10/99.

◆ Circulaires

- Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital. BOMS 87/12.
- Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses. BO n° 90/10.
- Circulaire n° 93-37 du 24 Mars 1993, relative à l'élimination des médicaments non utilisés provenant des ménages ; conditions d'incinération
- Circulaire DGS/DH n° 2 du 14/01/94 relative à la validation des programmes informatiques permettant la fabrication des préparations magistrales hospitalières

- Circulaire DGS/PS n° 97/412 du 30/05/97 relative à l'application du décret n° 93-345 du 15/03/93 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier
- Circulaire DGS/DH/ n° 98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés
- Circulaire DHOS/E1 n° 265 du 12/06/01 relative aux modalités de mise en œuvre des dispositions réglementaires applicables aux pharmacies à usage intérieur

◆ **Rapport (parution au BO)**

- Rapport de la Commission Nationale des Cancers. Risques liés à la manipulation de produits mutagènes et génotoxiques. Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la protection sociale BO n° 89-8 bis.

◆ **Bonnes pratiques**

- Bonnes pratiques de Préparations Officinales. Ministère des affaires sociales et de l'emploi, Ministère chargé de la santé et de la famille Bulletin officiel n° 88/7 Bis.
- Bonnes pratiques de fabrication, Arrêté du 10 juin 1995 modifié par l'arrêté du 18 décembre 1997. Ministère de l'emploi et de la solidarité. BO n° 98/5, 5^{ème} édition.
- Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, Arrêté du 22/06/01. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la santé.

◆ **Textes européens**

- Directive européenne du 28 juin 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition des agents cancérogènes
- Directive CEE n°92-58 du conseil des communautés européennes du 24/06/92 concernant les prescriptions minimales pour la signalisation de sécurité et/ou de santé au travail
- **Pharmacopée Européenne**, 4^{ème} édition 2002, Préparations parentérales 01/2002 : 0520.

QUELQUES SITES INTERNET :

- www.adiph.org
- www.afssaps.sante.gouv.fr
- www.ensp.fr
- www.fnclcc.fr
- www.legifrance.gouv.fr
- www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/medline.html
- www.sante.gouv.fr

ENTRETIENS :

M AOUIMER Azzedine, pharmacien inspecteur, direction de l'Inspection des Etablissements (DIE), AFSSAPS, Saint-Denis

M BERTRAND Claude, pharmacien hospitalier, centre de lutte contre le cancer Eugène Marquis, Rennes

Mme BERTRAND Françoise, praticien hospitalier, service pharmacie, centre hospitalier général de Gonesse

M le Professeur CHAUMEIL Jean Claude, Président du groupe de travail Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière, praticien hospitalier, pharmacie centrale des hôpitaux AP- HP Paris

Mme DELETIE Emmanuelle, pharmacien hospitalier, service pharmacie, Fondation Hôpital Saint Joseph, Paris

Mme DESMARES Catherine, Pharmacien général de santé publique, direction de l'Inspection des Etablissements DIE, AFSSAPS, Saint-Denis

M DAUPHIN Alain, praticien hospitalier-chef de service, service pharmacie du groupe hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul - La Roche Guyon, AP- HP Paris

M DOUCHEMENT Akim, ingénieur qualitatif, Dourdan

Mme JALABERT Michèle, praticien hospitalier Assurance Qualité, Unité de Fabrication et de Contrôle hospitalier (UFCH) hôpital Garderose, Libourne

Mme LAGARDE Dominique, pharmacien général de santé publique, DHOS, Ministère de l'emploi et de la Solidarité

M LEFEVRE Philippe, pharmacien, président du groupe de travail Préparations Hospitalières, direction de l'évaluation DEMEB, AFSSAPS, Saint-Denis

Mme LOPEZ Isabelle, praticien hospitalier, service pharmacie du groupe hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul - La Roche Guyon, AP- HP Paris

Mme MARTIARENA Anne-Marie, pharmacien inspecteur régional DRASS du Centre

Mme MELE Pierrette, pharmacien inspecteur régional DRASS PACA

Mlle OGE Catherine, pharmacien inspecteur régional DRASS Pays de la Loire

M SAULNIER Jean Louis, praticien hospitalier-chef de service, service pharmacie du centre hospitalier général de Gonesse

M THOMARE Patrick, praticien hospitalier Unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) CHU Hôtel Dieu, Nantes

M TOD Michel, MCU et praticien hospitalier, service pharmacie du centre hospitalo-universitaire Avicenne, AP- HP Bobigny

M VALENSI Eric, pharmacien assistant production, Pierre Fabre Médicament Production, Idron

Mme WEISSLEIB Nadine, pharmacien inspecteur régional DRASS Ile de France

LISTE DES ANNEXES

- Annexe I :** Glossaire
- Annexe II :** Fabrication en ZAC – Caractéristiques particulière et microbiologique des différentes classes d'air A, B, C, D
- Annexe III :** Habillage adapté pour la fabrication en ZAC
- Annexe IV :** Normes ISO s'appliquant aux salles propres et environnements maîtrisés apparentés
- Annexe V :** Qualification - essais - surveillance des salles propres
- Annexe VI :** Qualification - essais - surveillance des hottes à flux laminaire
- Annexe VII :** Qualification - essais - surveillance des isolateurs
- Annexe VIII :** Extrait de la fiche de révision/diffusion réalisée pour une unité de reconstitution d'anticancéreux, certifiée ISO 9002, à l'hôpital Hôtel-Dieu de Nantes
- Annexe IX :** Correspondance entre les versions ISO 9001 : 2000 et ISO 9002 : 1994

- **Annexe I** -

Glossaire

Filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air filter unit) : filtres à très haute efficacité ou filtres absolus : filtres à air dont l'efficacité initiale, au débit nominal doit être > 99, 97% pour des particules de 0,3 µm. La matière filtrante est constituée par un tissu filtrant composé de fibres incombustibles de nature similaire à l'amiante, très enchevêtrées en tout sens et très fines, mélangées soit à de la cellulose soit à des fibres de verre. Ce tissu de fibres est plissé en accordéon de façon à augmenter la surface filtrante tout en maintenant le volume du filtre dans des limites raisonnables.

Hotte à flux laminaire : ou poste de sécurité microbiologique est une enceinte à empoussièrement contrôlé (PSM) destinée dans le cadre de la reconstitution des anticancéreux à protéger le produit, le manipulateur, l'environnement. Ces hottes créent une zone d'atmosphère contrôlée grâce à un mouvement d'air unidirectionnel et continu (dit écoulement laminaire). Les exigences particulières et microbiologiques correspondent à celles exigées pour les zones d'atmosphère contrôlée de classe A, par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Pour la manipulation des anticancéreux, on utilise des hottes à flux d'air laminaire de type IIA ou IIB (ce dernier est recommandé par l'Institut National de Recherche et de Sécurité) qui sont des enceintes partiellement ouvertes sur le devant, à flux d'air vertical allant de haut en bas et à recyclage partiel subissant une filtration à travers un filtre HEPA.

Isolateur (installation d'isolateurs) : est un système clos, bactériologiquement étanche, isolant de façon rigoureuse un milieu par rapport à un autre. Les exigences particulières et microbiologiques correspondent à celles exigées pour les zones d'atmosphères contrôlées de classe A, par les BPF. Les **installations** sont composées de plusieurs isolateurs : un/plusieurs isolateurs principal(aux) de grande(s) taille(s) destiné(s) aux préparations, des isolateurs de transfert de petites tailles permettant l'introduction dans les isolateurs principaux des matières premières. Leur conception permet de pouvoir les connecter les uns aux autres et les déconnecter à volonté en conservant la stérilité. Les manipulations se font par l'intermédiaire de manchettes équipées de gants ou d'hémiscaphandre(s). L'air est pulsé à l'intérieur de l'isolateur à travers un filtre HEPA. Un second filtre HEPA est disposé en sortie pour prévenir toute entrée d'air non stérile en cas d'arrêt des ventilateurs. La stérilisation de l'enceinte est assurée par un procédé chimique à basse température compatible avec les matériaux constituant l'enceinte et les préparations à réaliser.

Protocole : le protocole de chimiothérapie est un ensemble de traitements définis par l'équipe médicale (le plus souvent de manière multicentrique) pour le traitement d'un type d'affection ; il peut regrouper plusieurs cures étalées dans le temps avec différents médicaments. Celui-ci est attribué suite à un diagnostic et aux critères d'inclusion.

Il faut réserver le terme « essai clinique » aux protocoles régis par la loi Huriet.

Qualification : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour inclure celui de qualification.

Qualification d'installation : mettre en oeuvre une série systématique de contrôles de réglage, de mesurages et d'essais en vue d'assurer la conformité de **chaque élément de l'installation** avec les exigences des cahiers des charges.

Qualification opérationnelle : réaliser une série d'essais et mesurages en vue de vérifier que tous les éléments de l'installation fonctionnent **ensemble** pour atteindre les conditions requises dans la configuration de fonctionnement.

Qualification de performance : vérifier par des essais appropriés que l'état actif de l'installation permet d'obtenir la qualité finale spécifiée par l'utilisateur, pour le produit, le processus et l'activité. Les opérateurs, les flux circulants, les opérations courantes sont menées durant ces étapes.

Salle propre : salle dans laquelle la concentration en nombre de particules en suspension dans l'air est maîtrisée, construite et utilisée de façon à réduire au minimum l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce, et où les paramètres relatifs au fonctionnement en conditions de propreté, comme par exemple la température, l'humidité et la pression, sont maîtrisés comme il convient.

Validation du procédé : c'est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de BPF que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure ou matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Zones d'atmosphère contrôlée : ce sont des zones dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui sont construites de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

- Annexe II -

**Fabrication en ZAC – Caractéristiques particulière et microbiologique
des différentes classes d'air A, B, C, D**
(BPF LD1.3 et LD 1.5)

Classe	Nombre maximal de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à				Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes) en activité			
	0,5 µm « au repos »	5 µm « au repos »	0,5 µm « en activité »	5 µm « en activité »	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîte de Pétri/90mm de diamètre Ucf/4heures	Géloses de contact diamètre/55 mm ufc/plaque	Empreintes de gant Ufc/gant
A	3 500	0	3 500	0	<1	<1	<1	<1
B	3 500	0	350 000	2 000	10	5	5	5
C	350 000	2000	3500000	20 000	100	50	25	--
D	3500000	20 000	ND	ND	200	100	50	--

Remarques :

- Les indications données concernant le nombre maximum de particules au repos correspondent au US Federal Standard 209 E et aux classifications ISO comme suit :
 - les classes A et B correspondent à la classes 100 ; M 3,5 ; ISO 5
 - la classe C à la classe 10 000 ; M 5,5 ; ISO 7
 - et la classe D à la classe 100 000 ; M 6,5 ; ISO 8.

2. « au repos » = en absence de personnel, à l'arrêt de la production après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (LD 1.3)

- Annexe III -

Habillage adapté pour la fabrication en ZAC

(BPF LD 1.19 et LD 1.20)

Le tableau suivant rapporte les conditions d'habillage en zone B et D, respectivement zones du local comportant une hotte à flux laminaire et un isolateur.

Classe	Personnel	
A/B	<ul style="list-style-type: none">- cagoule (enfermant totalement cheveux, barbe et moustache) reprise dans le col- masque, gants stérilisés non poudrés, bottes stérilisées ou désinfectées- bas du pantalon enserré dans les bottes et manchettes dans les gants- tissu ne cédant pas de fibre, ni particule- un vêtement/séance de travail ou au moins une fois/jour	<ul style="list-style-type: none">- gants régulièrement désinfectés pendant les opérations- masque et gants changés au moins à chaque séance de travail- pas de vêtements personnels dans les vestiaires
D	<ul style="list-style-type: none">- cheveux et barbe couverts- vêtement protecteur normal- chaussures et couvre chaussures	

- Annexe IV -

Normes ISO s'appliquant aux salles propres et environnements maîtrisés apparentés (42-46)

Norme ISO	Indice AFNOR	Titre	Date de publication
NF EN ISO 14644-1	X 44-101	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : classification de la propreté de l'air	Juillet 1999
NF EN ISO 14644-2	X 44-102	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644- 1*	Novembre 2000
NF EN ISO 14644-4	X44-104	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : conception, construction et mise en fonctionnement**	Juillet 2001
ISO CD 14644-7***	X44-106	Isotechnie	2002
	X 44-201	Postes de sécurité microbiologique : définitions, classification, caractéristiques, exigences de sécurité, essais	Octobre 1984

* le paragraphe 4 : Démonstration du maintien de la conformité indique l'ensemble des tests permettant d'être en conformité avec la norme NF EN ISO 14644-1

** les annexes H et K précisent l'ensemble des tests nécessaires à la qualification (de l'installation, fonctionnelle et opérationnelle) et essais relatifs aux salles propres

*** CD = committe draft, document remis par le groupe d'experts pour approbation ou recadrage par le comité technique généraliste et les commissions nationales de chaque pays membres

- Annexe V -

Qualification - essais - surveillance des salles propres (43-44,47)

Paramètre	Quand ?	Appareillage
Mesure de la température	<ul style="list-style-type: none"> - hors activité (à l'installation) - après toute intervention technique pouvant jouer sur ce paramètre - en activité de routine : quotidien 	<ul style="list-style-type: none"> - sonde - thermomètre classique en routine ou système d'acquisition
Mesure de l'hygrométrie relative	<ul style="list-style-type: none"> - hors activité (à l'installation) - après toute intervention technique pouvant jouer sur ce paramètre - en activité de routine : quotidien 	<ul style="list-style-type: none"> - sonde - en routine système d'acquisition
Mesure des pressions différentielles	<ul style="list-style-type: none"> - à réception de l'installation - après toute intervention technique pouvant jouer sur ce paramètre - en activité de routine : quotidien 	<ul style="list-style-type: none"> - colonne d'eau ou sonde de pression installée dans chaque salle ou couloir - indicateur de gradient de pression
Mesure des débits d'air et calcul du renouvellement d'air	<ul style="list-style-type: none"> - à réception de l'installation - après toute intervention technique sur le système de traitement d'air - contrôle régulier : une fois/an 	<ul style="list-style-type: none"> - balomètre pour la mesure du débit - anémomètre thermique pour mesure de la vitesse
Mesure de la vitesse d'écoulement de l'air laminaire	<ul style="list-style-type: none"> - à réception de l'installation - après toute intervention technique sur le système de traitement d'air - contrôle régulier : une fois/an 	<ul style="list-style-type: none"> - anémomètre thermique
Contrôle d'intégrité et d'étanchéité des filtres	<ul style="list-style-type: none"> - à réception de l'installation - après toute intervention technique sur un filtre - contrôle régulier : une à deux fois/an 	<ul style="list-style-type: none"> - compteur optique de particules avec sonde isocinétique reliée à l'appareil de mesure - générateur de particules test DOP (phtalate de dioctyle) → test remplacé par le test EMERY + photomètre

- Annexe V -

Qualification - essais - surveillance des salles propres (43-44,47)

(SUITE)

Paramètre	Quand ?	Appareillage
Détermination particulaire et détermination des classes d'air	- à réception de l'installation - après toute intervention technique sur un filtre - contrôle régulier : tous les 6 mois	- compteur optique de particules
Détermination du temps de décontamination particulaire	- à réception de l'installation - après toute intervention, travaux	- compteur optique de particules > ou = 0,5µm
Schéma aéraulique	- à réception de l'installation - après modification de conception - en activité	- générateur de fumée (+ camescope)
Mesure d'aérobiocontamination hors et en activité	- hors activité, lors de la période initiale de contrôle - en activité pour la surveillance de routine (de préférence en fin de période travail)	- prélèvement passif par sédimentation ou actif par impact ou filtration

- Annexe VI -

Qualification - essais - surveillance des hottes à flux laminaire (46)

	Méthodes	Exigences
Etanchéité	<ul style="list-style-type: none"> - liquide fluorescent - eau savonneuse - gaz halogéné - fumée 	<ul style="list-style-type: none"> - à 500 Pa, 10% perte en 30 s - à 500 Pa, pas de bulle de savon - à 500 Pa, fuite $<5.10^{-7}$ ml/s - pas de turbulence et non émission d'air hors de la hotte
Filtres Efficacité > 99,97% pour des particules de 0,3 µM	DOP froid	- pénétration maximale de 0,003% DOP
Flux d'air - débit d'air - flux laminaire vertical - débit au rejet	- anémomètre	<ul style="list-style-type: none"> - variation maximale de +/- 20% par rapport au débit nominal - vitesse moyenne minimale de 0,4 m/s compatible avec la zone de travail - au moins 30% du débit nominal
Niveau sonore		<65 db à 0,3 m de la partie frontale à vitesse normale
Eclairage		> 400 lux sur le plan de travail
Sécurité électrique		Installation du matériel selon norme NF C 15-100
Température		- après 4 h élévation de température < 8°C dans la zone de travail par rapport à la température ambiante constante
Comptage particulaire	- compteur optique de particules	- classe A
Protection du personnel	- compteur optique de particules	- aucune élévation significative du taux particulaire à l'extérieur de la zone de travail
Contamination de la manipulation	- compteur optique de particules	- comptage particulaire dans la zone de travail

Les contrôles ont lieu : à réception de la hotte, lors du changement des filtres HEPA, lors d'une éventuelle contamination du filtre ou de tout incident susceptible de perturber le

fonctionnement de la hotte, régulièrement au moins une fois par an. En plus, il y a le contrôle de l'aérobiocontamination.

- Annexe VII -

Qualification - essais - surveillance des isolateurs (45, 48, 49)

➤ Contrôle d'étanchéité d'un isolateur

détection de fuites éventuelles au niveau de l'enveloppe, soudures, portes, trappes, manchettes.. par un test à l'ammoniac - détection au bleu de bromophénol

➤ Contrôle des filtres d'un isolateur

- **Intégrité des filtres HEPA et de leur montage, selon la norme américaine**

FS 209 B → test DOP aujourd'hui abandonné, remplacé par le test EMERY.

• **Contrôle des vitesses d'air des cartouches HEPA** (par anémomètre)

• **Mesure des débits des filtres HEPA ; calcul des taux de renouvellement d'air**

- **Mesure du taux de contamination particulaire** (compteur optique de particules)

➤ Mesure du bloc de ventilation de l'isolateur

- **Etalonnage de la surpression (force de ventilation)** (potentiomètre)

- **Schéma aéraulique** (essai à la fumée)

➤ Validation du procédé de stérilisation /isolateur

• **Qualification du stérilisateur** consiste à vérifier les paramètres de production et diffusion de l'agent stérilisant dans l'isolateur par l'appareil de stérilisation et leur conformité à ceux énoncés dans le document du fabricant ; contrôle des minuteries, contrôle des débits, contrôle des températures, contrôle du volume évaporé.

• **Validation biologique du procédé de stérilisation** : la validation du procédé de stérilisation a pour but, pour chaque installation et pour chaque sous unité de l'installation amenée à être stérilisée séparément, de déterminer avec l'appareil de stérilisation utilisé le temps minimum d'exposition à l'agent stérilisant afin d'obtenir la stérilisation de l'enceinte (réduction de 10^6 du nombre de micro-organismes).

Essai avec des inocula de spores bactériennes : *bacillus subtilis variété niger* titrés à 10^6 germes - exposition à l'agent stérilisant pendant des temps différents - mise en culture de l'indicateur - lecture tous les jours pendant 14 jours.

➤ Contrôle de stérilité de l'isolateur et aérobiocontamination

A l'issue des stérilisations initiales et également en routine en cours de fabrication :

• **Sur les surfaces** :

par **écouvillonnage humide** ou par **géloses de contact** ou par prélèvement d'une **empreinte digitale** (5 doigts d'un même gant sur une boîte de Pétri)

• **Dans l'atmosphère des enceintes : aérobiocontamination**

- Annexe VIII -

**Extrait de la fiche de révision/diffusion réalisée pour une unité de
reconstitution d'anticancéreux certifiée ISO 9002, à l'hôpital
Hôtel-Dieu à Nantes**

La publication de ce document a été acceptée par son auteur.

Nous présentons à titre d'exemple un extrait de la liste des procédures de cette unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) se référant aux exigences 4.6. « achats » et 4.9. « maîtrise des procédés » de la norme ISO 9002.

- Annexe IX -

Correspondance entre les versions ISO 9001 : 2000
et ISO 9002 : 1994

version ISO 9001 : 2000 (56)	version ISO 9002 : 1994 (53)
0 Introduction	0
1. Domaine d'application	1.
2. Références normatives	2.
3. Termes et Définitions	3.
4. Système de management de la qualité	
4.1 <i>Exigences générales</i>	4.2.1
4.2 <i>Exigences relatives à la documentation</i>	
4.2.1 Généralités	4.2.2
4.2.2 Manuel de qualité	4.2.1
4.2.3 Maîtrise des documents	4.5.1 + 4.5.2 + 4.5.3
4.2.4 Maîtrise des enregistrements	4.16
5. Responsabilité de la direction	
5.1 <i>Engagement de la direction</i>	4.1.1
5.2 <i>Ecoute client</i>	4.3.2
5.3 <i>Politique qualité</i>	4.1.1
5.4 <i>Planification</i>	
5.4.1 Objectifs qualité	4.1.1
5.4.2 Planification du système de management de la qualité	4.2.3
5.5 <i>Responsabilité, autorité et communication</i>	
5.5.1 Responsabilité et autorité	
5.5.2 Représentant de la direction	4.1.2.1
5.5.3 Communication interne	4.1.2.3
5.6 <i>Revue de la direction</i>	
5.6.1 Généralités	
5.6.2 Eléments d'entrée dans la revue	4.1.3
5.6.3 Eléments de sortie dans la revue	
6. Management des ressources	
6.1 <i>Mise à disposition des ressources</i>	4.1.2.2
6.2 <i>Ressources humaines</i>	
6.2.1 Généralités	4.1.2.2
6.2.2 Compétences, sensibilisation et formation	4.18
6.3 <i>Infrastructures</i>	4.9
6.4 <i>Environnement de travail</i>	4.9

- Annexe IX -

Correspondance entre les versions ISO 9001 : 2000

et ISO 9002 : 1994 (SUITE)

version ISO 9001 : 2000 (56)	version ISO 9002 : 1994 (53)
7. Réalisation du produit	
7.1 <i>Planification de la réalisation du produit</i>	4.2.3 + 4.10.1
7.2 <i>Processus relatifs aux clients</i>	
7.2.1 Détermination des exigences relatives au produit	4.3.2 + 4.4.4
7.2.2 Revue des exigences relatives au produit	4.3.2 + 4.3.3 + 4.3.4
7.2.3 <i>Communication avec les clients</i>	4.3.2
7.4 <i>Achats</i>	
7.4.1 Processus d'achat	4.6.2
7.4.2 Informations relatives aux achats	4.6.3
7.4.3 Vérification du produit acheté	4.6.4 + 4.10.2
7.5 <i>Production et préparation du service</i>	
7.5.1 Maîtrise de la production et de la préparation du service	4.9 + 4.15.6 + 4.19
7.5.2 Validation des processus de production et de préparation du service	4.9
7.5.3 Identification et traçabilité	4.8 + 4.10.5 + 4.12
7.5.5 Préservation du produit	4.15.2 + 4.15.3 + 4.15.5
7.6 <i>Maîtrise des dispositifs de surveillance et de mesure</i>	4.11.1 + 4.11.2
8 Mesures, analyses et amélioration	
8.1 <i>Généralités</i>	4.10.1 + 4.20.1 + 4.20.2
8.2 <i>Surveillance et mesures</i>	
8.2.1 Satisfaction du client	
8.2.2 Audit interne	4.17
8.2.3 Surveillance et mesure des processus	4.17 + 4.20.1 + 4.20.2
8.2.4 Surveillance et mesure du produit	4.10.2 + 4.10.3 + 4.10.4 + 4.10.5 + 4.20.1 + 4.20.2
8.3 <i>Maîtrise du produit non conforme</i>	4.13.1 + 4.13.2
8.4 <i>Analyse des données</i>	4.20.1 + 4.20.2
8.5 <i>Amélioration</i>	
8.5.1 Amélioration continue	4.1.3
8.5.2 Action corrective	4.14.1 + 4.14.2
8.5.3 Action préventive	4.14.1 + 4.14.3

NOTE DE SYNTHÈSE

Depuis les années 70, les anticancéreux sont des substances connues pour engendrer lors de leur manipulation sans précaution des effets toxiques : locaux, sensibilisants, généraux, mutagènes, cancérigènes, sur la reproduction. Aussi, la **reconstitution des anticancéreux à l'hôpital constitue un enjeu de santé publique** à la fois en terme de protection du personnel, de l'environnement et de sécurité du patient, par la qualité de la préparation administrée. Les **textes réglementaires spécifiques** se mettent progressivement en place pour protéger le personnel. Ce sont essentiellement la *circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital*, le *rapport de la Commission Nationale des Cancers* publié au BO n° 89-8bis *concernant les risques liés à la manipulation de produits mutagènes et génotoxiques*, la *circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses* et plus récemment la *circulaire DGS/DH n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés*. L'application de cette dernière devrait conduire à une centralisation de la reconstitution des anticancéreux au sein des établissements de santé ayant une activité en cancérologie.

La difficulté de cette activité réside à la fois - et de manière plus ou moins liée - dans la diversité des modalités de reconstitution et dans la **multiplicité de définitions réglementaires de cette « préparation »**. En effet, cette reconstitution réalisée dans les services de soins par un infirmier, selon les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un **acte infirmier** (*décrets n° 93-221 du 16/02/93 et n° 93-345 du 15/03/93 relatif aux règles et aux actes professionnels des infirmiers ; circulaire DGS/PS 97-412 du 30/05/97*). Cette activité peut être également centralisée dans un service de soins ou à la pharmacie sous la responsabilité du pharmacien. Cette reconstitution peut alors se décliner dans la plupart des cas comme une **préparation magistrale** (préparation à l'unité, extemporanée pour un malade donné), selon la définition de l'article L5121-1 du Code de Santé Public (CSP) (*loi n° 92-1279 du 08/12/92 relative à la pharmacie et au médicament*), plus rarement comme une **préparation hospitalière** (préparation exécutée à l'avance, en série, pour un ou plusieurs patients) (*loi n° 98-535 du 01/07/98 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme*) ou comme une **préparation destinée à l'expérimentation clinique** dans le cadre de la *loi n° 88-1138 du 20/12/88 dite loi Huriet*.

Cette distinction entraîne des **conséquences** à la fois **d'autorisation**, au sens du *décret n° 2000-1316 du 26/12/00 relatif aux pharmacies à usage intérieur (PUI)* et en terme **de référentiels**.

Notre étude porte sur la **reconstitution des anticancéreux injectables à l'hôpital**.

Il convient de considérer que, dans **l'attente de la publication de la ligne directrice relative à la fabrication des médicaments stériles à l'hôpital** - qui s'intégrera dans les *Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière* opposables aux PUI, conformément à *l'article R 5104-20 du CSP* - en application du principe de précaution, il est souhaitable de s'appuyer sur les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme référentiel de qualité. L'application des normes ISO et des référentiels professionnels est l'expression d'une démarche de qualité en vue, le plus souvent, de la certification et/ou de l'accréditation et peut apporter des indications complémentaires. La norme ISO 9002 (version 1994) semble renforcer certains aspects tels que l'exigence de qualité documentaire, la traçabilité, l'amélioration constante de la qualité, le traitement des non-conformités, l'engagement de la direction (point d'une certaine importance au sein d'un établissement hospitalier)... Les référentiels professionnels sont techniques et plus adaptés par certains aspects à la réalité hospitalière (circuit de la prescription, de la préparation, dossier patient, fiche de fabrication, contrôles, étiquetage...) tout en garantissant un niveau de sécurité élevé.

Le **choix des référentiels** est également à la base de la **démarche d'inspection**. Dans l'attente de la ligne directrice « médicaments préparés nécessairement stériles » à l'hôpital, nous proposons une démarche d'inspection basée principalement sur les BPF et sur certains paragraphes de référentiels professionnels qui reprennent à la fois les obligations réglementaires et les contingences liées à la préparation en milieu hospitalier.

La parution de cette ligne directrice qui devrait définir à la fois la qualité des préparations magistrales et hospitalières permettra probablement une adaptation des BPF aux contingences liées à la production en milieu hospitalier, tout en maintenant un niveau de sécurité élevé.