

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu publiquement le 20 septembre 2013

Par M<sup>elle</sup> **BAILLET Lucie**

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**CREATION D'UN OUTIL D'AUDIT PERMETTANT L'EVALUATION D'UNE UNITE  
DE PREPARATIONS STERILES AU REGARD DES BONNES PRATIQUES DE  
PREPARATION –  
APPLICATION DANS L'UNITE DE RECONSTITUTION CENTRALISEE DES  
CYTOTOXIQUES DU CHRU DE LILLE**

---

**Membres du jury :**

- Président :** **M. le Professeur Bertrand DECAUDIN**  
Professeur des Universités en pharmacie galénique, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2, Université de Lille 2  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de  
Lille
- Directeur de thèse :** **Mme Michèle VASSEUR**  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de  
Lille
- Asseseurs :** **M. le Professeur Jean-Marc CHILLON**  
Professeur des Universités en pharmacologie clinique, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne à  
Amiens  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens
- M. Jean-François LEGRAND**  
Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de  
Lille



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER Professeur  
Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## **Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en présidant ce jury de mémoire. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **Michèle,**

Tu m'as fait l'honneur de me confier et de diriger ce travail.

Merci pour ton aide précieuse, tes encouragements, ton optimisme, ta patience et pour le temps que tu as pris et partagé avec moi durant cette année.

## **Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus grande.

## **Jean-François,**

Je suis très heureuse et honorée de te compter parmi les membres de ce jury. Je te remercie pour l'éclairage que tu as su porter sur ce travail.

Merci à ma mère, à Emilie et à Justine pour leur écoute durant ces 9 années,  
Merci à Philippe pour sa patience et son attention,  
Merci à Isabelle pour son soutien durant cet internat,  
Merci à tous mes amis Lillois,  
Et à toutes les personnes présentes en ce jour si particulier.

Une pensée toute particulière pour celui qui veille sur moi.

*« Commençons par améliorer ce que nous savons faire, mais pas encore assez bien. Ensuite, nous innoverons. Mais pas l'inverse. »*  
**William Edwards Deming**

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>PREMIERE PARTIE RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET PRESENTATION DE NOTRE DEMARCHE QUALITE .....</b>	<b>15</b>
<b>I. RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE .....</b>	<b>15</b>
1. Exigences relatives aux préparations stériles .....	15
a. A l'échelle de l'industrie pharmaceutique .....	15
➤ Les Bonnes Pratiques de Fabrication .....	15
➤ Eudralex – Volume 4 Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines .....	16
➤ Référentiels internationaux .....	16
b. A l'échelle des établissements de santé .....	16
➤ Naissance des Bonnes Pratiques de Préparation .....	16
➤ Les PIC/S .....	17
➤ Norme NF S 90351, NF EN ISO 14644 et NF EN ISO 14698 .....	17
2. Dynamique qualité dans les établissements de santé .....	18
a. La certification HAS des établissements de santé au cœur de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins .....	18
b. Le Contrat de Bon Usage des Médicaments et Produits et Prestations .....	19
c. Arrêté du 06/04/2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé .....	20
d. Les événements qui ne devraient jamais arriver - Never Events .....	21
3. La pratique de la cancérologie : un contexte particulier .....	22
a. Autorisation des établissements de santé .....	22
b. Autorisation des PUI concernant la préparation des chimiothérapies anticancéreuses .....	22
➤ L'autorisation de réalisation des préparations .....	22
➤ L'autorisation des locaux .....	23
<b>II. PRESENTATION DE L'ACTIVITE ET DE LA STRUCTURE DE L'URCC DU CHRU DE LILLE .....</b>	<b>23</b>
1. Présentation de l'activité .....	23
2. Présentation de notre structure .....	25
<b>III. PRESENTATION DE NOTRE DEMARCHE QUALITE .....</b>	<b>27</b>
<b>DEUXIEME PARTIE METHODOLOGIE DES DIFFERENTES ETAPES DE CETTE DEMARCHE QUALITE .....</b>	<b>28</b>
<b>I. PHASE PRE-AUDIT .....</b>	<b>29</b>
1. Mise en place d'un groupe de travail .....	29
2. Réalisation de la grille d'audit .....	30
a. Constitution des items de la grille .....	30
b. Classement des items selon une cartographie d'un processus de préparation standard .....	32
➤ Présentation de la cartographie .....	32
➤ Champ d'application des thèmes et sous-thèmes .....	32
c. Choix des méthodes de recueil d'information .....	35
d. Respect de la structure des BPP .....	36
e. Cas particuliers de certains items .....	37
<b>II. PHASE DE REALISATION DE L'AUDIT .....</b>	<b>37</b>
<b>III. PHASE POST-AUDIT .....</b>	<b>38</b>
<b>TROISIEME PARTIE RESULTATS ET DETERMINATION DU PLAN D'ACTION .....</b>	<b>40</b>
<b>I. RESULTATS GENERAUX SUR L'OUTIL .....</b>	<b>40</b>

1.	Exemple de grille d'audit par thème .....	40
2.	Documentation qualité exigée par les BPP .....	40
3.	La grille en quelques chiffres .....	42
<b>II.</b>	<b>PRESENTATION DES RESULTATS URCC .....</b>	<b>42</b>
<b>III.</b>	<b>DETERMINATION DU PLAN D'ACTION .....</b>	<b>44</b>
1.	Choix du plan d'action global .....	44
a.	Priorisation en fonction du taux de conformité aux BPP .....	44
b.	Criticité et rapidité d'exécution des actions .....	45
➤	Flux des matières premières → Stockage .....	45
➤	Fabrication → Etiquetage .....	45
➤	Contrôle / Libération .....	46
➤	Flux des préparations terminées → Dispensation .....	46
➤	Flux des préparations terminées → Transport .....	47
➤	Flux des déchets .....	47
➤	Equipements → Maintenance / Entretien .....	47
➤	Management de la qualité → Formation .....	48
➤	Management de la qualité → Gestion des NC .....	48
c.	Choix du plan d'action à court terme .....	48
2.	Réalisation des plans d'action par thème .....	49
	<b>QUATRIEME PARTIE DISCUSSION .....</b>	<b>51</b>
<b>I.</b>	<b>PARALLELE AVEC D'AUTRES OUTILS EXISTANTS.....</b>	<b>51</b>
1.	Au niveau de l'industrie pharmaceutique.....	51
2.	Au niveau de la pharmacie hospitaliere .....	51
<b>II.</b>	<b>FORCES ET LIMITES DE L'OUTIL CREE .....</b>	<b>52</b>
1.	Choix du référentiel de travail .....	52
2.	Force du classement par thème des items.....	53
3.	Extraction de la documentation exigée par les BPP .....	53
4.	Un outil transposable .....	53
<b>III.</b>	<b>LA PHASE D'AUDIT .....</b>	<b>53</b>
1.	Interprétation des textes .....	53
2.	Choix du système de cotation des réponses .....	54
3.	Audit ou auto-évaluation ? .....	54
4.	Evaluation partielle ou totale ? .....	54
<b>IV.</b>	<b>RESULTATS ET MISE EN PLACE DU PLAN D'ACTION.....</b>	<b>55</b>
1.	Regard sur les résultats obtenus .....	55
2.	Un manque de ressources humaines.....	55
a.	Dédiées à la qualité pour l'Institut de Pharmacie.....	55
b.	Dédiées aux activités techniques de l'URCC .....	56
<b>V.</b>	<b>APPORT DE L'EVALUATION DE L'OUTIL PAR UNE AUTRE STRUCTURE.....</b>	<b>56</b>
1.	Forces de l'outil.....	57
2.	Limites de l'outil .....	57
3.	Perspectives .....	57
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>58</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>59</b>
	<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>61</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>62</b>

# SOMMAIRE DES FIGURES

FIGURE N°1 : ROUE DE DEMING .....	19
FIGURE N°2 : STRUCTURE DE LA DOCUMENTATION QUALITE .....	21
FIGURE N°3 : EVOLUTION DU NOMBRE DE PREPARATIONS REALISEES A L'URCC DE 2008 A 2012.....	24
FIGURE N°4 : PRESENTATION DES LOCAUX DE L'URCC.....	26
FIGURE N°5 : LES DIFFERENTES PHASES D'UN AUDIT .....	29
FIGURE N°6 : EXTRAIT DE LA GRILLE D'AUDIT .....	30
FIGURE N°7 : CARTOGRAPHIE D'UN PROCESSUS STANDARD DE PREPARATION .....	33
FIGURE N°8 : DIAGRAMME DE GANTT DES ACTIONS A COURT TERME .....	49

# SOMMAIRE DES TABLEAUX

TABLEAU N°1 : REPARTITION PAR SERVICE DES PREPARATIONS REALISEES EN 2012.....	25
TABLEAU N°2 : THEMES ABORDES LORS DE CHAQUE PHASE D'AUDIT .....	38
TABLEAU N°3 : GRILLE D'AUDIT DU THEME « FABRICATION », SOUS-THEME « CONDITIONNEMENT ».....	41
TABLEAU N°4 : NOMBRE TOTAL D'ITEMS DE LA GRILLE .....	42
TABLEAU N°5 : SYNTHESE DES TAUX DE CONFORMITE OBTENUS APRES AUDIT DE L'URCC DU CHRU DE LILLE..	44
TABLEAU N°6 : DELAI DE MISE EN PLACE DES ACTIONS EN FONCTION DU TAUX DE CONFORMITE.....	44
TABLEAU N°7 : PLAN D'ACTION THEME « FLUX DES MATIERES PREMIERES », SOUS-THEME « STOCKAGE » ....	50

# SOMMAIRE DES ANNEXES

ANNEXE N°1 : EXTRACTION D'UNE PARTIE REPRESENTATIVE DE L'OUTIL D'AUDIT .....	62
ANNEXE N°2 : ONGLET DETAIL DE L'OUTIL .....	64
ANNEXE N°3 : EXTRACTION DE LA DOCUMENTATION QUALITE EXIGEE PAR LES BPP CLASSEE PAR THEME .....	66
ANNEXE N°4 : QUESTIONNAIRE A LA RADIOPHARMACIE.....	70

# INTRODUCTION

La préparation et la manipulation de médicaments cytotoxiques ont toujours été des préoccupations constantes au sein des pharmacies hospitalières et des services de soins. Afin d'améliorer la qualité des préparations administrées aux patients, et la sécurité du personnel infirmier et pharmaceutique, le développement de la centralisation des préparations de cytotoxiques au sein des pharmacies hospitalières s'est imposé dans de nombreux établissements et n'a cessé de se développer depuis les années 1980 jusqu'à devenir obligatoire. Cette évolution a été favorisée par la mise en place du plan Cancer [1] et confortée par la réglementation, en particulier par le Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations [2] et la circulaire du 22 février 2005 [3] concernant l'organisation des soins en cancérologie. Selon cette dernière, la préparation des cytotoxiques doit être réalisée dans une unité spécifique sous la responsabilité d'un pharmacien.

Pour les unités existantes ou à venir, les enjeux sont donc multiples et de taille face à des contraintes grandissantes : augmenter la productivité tout en assurant la sécurité du personnel et des patients, garantir la qualité du médicament, éviter le « gaspillage » de produits onéreux et offrir au corps médical et infirmier un service rendu pharmaceutique efficace.

Afin de garantir la qualité des préparations pharmaceutiques réalisées, l'AFSSaPS rédigea en 2007 les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), texte commun à toutes les préparations pharmaceutiques réalisées soit dans un établissement disposant d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), soit dans une officine. Ce référentiel devenu opposable par la décision d'application du 5 novembre 2007 s'inscrit donc pleinement dans une politique globale d'amélioration des soins à l'hôpital.

Dans ce contexte, où la qualité est de plus en plus présente, l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) du CHRU de Lille a souhaité mettre en œuvre une démarche de mise en conformité aux BPP de son activité. Il s'agit du travail présenté dans ce manuscrit, qui a consisté en la création d'un outil d'audit thématique et son application dans l'URCC du CHRU de Lille.

La première partie de ce manuscrit expose les différents référentiels encadrant la préparation stérile et présente la dynamique qualité animant les établissements de santé. Notre structure et notre activité y sont également présentées. Nous aborderons ensuite la méthodologie de notre travail et les résultats obtenus pour notre unité de préparation. Enfin, en établissant un parallèle à d'autres démarches similaires, une discussion autour des forces et limites du travail sera présentée avant de conclure.

# PREMIERE PARTIE

## RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET PRESENTATION DE NOTRE DEMARCHE QUALITE

Dans cette première partie, nous rappellerons tout d'abord le contexte réglementaire, puis une présentation de notre activité et structure sera présentée, pour terminer ensuite par l'explication de notre démarche.

### **I. RAPPEL DU CONTEXTE REGLEMENTAIRE**

#### **1. EXIGENCES RELATIVES AUX PREPARATIONS STERILES**

##### **a. A l'échelle de l'industrie pharmaceutique**

###### **➤ Les Bonnes Pratiques de Fabrication**

L'industrie pharmaceutique se situe aujourd'hui à un niveau élevé d'assurance de la qualité. Elle atteint ses objectifs en appliquant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [4] publiée pour la première fois en France en 1978, pour fabriquer des produits pharmaceutiques dont les essais ou expérimentations sont réalisés sous certaines conditions et dont la commercialisation est subordonnée à autorisation. Cette politique garantit que les produits pharmaceutiques mis sur le marché possèdent la qualité requise. Depuis 1978, de nombreuses modifications du texte initial ont eu lieu, la dernière datant de janvier 2011 a principalement consisté à réunir en un seul document les « BPF des médicaments à usage humain » (intitulé partie I) et les « BPF pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments » (intitulé partie II).

➤ *Eudralex – Volume 4 Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines*

Ce guide [5] similaire aux BPF Françaises paru pour la première fois en 1989 a permis l'**harmonisation** des pratiques au niveau Européen. Il se différencie des BPF par 2 annexes supplémentaires (annexes 4 et 5) concernant la fabrication de médicaments à usage vétérinaire.

➤ *Référentiels internationaux*

Des normes internationales, telles que les normes NF EN ISO 14644 [6], NF EN ISO 14698 [7] et les lignes directrices de l'International Conference of Harmonisation (ICH) sont également disponibles et visent à encadrer la préparation de médicaments.

**b. A l'échelle des établissements de santé**

➤ *Naissance des Bonnes Pratiques de Préparation*

Au niveau hospitalier, il faudra attendre juin 2001 pour voir paraître **les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH)** [8]. Ces dernières visent à améliorer l'organisation générale de la PUI. Les mentions touchant plus particulièrement les préparations sont décrites dans les chapitres relatifs aux locaux et au système d'assurance qualité mais aucune précision concernant la préparation de médicaments stériles n'apparaît dans ce document.

Ensuite, en juillet 2002, naissent les **Bonnes Pratiques de Préparations à l'Hôpital (BPPrH)** calquées sur les BPF industrielles. Ce document s'applique alors aux préparations magistrales et hospitalières.

Enfin en 2007, suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de janvier 2006 sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine [9], l'AFSSaPS rédige les **Bonnes Pratiques de Préparation** [10]. Ce projet a d'abord été mis en enquête publique afin de recueillir l'avis des professionnels de santé et la décision d'application a ensuite été publiée au Journal Officiel du 21 novembre 2007.

Ces Bonnes Pratiques de Préparation constituent alors **le texte de référence opposable** s'appliquant à l'ensemble des **préparations magistrales, officinales et hospitalières**, réalisées dans les établissements disposant d'une PUI ou dans les

officines. Elles s'appliquent également aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation de médicaments expérimentaux. L'objectif principal de ce référentiel est d'améliorer la qualité et la sécurité des préparations pharmaceutiques nécessaire à la prise en charge médicamenteuse du patient.

➤ Les PIC/S

La Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme ou convention des inspecteurs européens, dénommée PIC/S, a pour mission d'**harmoniser les bonnes pratiques de fabrication, les normes et les systèmes de qualité des services d'inspection dans le domaine du médicament.**

Initialement orienté autour de l'harmonisation des normes GMP applicables à l'industrie pharmaceutique, le comité PIC/S publie en mars 2008 un **nouveau guide** relatif aux bonnes pratiques de préparation des médicaments dans les **établissements de santé** (PIC/S PE 010 : Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments [11] ), entré en vigueur en avril 2008.

Ce guide européen en accord avec les BPP françaises apporte ainsi des précisions utiles quant à l'application des BPP.

➤ Norme NF S 90351, NF EN ISO 14644 et NF EN ISO 14698

Parue en 2003, la norme NF S 90351 « Etablissements de santé – Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Exigences relatives pour la maîtrise de la contamination aéroportée » est un outil précieux pour la conception, la réalisation, l'exploitation et la maintenance des installations de traitement d'air des salles propres des établissements de santé. L'application de celle-ci est rendue possible grâce aux normes NF EN ISO 14644-1 à -8 « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés » [6] et NF EN ISO 14698-1 et -2 « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Maîtrise de la biocontamination » [7] ; deux normes communes à l'industrie pharmaceutique et à l'hôpital.

Le 06 avril 2013, est parue la **nouvelle version** de la norme NF S 90351 [12] qui étend le domaine d'application de cette dernière à l'ensemble des zones à environnements maîtrisés des établissements de santé et non uniquement aux blocs opératoires. Ainsi l'ensemble des zones concernées par des niveaux de risque tels que la réanimation, la stérilisation, la **pharmacotechnie**, l'anatomo-pathologie, la

radiologie et les laboratoires intègrent le périmètre d'application de cette norme. Une classification du risque en fonction de l'activité est alors proposée et suggère de classer la « reconstitution cytotatique » en risque 4 (risque le plus élevé).

Ainsi, ces différents référentiels nous montrent que la **réglementation concernant la préparation de médicaments stériles tend à se confondre** en de nombreux points **entre l'industrie et l'hôpital**.

## **2. DYNAMIQUE QUALITE DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE**

### **a. La certification HAS des établissements de santé au cœur de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins**

L'ordonnance n° 96-346 entrée en vigueur en 1996 [13], portant réforme du système hospitalier, introduit l'accréditation au sein du système de santé français. Cette ordonnance crée l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) qui deviendra en 2004 la Haute Autorité de Santé (HAS) responsable de la mise en œuvre de la certification (initialement nommée accréditation) pour l'ensemble des établissements de santé (public et privé). L'objectif clairement défini de cette certification est **l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins**. Cette évaluation externe du fonctionnement global des établissements de santé répétée tous les 4 ans termine actuellement sa troisième version.

Si la V1 de la certification avait vocation à initier la démarche, et si la V2 avait privilégié une médicalisation de la démarche, la dernière version (v2010) a été pensée et développée pour mettre en œuvre une certification plus continue et plus efficiente. Ainsi, le manuel de certification [14] aborde de manière différente les différents critères d'évaluation. Il décrit les éléments d'appréciation selon 3 étapes, reprenant un schéma d'amélioration pouvant être mis en parallèle avec la roue de Deming (cf Figure n°1) :

- **Etape E1 : Prévoir** : Cette étape fait référence au « Plan », reprenant les notions de planification des activités, des objectifs.
- **Etape E2 : Mettre en œuvre** : Cette étape fait référence au « Do », correspondant à la réalisation des activités.
- **Etape E3 : Evaluer et améliorer** : Cette étape rassemble les deux dernières idées de la roue de Deming que sont « Check » (vérifier, contrôler) et « Act » (agir, ajuster).



Figure n°1 : Roue de Deming

Concernant l'activité de pharmacotechnie, le critère **20a Bis** de la v2010 relatif à la prise en charge médicamenteuse du patient demande en étape **E2** que les Bonnes Pratiques de Préparation soient appliquées pour les **anticancéreux**, les radiopharmaceutiques, les préparations pédiatriques, etc.

#### **b. Le Contrat de Bon Usage des Médicaments et Produits et Prestations**

Le Contrat de Bon Usage des Médicaments et Produits et Prestations (CBUMPP) est applicable dans les établissements de santé conformément au décret n°2005-1023 du 24 août 2005 [2]. Il s'agit d'un contrat conclu pour une durée de 3 à 5 ans entre le directeur général de l'Agence Régionale de Santé (ARS), le représentant légal de l'établissement et l'assurance maladie engageant l'établissement sur la réalisation d'objectifs ; les objectifs pouvant être par exemple l'informatisation du circuit du médicament, la mise en œuvre d'un système de management de la qualité, la centralisation de la reconstitution des cytotoxiques, etc.

Le respect de ces engagements conditionne ainsi le remboursement total ou partiel des produits en sus des Groupes Homogènes de Séjour (GHS).

Le CBUMPP a donc pour vocation principale :

- **D'engager et d'accompagner** les établissements de santé dans une démarche de progrès qui participe à **l'amélioration de la qualité** et de la sécurité des soins.

- De garantir le **bon usage des produits de santé** remboursés en sus des GHS, au regard des référentiels de bon usage nationaux publiés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), l'Institut National du Cancer (INCa) et la HAS.

**c. Arrêté du 06/04/2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé**

L'arrêté du 6 avril 2011 [15] matérialise l'engagement d'améliorer la qualité de la prise en charge médicamenteuse. Il s'inscrit également dans la logique de la loi « Hôpital, patients, santé, territoires » (HPST), qui favorise l'élaboration et la mise en œuvre, par les établissements de santé, d'une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, ainsi qu'une gestion avérée des risques. Un calendrier d'application des différentes exigences accompagne le présent arrêté.

Cet arrêté revient également sur l'importance d'**établir un système documentaire** relatif à l'assurance qualité de la prise en charge médicamenteuse (article 6) ; cela dans un délai de 2 ans à compter de la parution du présent arrêté. Celui-ci doit contenir les documents suivant :

- **Le Manuel d'Assurance de la Qualité (MAQ)** : Ce document est au centre du système de management de la qualité d'un organisme. Il comprend notamment la politique qualité de l'organisme, les exigences à satisfaire, les objectifs de la qualité et une description des processus et de leurs interactions.
- **Les Procédures** : Elles ont pour objectif de spécifier la manière d'effectuer une activité ou un processus. Elles répondent principalement aux questions : Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?
- **Les Instructions, Documents opérationnels** : Ces documents découlent des procédures et en détaillent certains points critiques. Ils doivent donc être adaptés au personnel qui les utilise afin de rendre possible l'exécution des tâches concernées.
- **Les Enregistrements** : Ils constituent la preuve de ce qui a été fait. Les enregistrements peuvent être utilisés lors d'audits internes et peuvent servir de base aux indicateurs qualité.

On schématise habituellement la structure d'un système documentaire par une pyramide à 4 niveaux (cf Figure n°2) permettant de visualiser la hiérarchisation des différents types de documents.

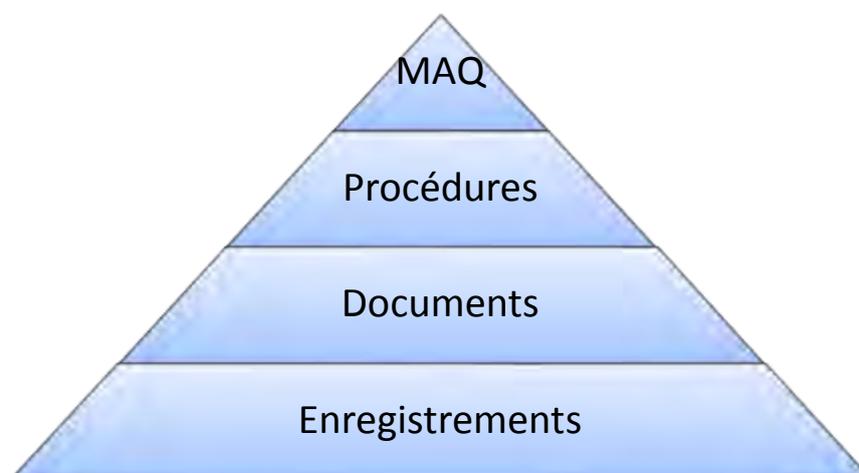


Figure n°2 : Structure de la documentation qualité

Enfin, une **étude des risques encourus** par les patients au cours de la prise en charge médicamenteuse doit également être réalisée et faire partie de ce système documentaire (article 6 et 8). L'article 8 de cet arrêté énumère ainsi les étapes et modes d'organisations de la prise en charge médicamenteuse devant faire l'objet d'une sécurisation ; l'étape de préparation en faisant partie. L'article 13 rappelle également que cette étape de préparation doit être réalisée conformément aux Bonnes Pratiques de Préparation.

#### **d. Les événements qui ne devraient jamais arriver - Never Events**

Une liste de 12 événements « qui ne devraient jamais arriver » a été élaborée à partir de la démarche des « never events » du National Health Service au Royaume Uni et des accidents survenus en France. L'ANSM a participé à l'élaboration de ce projet et a mis en ligne sur son site internet un dossier thématique au regard de chacun de ces événements [16]. Un de ces 12 « Never Events » concernant la préparation s'intitule « **Erreur de préparation** de spécialités injectables pour lesquelles le mode de préparation est à risque ».

Il est donc demandé aux établissements, parallèlement aux actions engagées à partir de leur propre étude de risques, de **mettre en place des actions** visant à réduire le risque de survenue et à prévenir ces événements dont les conséquences peuvent être dramatiques.

### **3. LA PRATIQUE DE LA CANCEROLOGIE : UN CONTEXTE PARTICULIER**

#### **a. Autorisation des établissements de santé**

En France, le traitement du cancer dans les hôpitaux est soumis à autorisation [17]. Celle-ci peut être obtenue pour 4 activités différentes que sont : la chirurgie des cancers, la radiothérapie et la curiethérapie, l'utilisation de radioéléments en sources non scellées, la chimiothérapie ou autres traitements médicaux spécifiques du cancer [18].

L'INCa a été chargé de définir suite au plan cancer 2003-2007 (mesures 36 et 37) [1] les critères d'agrément pour la pratique de la cancérologie [19]. Cette définition est issue d'une analyse approfondie de la littérature internationale et d'un processus de concertation initié par l'INCa avec les experts nationaux, les sociétés savantes, les fédérations hospitalières, les pouvoirs publics et les associations de patients.

Les critères techniques définis concernent en premier lieu les trois grandes disciplines thérapeutiques du cancer que sont la chirurgie, la radiothérapie externe et la **chimiothérapie** auxquels ont été ajoutés les critères spécifiques pour la prise en charge des enfants et des adolescents atteints de cancer. Les critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie versant pharmaceutique sont les critères 11 à 14.

Associés aux mesures transversales de qualité et aux seuils d'activité minimale (minimum de 80 patients pris en charge pour autoriser une activité de chimiothérapie) [20], **les critères d'agrément constituent une garantie indispensable pour une qualité optimale de la prise en charge des patients en cancérologie.**

#### **b. Autorisation des PUI concernant la préparation des chimiothérapies anticancéreuses**

##### **➤ L'autorisation de réalisation des préparations**

L'article L. 5126-5 du Code de la Santé Publique (CSP) décrit les « besoins pharmaceutiques » de l'établissement auxquels la PUI est chargée de répondre et par conséquent les missions qui lui sont dévolues. Certaines activités sont obligatoires pour toutes les PUI et d'autres nécessitent une autorisation spéciale. La réalisation des **préparations magistrales** est une des missions obligatoires des PUI (article R. 5126-8 du CSP).

A l'inverse, la réalisation de **préparations hospitalières** à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques et la réalisation de **préparations**

rendues nécessaires par les recherches biomédicales sont des missions nécessitant des **autorisations spécifiques et préalables des PUI** (article R. 5126-9 du CSP). Cette autorisation obtenue auprès de l'ARS, est publiée par l'ANSM sur « la liste des pharmacies à usage intérieur autorisées en vertu de l'article R. 5126-9 alinéas 1 et 2 du CSP ».

➤ L'autorisation des locaux

Conformément à l'article L. 5126-7 du CSP, toute création, suppression ou transfert de PUI doit faire l'objet d'une demande d'autorisation.

Ainsi toute modification ou création de locaux de préparation de médicaments cytotoxiques (entraînant modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale de la PUI) doit faire l'objet d'une **nouvelle autorisation préalable délivrée par l'ARS** après inspection sur site **en concertation avec l'ordre des pharmaciens**.

## **II. PRESENTATION DE L'ACTIVITE ET DE LA STRUCTURE DE L'URCC DU CHRU DE LILLE**

### **1. PRESENTATION DE L'ACTIVITE**

Seul Centre Hospitalier Universitaire de sa région, le CHRU de Lille est une plateforme régionale de recours et de référence pour la plupart de ses activités médicales, chirurgicales et médico-techniques, au bénéfice des 4 millions d'habitants que compte la région Nord Pas-de-Calais. Développant des techniques de pointe, favorisant la recherche de nouvelles thérapeutiques et accompagnant la formation des professionnels, le CHRU de Lille met à disposition de sa population 3141 lits et places (donnée au 31 décembre 2012).

L'institut de Pharmacie du CHRU de Lille, dans lequel travaille près de 200 personnes dont plus de 30 pharmaciens assure pour l'ensemble des hôpitaux du CHRU l'achat, l'approvisionnement, le stockage, la préparation, l'analyse des prescriptions, la délivrance, le suivi du bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux.

Au sein de cet institut, se trouve l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques réalisant la préparation des anticancéreux injectables nécessaires à l'ensemble des services de cancérologie du CHRU de Lille ainsi que la préparation

des anticancéreux injectables rendue nécessaire à la recherche biomédicale. De plus, certains cytotoxiques utilisés hors contexte de cancérologie sont préparés à l'URCC, tels que des antiviraux ou des cytotoxiques utilisés dans le traitement de maladies auto-immunes.

En 2012, l'activité de l'URCC représentait environ 35000 préparations pour une file active de 2600 patients environ. Cette activité est marquée d'une évolution moyenne annuelle de 4% comme le montre la figure n°3 présentée ci-dessous.

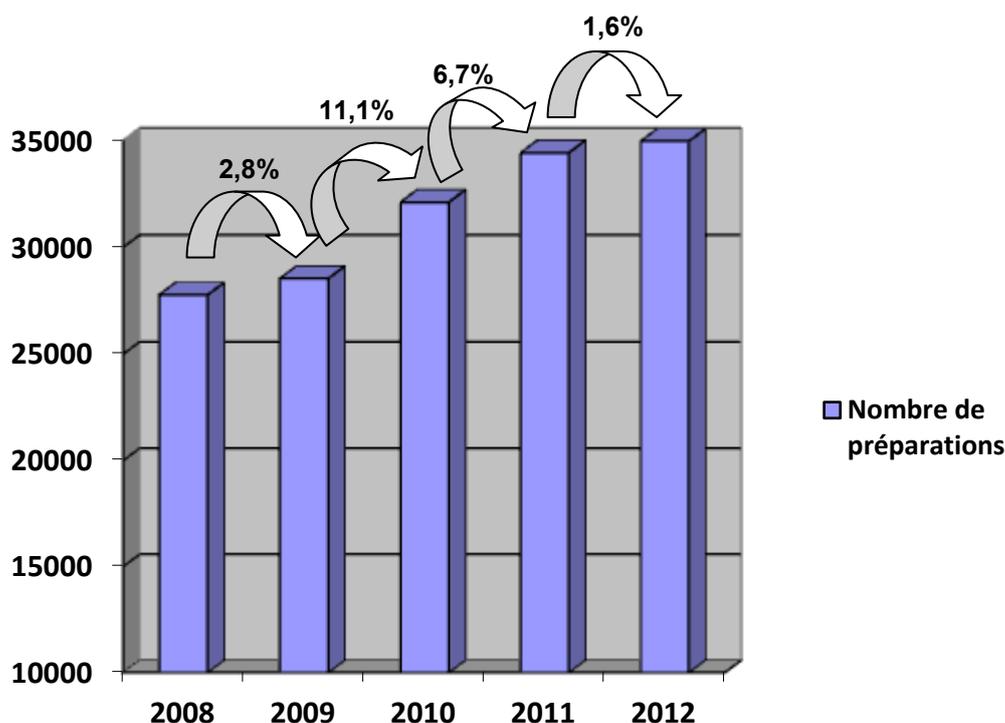


Figure n°3 : Evolution du nombre de préparations réalisées à l'URCC de 2008 à 2012

Actuellement, l'ensemble des préparations réalisées à l'URCC sont des préparations magistrales puisqu'aucun moyen de contrôle analytique permettant le contrôle de préparation hospitalière n'est disponible au sein de l'unité. Les préparations sont donc principalement réalisées au jour le jour et mises à disposition des services de soins répartis sur 4 hôpitaux différents.

Le tableau ci-dessous détaille les différents hôpitaux, les principaux services de cancérologie et le nombre de préparations réalisées par l'URCC en 2012.

Hôpital	Services	Nombre de préparations réalisées	% de l'activité annuelle
<b>Activité de cancérologie</b>		<b>32663</b>	<b>93,4%</b>
H. Claude Huriez	Hématologie	12495	35,7%
	Oncologie	8952	25,6%
	Dermatologie	613	1,8%
	Radiologie	349	1,0%
	Endocrinologie	254	0,7%
H. Jeanne de Flandre	Pédiatrie	5334	15,3%
H. Albert Calmette	Pneumologie	2876	8,2%
H. Roger Salengro	Neurochirurgie	649	1,9%
Hospitalisation à Domicile (HAD)		1141	3,3%
<b>Activité hors cancérologie</b>		<b>2305</b>	<b>6,6%</b>
<b>Total de l'activité</b>		<b>34968</b>	<b>100%</b>

H = Hôpital

Tableau n°1 : Répartition par service des préparations réalisées en 2012

Compte tenu des contraintes techniques et humaines, l'unité est ouverte du lundi au vendredi de 7 à 17h et permet la réalisation de 99,7% des préparations de cytotoxiques prescrites. Les 0,3% restant correspondent aux préparations réalisées hors horaires d'ouverture de l'URCC, directement dans les services de soins en cas :

- de chimiothérapie à réaliser en urgence (hémopathies malignes, etc)
- de préparations non stables (ne pouvant donc être préparées à l'avance par l'URCC)
- d'initiation de traitement antiviraux (tels que le Ganciclovir ou le Foscavir)

Dans ce cas, une procédure dégradée a été mise en place en collaboration avec les services de soins et consiste à utiliser un dispositif médical permettant la préparation en système clos des cytotoxiques.

## **2. PRESENTATION DE NOTRE STRUCTURE**

L'équipe de l'URCC est composée de 2 ETP pharmaciens, de 8 ETP préparateurs, de 2 internes, d'un externe en pharmacie et de 0,5 ETP agent de pharmacie.

L'unité dans laquelle nous travaillons est **dédiée** à la réalisation de préparations magistrales de **médicaments stériles**, contenant des **substances dangereuses** pour le personnel manipulateur et l'environnement.

Les locaux conçus en 2004, présenté sur le plan ci-joint, comportent les zones suivantes :

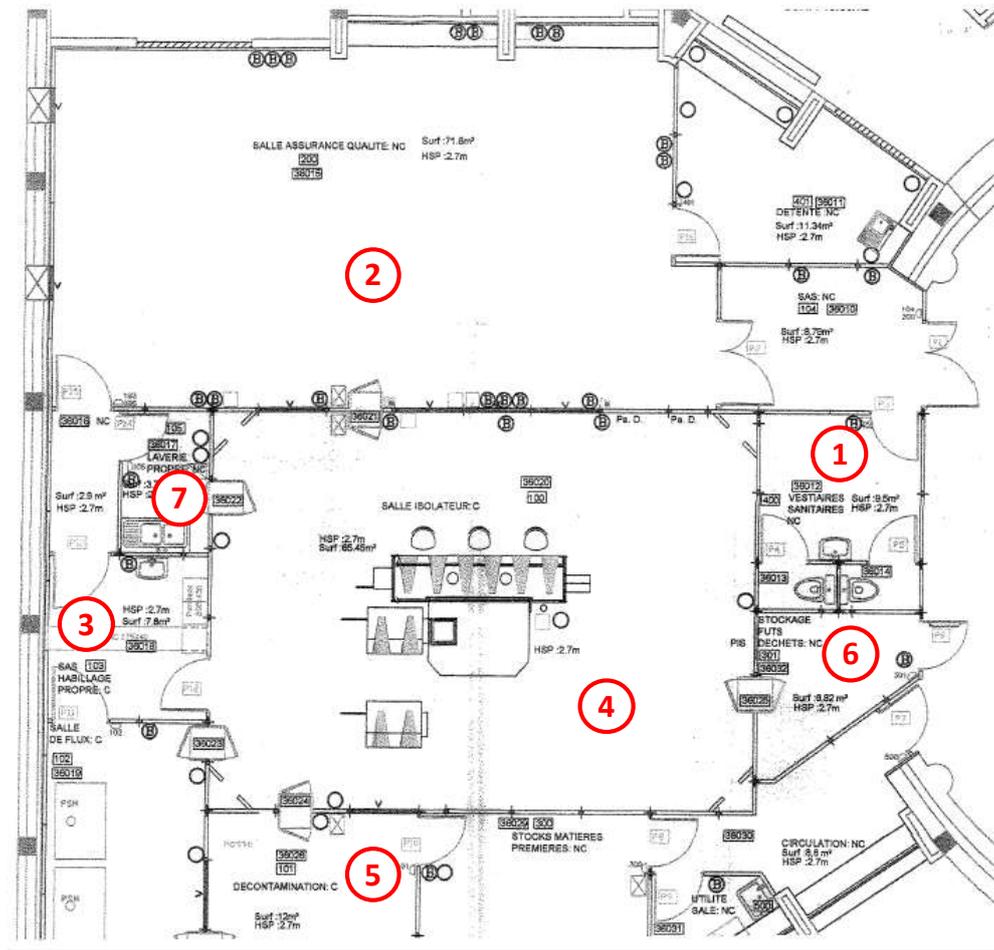


Figure n°4 : Présentation des locaux de l'URCC

1. Un **vestiaire**, local non classé, permettant le dépôt des vêtements et affaires personnels.
2. Une **zone administrative**, local non classé, dédiée à la validation pharmaceutique, au contrôle des préparations avant envoi, au rangement de la documentation qualité et des dossiers patients. Elle comporte également des bureaux de travail pour les différents membres de l'équipe.
3. Un **sas d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel de classe C**.
4. Une **zone de préparation**, de classe C comprenant :

- un isolateur en dépression composé de 3 postes de travail et d'un hémisphandre permettant l'accès à la zone de stockage des différents principes actifs, dispositifs médicaux et solutés massifs stériles
- un isolateur de transfert permettant la décontamination de surface à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de l'ensemble des éléments entrant dans l'isolateur
- un sas de décontamination de surface à l'acide per acétique de capacité inférieure
- des sas non ventilés (de type « passe-plat ») permettant les transferts avec les zones déchets, administratives, stockage et laverie

**5. Une zone de stockage** de classe C, reliée à la zone de préparation par un sas non ventilé permettant le stockage des matières premières, articles de conditionnement et matériels nécessaires à la fabrication.

**6. Une zone déchet**, local non classé, permettant le conditionnement en fûts des déchets et leur stockage avant évacuation.

**7. Une laverie**, local non classé, permettant également l'entrée de produits urgents dans la zone de préparation.

### **III. PRESENTATION DE NOTRE DEMARCHE QUALITE**

Dans un contexte réglementaire où l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins devient une priorité et au vu de l'activité grandissante de notre unité, il nous a semblé important d'initier une démarche qualité afin d'améliorer la qualité de notre unité de préparation.

Comme dans toute démarche qualité, **notre travail a débuté par un diagnostic qualité** de notre unité. En effet, un diagnostic qualité permet la mise en évidence des atouts et faiblesses de l'unité, et permet ensuite de décider du plan d'action qu'il convient de mettre en place en fonction des résultats obtenus. Pour ce faire, nous avons choisi de réaliser une évaluation basée sur un **audit de conformité aux BPP** ; les BPP étant le référentiel opposable en matière de préparation à l'hôpital.

Cette **démarche** s'est donc déroulée **en 3 temps** détaillés par la suite : la création des grilles d'audit thématique, l'audit à proprement parler et la réalisation du plan d'action.

Enfin, c'est lors de la réalisation de la grille d'évaluation qu'il nous a semblé important de construire un **outil transposable** à l'ensemble des structures de préparations stériles dangereuses ou non.

## DEUXIEME PARTIE

### METHODOLOGIE DES DIFFERENTES ETAPES DE CETTE DEMARCHE QUALITE

Pour réaliser notre audit, nous avons suivi la démarche générale à suivre au cours d'un audit décrite dans le paragraphe 6 : Activités d'audit de la norme ISO 19011 : 2002 [21]. Cette démarche se déroule en 6 étapes définies ci-dessous :

- L'étape 1 est consacrée au **déclenchement de l'audit** (définition des objectifs, du champ et des critères de l'audit, nomination du responsable de l'équipe d'audit, désignation des auditeurs, etc).
- L'étape 2 correspond à la **revue des documents**, pouvant être réalisée directement lors de la phase d'audit (étape 4).
- L'étape 3 s'intéresse à la **préparation des activités d'audit** (planification des jours d'audit, réalisation de la grille d'audit).
- L'étape 4 concerne **l'activité d'audit** encadrée de ses réunions d'ouverture et de clôture.
- L'étape 5 est alors consacrée à la réalisation du **rapport d'audit**, à son approbation et à sa diffusion à l'équipe concernée.
- L'étape 6 correspond à la **clôture de l'audit**.

Le **suivi d'audit** peut alors se mettre en place, correspondant au choix des plans d'action, à la mise en place des actions correctives et préventives ciblées, au suivi de leur avancement et à la vérification de leur efficacité par la programmation éventuelle d'audit ultérieur.

Afin de décrire notre méthodologie de travail, nous avons regroupé en 3 phases («Pré-audit », «Audit » et «Post-audit ») les différentes étapes décrites précédemment. La figure n°5 ci-joint schématise ces différentes phases :

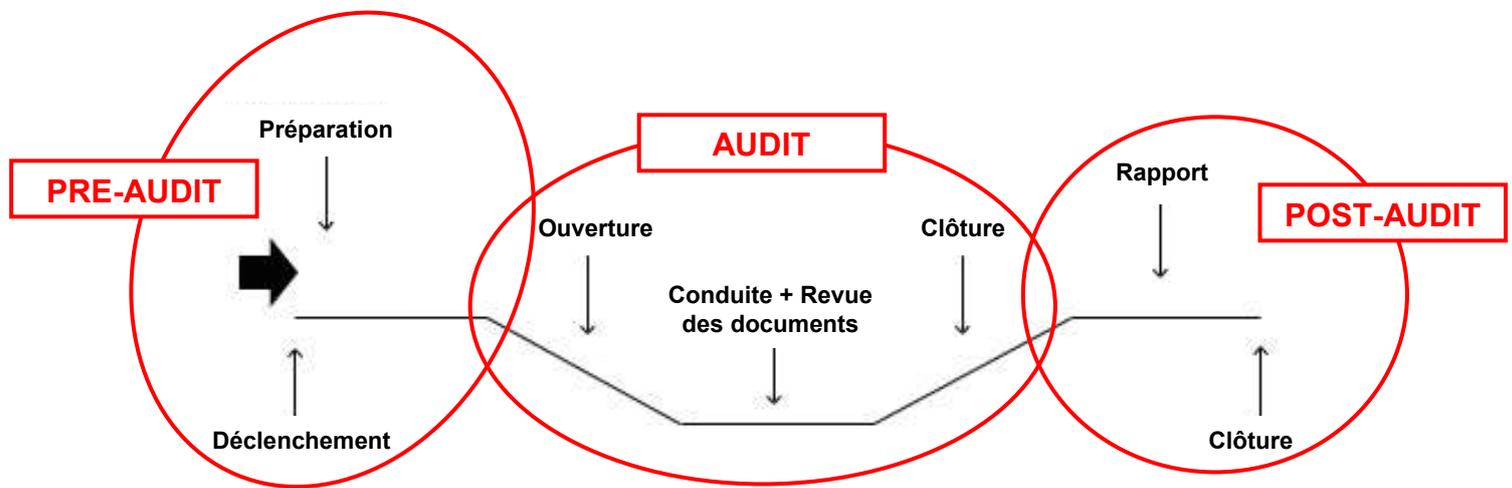


Figure n°5 : Les différentes phases d'un audit

## I. PHASE PRE-AUDIT

### 1. MISE EN PLACE D'UN GROUPE DE TRAVAIL

Pour validation de la démarche, une présentation du projet a été réalisée auprès du pharmacien responsable du secteur « Technique, Evaluation, Recherche » et au pharmacien gérant de la PUI.

Nous avons ensuite constitué un groupe de travail composé :

- Pour l'aspect méthodologique :
  - D'un ingénieur qualité et sécurité des soins (détaché à 40% sur le circuit des produits de santé), nommé responsable de l'équipe d'audit.
  - Du pharmacien Responsable Assurance Qualité (RAQ) de la PUI.
- Pour l'aspect conception des locaux, installation de traitement d'air :
  - D'un ingénieur hospitalier responsable de la qualité de l'air, membre de la Délégation Management des Risques du CHRU.
- Pour l'expertise technique externe à notre unité :
  - Du pharmacien responsable de l'UF Fabrication / Contrôle de la PUI (hors URCC), également Responsable du Système de Management de la Qualité (RSMQ) de l'établissement.
- Pour l'expertise technique interne à notre unité :
  - Du pharmacien référent de l'activité
  - D'un préparateur
  - D'un interne (moi-même)

Les **objectifs principaux** du groupe de travail ont été les suivants :

- Validation de la méthodologie de travail
- Validation des grilles d’audit
- Détermination du planning
- Participation à la phase d’audit pour l’ensemble du groupe, à l’exception du pharmacien et du préparateur de l’unité à évaluer
- Validation du rapport d’audit avant présentation à l’équipe de l’URCC

Au total, **5 réunions qualité** nous ont permis d’aborder et de valider l’ensemble des points détaillés dans la partie suivante. De plus, avant chaque journée d’audit, les auditeurs se sont réunis afin de lever les derniers points d’interrogation concernant le support d’audit.

## **2. REALISATION DE LA GRILLE D’AUDIT**

La figure n°6 ci-dessous permet d’illustrer la méthodologie détaillée dans cette partie. De plus, un extrait d’une partie de la grille réalisée est présenté à l’annexe n°1 du présent manuscrit.

Thèmes	Sous-thèmes	Localisation BPP	ITEMS	Recueil d’information	Précisions	Remarques	Justifications
Titre	Titre	1.3.1	1.3.1. Dispositions générales	Titre			
Titre	Titre	1.3.1	Il est nécessaire de :	Titre			
Fabrication	Préparation	1.3.1	- réaliser une seule préparation à la fois afin d’éviter les risques d’erreurs et de contaminations ;	Observer	sur 15 prép.		

Figure n°6 : Extrait de la grille d’audit

### **a. Constitution des items de la grille**

La grille d’audit a été réalisée à l’aide du logiciel Microsoft® Office Excel®. Le **texte** des BPP a été **conservé dans son intégralité**, afin de ne pas en modifier le sens et de garantir une interprétation correcte des items par les auditeurs. Les annexes des BPP ont également été insérées aux endroits appropriés.

De plus, compte tenu du changement majeur de la réglementation de l’étiquetage des préparations par le **décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012** [22], celui-ci a été intégré au support d’évaluation.

Ce texte a ensuite été découpé par paragraphe puis par phrase ; chaque phrase ayant ensuite été subdivisée ou dupliquée si nécessaire afin de ne garder qu'**une seule notion par item** créé.

Exemple : La phrase « 3.1.2.10. Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation, y compris sa délivrance et son expédition le cas échéant. » a été subdivisée en 3 items que sont :

- Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation.
- Les enregistrements assurent la traçabilité de la délivrance de chaque lot.
- Les enregistrements assurent la traçabilité de l'expédition de chaque lot le cas échéant.

Ensuite, nous avons choisi comme **périmètre de travail** : les préparations stériles contenant ou non des substances dangereuses. Ce choix permet donc une applicabilité de la démarche aux structures de préparations de nutrition parentérale, de chimiothérapie, de produits radio-pharmaceutiques et de produits aseptiques non dangereux.

Une fois le périmètre de travail défini et les différents items subdivisés, nous avons sélectionné **les items à auditer** qui ont été répartis dans 3 catégories :

- **Les items à auditer** : laissé en blanc dans l'outil
- **Les items non applicables** : surlignés en rose dans l'outil  
Ces items ont été considérés comme non applicables (NA) à notre structure (Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques) ; mais ils pourraient être audités dans d'autres structures de préparation stérile.
- **Les items non audités** : surlignés en gris dans l'outil  
Il s'agissait pour ces items de généralités, de définitions, de doublons ou d'items ne correspondant pas au périmètre des préparations stériles. Le motif de non sélection de ces items a été systématiquement justifié dans la colonne intitulée « Justification » (cf annexe n°1 et figure n°6).  
Concernant les doublons, la référence à l'item correspondant a également été précisée dans cette même colonne (exemple : cf 3.1.2.11).

Enfin, pour certains items, la partie de la phrase sur laquelle il convient de s'attarder a été mise en gras dans la grille.

## **b. Classement des items selon une cartographie d'un processus de préparation standard**

### ➤ Présentation de la cartographie

Une cartographie d'un processus de préparation standard a été réalisée et a permis de distinguer plusieurs thèmes. Pour certains d'entre-eux, un plus grand niveau de précision a été apporté en créant des sous-thèmes, voire parfois un troisième niveau de détail.

Par exemple, le thème « Flux des Préparations Terminées » a été précisé par 3 sous-thèmes reprenant les notions de « Stockage », de « Dispensation » et de « Transport ».

Un schéma reprenant la cartographie de processus standardisé est présenté figure n°7 page 33.

### ➤ Champ d'application des thèmes et sous-thèmes

La définition et le champ d'application de chaque thème et sous-thème de la cartographie sont détaillés ci-dessous :

- **Flux des matières premières** : A la différence de la définition donnée dans le glossaire des BPP définissant par matière première à usage pharmaceutique « *tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés)* » ; le terme matière première s'applique ici à l'ensemble des produits entrant dans le processus de fabrication tels que les spécialités pharmaceutiques, les articles de conditionnements (poches de solutés massifs, seringues, infuseurs), les solvants et les dispositifs médicaux nécessaires à la préparation (seringues, aiguilles, prise d'air, dispositifs de prélèvement, etc).

Ce thème est divisé en 3 sous-thèmes que sont la réception, le stockage et la décontamination de surface.

- Le thème « **Fabrication** » comporte 4 sous-thèmes que sont la préparation, l'étiquetage, le conditionnement et la sous-traitance. A la différence de la définition donnée dans le glossaire des BPP pour le terme conditionnement, nous avons souhaité distinguer l'étiquetage du conditionnement.

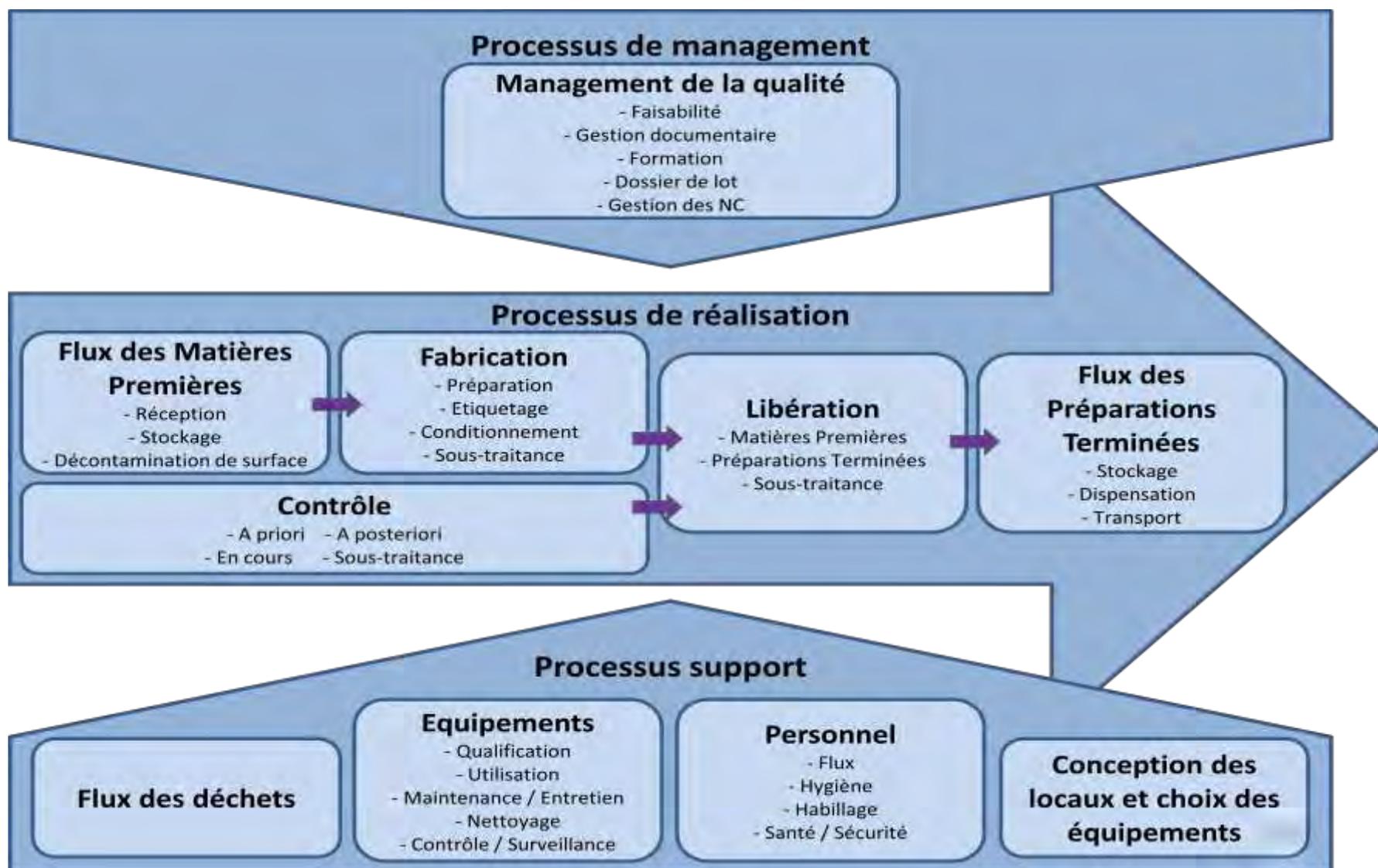


Figure n°7 : Cartographie d'un processus standard de préparation

- Le thème « **Contrôle** » comporte 4 sous-thèmes :
  - Contrôle a priori : regroupe l'ensemble des contrôles à réaliser avant la fabrication
  - Contrôle en cours : regroupe l'ensemble des contrôles à réaliser pendant les étapes de fabrication
  - Contrôle a posteriori : regroupe l'ensemble des contrôles à réaliser après la fabrication
  - Sous-traitance

Dans ces sous-thèmes, sont également intégrés les items concernant les échantillons (échantillonnage, échantillothèque, etc).

- Le thème « **Libération** » est divisé en 3 sous-thèmes dont un correspondant à la sous-traitance. Les 2 autres distinguent d'une part la libération des matières premières (matières premières et article de conditionnement) et d'autre part à la libération des préparations terminées conformément à la définition des BPP.
- Le thème « **Flux des préparations terminées** » a été scindé en 3 sous-thèmes que sont le stockage, la dispensation et le transport de ces préparations terminées ; une précision a été apportée dans le sous thèmes « transport » en y classant les items relatifs à la sous-traitance.
- Le thème « **Management de la qualité** » a été choisi pour regrouper des notions transversales pouvant interagir à chaque étape du processus. Nous avons distingués 5 sous-thèmes :
  - La « Faisabilité » qui est « *l'appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques* » ; comme défini par les BPP.
  - Gestion documentaire : Ce sous-thème reprend l'ensemble des notions générales relatives à la gestion documentaire ; telles que la procédure de maîtrise des documents ou la gestion de l'archivage. D'ailleurs, un troisième niveau de précision permet de distinguer les items relatifs à l'archivage de ceux ne s'y rapportant pas. D'autre part, l'ensemble de la documentation qualité exigée (procédures, modes opératoires, documents d'enregistrements, etc) a été intégré dans les thèmes auxquels ils faisaient références.

- Formation : Cette thématique peut effectivement s'appliquer à l'ensemble des étapes de notre processus (fabrication, contrôle, transport, équipements, etc).
  - Gestion des non conformités (NC) : Ce sous-thème regroupe les items relatifs à la gestion des NC ainsi que ceux relatifs à la pharmacovigilance.
  - Dossier de lot : Ce thème englobe les items relatifs au dossier de lot ainsi que ceux relatifs au registre des préparations.
- Le thème **« Flux des déchets »**
  - **Equipements** : Nous avons regroupé sous le terme « équipements » l'ensemble des équipements, appareils, installation de traitement d'air et logiciel(s) utilisé(s). Ce thème est subdivisé en 5 sous-thèmes que sont la qualification, l'utilisation, la maintenance / entretien, le nettoyage et le contrôle / surveillance.
    - Le sous-thème « Qualification » regroupant ici les notions de qualification, de requalification et d'étalonnage.
  - Le thème **« Personnel »** est divisé en 4 sous-thèmes que sont les flux, l'habillement, l'hygiène et la Santé / Sécurité.
  - Le thème **« Conception des locaux et choix des équipements »** regroupe l'ensemble des éléments devant être pris en compte au moment de la conception d'une nouvelle unité de préparation ou de l'achat de nouveaux équipements.

### c. **Choix des méthodes de recueil d'information**

Le recueil d'information a été réalisé selon les 3 méthodes décrites au paragraphe 6.5.4 de la norme ISO 19011 : 2002 [21] qui sont :

- **L'observation**
- **La vérification documentaire** (c'est-à-dire la recherche d'éléments de preuves tels qu'une procédure, une fiche d'instruction, un enregistrement, etc)
- **L'interrogation du personnel**

De préférence, **une seule méthode a été choisie par item** afin de n'avoir qu'une seule réponse possible à l'item. L'observation et la vérification documentaire ont

également été préférées à l'interrogation du personnel en vue de limiter les difficultés d'interprétation.

Pour certains items, des précisions ont été apportées concernant le recueil d'information dans la colonne intitulée « Précision » (cf annexe n°1 et figure n°6). Il peut s'agir d'une précision concernant :

- Un nombre à auditer (nombre de personnes à interroger, nombre de préparations à observer, nombre d'étiquettes à observer, etc)
- Le type de personne à interroger (pharmaciens, préparateurs, agents de pharmacie, etc)
- La manière dont nous avons interprété l'item pour l'évaluer

Ainsi, lors des réunions préparatoires de l'audit, il a été convenu :

- d'observer sur 15 entités (exemple : préparations, étiquettes, contrôle, dossier de lot, etc) car cela correspond en moyenne à 10% de notre activité quotidienne.
- de n'observer qu'une seule fois les mentions reproductibles puisque dépendantes d'un paramétrage de système informatisé (exemple : ordonnancier, étiquettes, etc).
- d'interroger l'ensemble du personnel présent le jour de l'audit.

Enfin, des remarques concernant uniquement notre activité ont été ajoutées dans la colonne intitulée « Remarques » (cf annexe n°1 et figure n°6).

#### **d. Respect de la structure des BPP**

Afin de retrouver facilement le contexte d'un item lors de l'audit, 2 précisions ont été ajoutées au fichier initial. Nous avons dans la grille :

- reporté pour chaque item sa numérotation dans les BPP au niveau de la colonne intitulée « Localisation BPP » (cf annexe n°1 et figure n°6).
- indiqué le mot « Titre » pour chaque titre ou sous-titre de chapitre des BPP dans les colonnes intitulées « Thèmes », « Sous-thèmes » et « Façon d'auditer » (cf annexe n°1 et figure n°6). Ainsi lors de l'extraction des grilles par thèmes, les lignes de titre sont visualisables et permettent une phase d'audit plus aisée.

### **e. Cas particuliers de certains items**

Pour certains items, nous avons créé un onglet intitulé « détails » en parallèle du fichier initial d'audit, apportant un meilleur degré de précision pour la réalisation du plan d'action. Ainsi, 2 tableaux ont été réalisés (cf annexe n°2) :

- Le premier a permis de répondre à plusieurs items pour l'ensemble des équipements de l'unité.
- Le deuxième a permis de répondre à différents items pour l'ensemble des zones classées de notre unité.

La **cotation** par conforme ou non conforme **des items** concernés par cet onglet « détails » a été faite comme suit :

- 1 seul « point » de conformité ou de non conformité était attribué pour l'item et non 1 point par équipement ou zone classée.
- Si l'ensemble des équipements ou des zones classées auditées répondaient conformes à l'item, alors celui-ci était coté conforme. Par contre, à partir d'un seul équipement ou d'une seule zone répondant non conforme à l'item, celui-ci était coté non conforme.

## **II. PHASE DE REALISATION DE L'AUDIT**

Les **auditeurs** ont été choisis parmi les membres du groupe de travail. Tous ont participé à une ou plusieurs parties de la phase d'audit, à l'exception du préparateur et du pharmacien de l'unité audité afin d'assurer l'objectivité et l'impartialité du processus d'audit (comme mentionné au paragraphe 8.2.2 : Audit interne de la norme NF EN ISO 9001 : 2008 [23]).

Chacune des périodes de l'audit a été réalisée au minimum par un trio d'auditeurs comprenant :

- Une personne compétente en qualité
- Une personne ayant des compétences techniques étant extérieure à la structure audité
- Une personne travaillant dans la structure à auditer pour aider dans la mise à disposition des éléments de preuves (l'interne de l'unité audité)

Une **réunion d'ouverture** a eu lieu permettant la présentation du projet à l'équipe de l'URCC. Cette réunion a également permis d'insister sur l'objectif de mise en place d'une dynamique d'amélioration de la qualité au sein de l'unité ; l'audit ne devant en aucun cas être perçu comme la réalisation d'un contrôle dans un objectif de sanction.

Le tableau n°2 ci-joint détaille le temps consacré et les thèmes abordés à chaque partie de l'audit ; celui-ci s'étant déroulé sur 5 jours entre le 15 février et le 27 mars 2013.

Partie d'audit	Temps consacré en heures (h)	Périmètre de l'audit
Partie 1	7,5 h	- Flux des matières premières - Flux des déchets - Fabrication - Transport
Partie 2	2,5 h	- Conception des locaux et choix des équipements - Equipements
Partie 3	3 h	- Management de la qualité
Partie 4	2 h	- Questions au pharmacien référent de l'unité
Partie 5	3 h	- Contrôle - Personnels - Libération

Tableau n°2 : Thèmes abordés lors de chaque phase d'audit

Enfin, lors de la dernière partie de l'audit, une **réunion de clôture** a été réalisée par les auditeurs afin de donner un aperçu des tendances globales et des faits marquants de l'évaluation au pharmacien de l'unité.

### **III. PHASE POST-AUDIT**

Fin avril, les **résultats de l'audit** ont été présentés au groupe de travail pour validation. Les taux de conformité par thème et sous-thème ont été décrits et les principales NC ont été présentées.

Cette même présentation a ensuite été réalisée auprès de l'équipe de l'URCC qui a accueilli la démarche positivement.

Un plan d'action a alors été déterminé afin de mettre en place les actions correctives nécessaires à la levée des NC mises en évidence. Celui-ci sera expliqué dans la partie suivante.

# TROISIEME PARTIE

## RESULTATS ET DETERMINATION DU PLAN D'ACTION

Dans cette troisième partie, nous détaillerons tout d'abord les résultats généraux concernant l'outil créé, puis nous nous intéresserons aux résultats obtenus lors de l'évaluation de notre unité, pour terminer ensuite par la justification de notre plan d'action.

### **I. RESULTATS GENERAUX SUR L'OUTIL**

#### **1. EXEMPLE DE GRILLE D'AUDIT PAR THEME**

Après application des différents filtres sur le fichier initial, on obtient des **grilles d'audit par thème ou sous-thème**. Il est ainsi possible de réaliser 10 à 33 grilles d'audit thématique, selon que l'on filtre par thème ou par thème et sous-thème. Un exemple de grille d'audit par thème est présenté tableau n°3 ci-après. Il s'agit de la grille d'audit du thème « Fabrication », sous-thème « Conditionnement ».

#### **2. DOCUMENTATION QUALITE EXIGEE PAR LES BPP**

Grâce à ce travail, nous avons également souhaité extraire **l'ensemble de la documentation qualité exigée explicitement par les BPP** (procédures, fiches d'instructions, enregistrement, etc).

Le tableau présenté en annexe n°3 reprend donc l'ensemble de cette documentation classée par les thèmes et sous-thèmes définis. Ce tableau constitue ainsi un support intéressant pour créer ou mettre à jour la base documentaire d'une unité de préparation.

Localisation BPP	ITEMS	Façon d'auditer	Précisions	C	NC	Remarques
<b>Chap 1</b>	<b>Chapitre 1 - Préparation</b>	<b>Titre</b>				
<b>1.2</b>	<b>1.2. Matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement</b>	<b>Titre</b>				
<b>1.2.6</b>	1.2.6. Articles de conditionnement	<b>Titre</b>				
<b>1.2.6</b>	Le choix des articles de conditionnement est notamment effectué afin que toute ouverture inopportune ou altération du conditionnement des préparations terminées soit facilement décelable.	Interroger	Pharmacien			
<b>1.4</b>	<b>1.4. Opérations de conditionnement</b>	<b>Titre</b>				
<b>1.4</b>	L'identité des articles de conditionnement est vérifiée.	Observer	sur 15 prép.			
<b>1.4</b>	et l'état de propreté des articles de conditionnement est vérifié.	Observer	sur 15 prép.			
<b>Chap 3</b>	<b>Chapitre 3 - Gestion de la qualité et Documentation</b>	<b>Titre</b>				
<b>3.4</b>	<b>3.4. Documents nécessaires</b>	<b>Titre</b>				
<b>3.4.2</b>	3.4.2. Procédures et instructions générales	<b>Titre</b>				
<b>3.4.2.2</b>	3.4.2.2. <i>Opérations de préparation et de conditionnement</i>	<b>Titre</b>				
<b>3.4.2.2</b>	Des instructions de conditionnement sont également rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement.	Vérifier documentation				
<b>Chap 6</b>	<b>Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles</b>	<b>Titre</b>				
<b>6.2</b>	<b>6.2. Procédés de préparation</b>	<b>Titre</b>				
<b>6.2.2.3.1</b>	6.2.2.3.1. <i>Préparation aseptique en système clos</i>	<b>Titre</b>				
<b>6.2.2.3.1</b>	Les préparations terminées sont des solutions stériles ou des systèmes dispersés stériles issus d'une ou plusieurs des opérations (transfert, dissolution, dilution) en système clos et présentées dans un contenant stérile adapté à l'administration.	Observer	sur 15 prép.			
<b>Chap 7</b>	<b>Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement</b>	<b>Titre</b>				
<b>7.6</b>	<b>7.6. Conditionnement</b>	<b>Titre</b>				
<b>7.6</b>	L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible.	Observer	sur 15 prép.			
<b>7.6</b>	Si possible les préparations contenant des substances dangereuses sont présentées prêtes à l'emploi, c'est à dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.	Observer	sur 15 prép.			
<b>7.6</b>	L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire. L'utilisation et les caractéristiques de l'emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de l'emballage primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.	Observer et interroger				

Prép. = Préparation(s)

Tableau n°3 : Grille d'audit du thème « Fabrication », sous-thème « Conditionnement »

### **3. LA GRILLE EN QUELQUES CHIFFRES**

L'outil réalisé comprend donc un total de 1122 items, dont 884 items auditables. Le tableau n°4 reprenant les chiffres généraux relatifs à cette grille est présenté ci-dessous.

		<b>Nombre</b>
<b>Items auditables</b>	<b>Total</b>	<b>880</b>
	Items audités	461
	Items non applicables à notre activité	419
<b>Items non auditables</b>	<b>Total</b>	<b>242</b>
	Nombre de doublons	125
	Nombre de généralités et définitions	80
	Nombre de définitions	27
	Hors périmètre de travail	10
<b>Total d'items de la grille</b>		<b>1122</b>

Tableau n°4 : Nombre total d'items de la grille

## **II. PRESENTATION DES RESULTATS URCC**

La phase d'audit permettant l'évaluation du taux de conformité de notre unité au regard des BPP a été réalisée sur 5 dates nécessitant un total de 18 heures environ et a impliqué 5 personnes.

Le tableau de synthèse n°5 présenté ci-dessous reprend l'ensemble des taux de conformité obtenus pour chaque thème et sous-thèmes de défini par la cartographie d'un processus standard de préparation.

<b>Thèmes</b> - Sous-thèmes ▪ 3 <sup>ème</sup> niveau de classement	<b>Nombre d'items dans la grille</b>	<b>Nombre d'items audités à l'URCC</b>	<b>Conformités</b>	
			<b>Nombre</b>	<b>%</b>
<b>Flux Matières Premières</b>	<b>54</b>	<b>34</b>	<b>21</b>	<b>62%</b>
- Réception	28	17	14	82%

- Stockage	22	13	5	39%
- Décontamination de surface	4	4	2	50%
<b>Fabrication</b>	<b>130</b>	<b>66</b>	<b>38</b>	<b>58%</b>
- Préparation	55	27	21	78%
- Etiquetage	43	31	10	32%
- Conditionnement	20	8	7	88%
- Sous-traitance	12	NC	NC	NC
<b>Contrôle</b>	<b>205</b>	<b>35</b>	<b>16</b>	<b>46%</b>
- A priori	86	9	7	78%
- En cours	9	7	2	29%
- A posteriori	96	19	7	37%
- Sous-traitance	14	NC	NC	NC
<b>Libération</b>	<b>21</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>29%</b>
- Matières Premières	5	NC	NC	NC
- Préparations Terminées	13	7	2	29%
- Sous-traitance	3	NC	NC	NC
<b>Flux des préparations terminées</b>	<b>33</b>	<b>18</b>	<b>6</b>	<b>33%</b>
- Stockage	4	2	1	50%
- Dispensation	11	11	4	36%
- Transport	18	5	1	20%
▪ <i>Hors sous-traitance</i>	6	5	1	20%
▪ <i>Sous-traitance</i>	12	NC	NC	NC
<b>Flux des déchets</b>	<b>41</b>	<b>27</b>	<b>9</b>	<b>33%</b>
<b>Equipements</b>	<b>93</b>	<b>75</b>	<b>40</b>	<b>53%</b>
- Qualification	17	15	11	73%
- Utilisation	9	8	5	63%
- Maintenance / Entretien	8	6	2	33%
- Nettoyage	9	8	4	50%
- Contrôle / Surveillance	50	38	18	47%
<b>Personnel</b>	<b>50</b>	<b>34</b>	<b>17</b>	<b>50%</b>
- Flux	11	8	4	50%
- Habillage	12	7	4	57%
- Hygiène	9	9	4	44%
- Santé / Sécurité	18	10	5	50%
<b>Conception des locaux et choix des équipements</b>	<b>92</b>	<b>44</b>	<b>30</b>	<b>68%</b>
<b>Management de la qualité</b>	<b>161</b>	<b>121</b>	<b>54</b>	<b>45%</b>
- Faisabilité	49	25	11	44%
- Gestion documentaire	39	34	20	59%
▪ <i>Hors Archivage</i>	23	21	10	48%
▪ <i>Archivage</i>	16	13	10	77%
- Formation	14	12	2	17%

- Dossier de lot	36	32	15	47%
- Gestion des NC	23	18	6	33%
<b>TOTAL</b>	<b>880</b>	<b>461</b>	<b>233</b>	<b>50,5%</b>

NC = Non Concerné

Tableau n°5 : Synthèse des taux de conformité obtenus après audit de  
l'URCC du CHRU de Lille

Ainsi, on observe donc un taux de conformité global de 50,5% ce qui constitue un résultat plutôt positif et encourageant. Certains thèmes sont notamment mieux maîtrisés que d'autres au vu de ces résultats d'audit. On pourra noter des taux de conformité très satisfaisants pour certaines étapes du processus de réalisation, telles que les étapes de réception des matières premières (82%), de préparation (78%), de conditionnement (88%) et de contrôle a priori de la préparation (78%). Concernant les processus supports et de management, des résultats intéressants ont été obtenus pour la qualification des équipements (73%) et l'archivage de la documentation (77%).

### **III. DETERMINATION DU PLAN D'ACTION**

#### **1. CHOIX DU PLAN D'ACTION GLOBAL**

##### **a. Priorisation en fonction du taux de conformité aux BPP**

La détermination de notre plan d'action s'est principalement faite en fonction **du taux de conformité obtenus** pour chaque thème et sous-thème. Ce taux de conformité conditionnait la mise en place d'un plan d'action à court, moyen ou long terme selon le tableau n°6 présenté ci-dessous.

<b>Taux de conformité</b>	<b>Délai d'action</b>
< 40%	A court terme = Action dans les 3 à 4 mois
40-60%	A moyen terme = Action dans les 6 à 8 mois
60-80%	A long terme = Action dans les 12 mois
> 80%	Pas d'action à prévoir

Tableau n°6 : Délai de mise en place des actions en fonction du taux de conformité

Les premiers thèmes et sous-thèmes pour lesquels une réflexion a été engagée sont ceux ayant obtenu un taux de conformité inférieur à 40%. Les voici énumérés ci-dessous :

- Flux des matières premières → Stockage
- Fabrication → Etiquetage
- Contrôle → En cours
- A posteriori
- Libération
- Flux des préparations terminées → Dispensation
- Transport
- Flux des déchets
- Equipements → Maintenance / Entretien
- Management de la qualité → Formation
- Gestion des non-conformités

#### **b. Criticité et rapidité d'exécution des actions**

Dans un deuxième temps, pour les thèmes listés précédemment, le caractère prioritaire ou non de ces thématiques a été évalué en fonction de leur criticité et en fonction de la rapidité d'exécution des actions. Notre démarche est expliquée ci-dessous.

##### ➤ Flux des matières premières → Stockage

Le taux de conformité de 39% obtenu pour cette thématique s'explique entre autres par l'absence d'une zone de quarantaine pour les réceptions défectueuses et par le manque de procédures et d'inventaires pour les dispositifs médicaux, solutés massifs et consommables.

Les axes d'amélioration concernant cette thématique semblant simples à réaliser, nous avons souhaité aborder ce thème rapidement lors du plan d'action. Cela nous a également permis d'impliquer rapidement l'ensemble de l'équipe de l'URCC dans cette démarche d'amélioration de la qualité.

##### ➤ Fabrication → Etiquetage

Le thème « Fabrication » semble être globalement maîtrisé compte tenu des taux de conformité obtenus en « Préparation » (78%) et en conditionnement (87%). Seul **l'étiquetage** des préparations ne répond pas aux exigences, ce qui est à relier à la parution du décret n°2012-1201 relatif à l'étiquetage des préparations et autres produits de santé [22] qui impose des mentions supplémentaires par rapport aux recommandations des BPP.

Il nous a donc semblé prioritaire de lever ces NC dans les plus brefs délais compte tenu du faible taux de conformité (32%) et de l'applicabilité de ce décret au 1<sup>er</sup> avril 2013. Cependant, il sera difficile de lever l'ensemble des NC de ce thème puisque nous dépendons d'éventuelles évolutions du logiciel Chimio<sup>®</sup> pour paramétrer notre étiquetage conformément à l'ensemble des critères demandés.

➤ Contrôle / Libération

Le thème « **contrôle** » est peu satisfaisant (46% de conformité) compte tenu de la criticité de ce thème ; seul le contrôle a priori semble maîtrisé (78% de conformité). Les faibles taux de conformité en cours de processus (29%) et a posteriori de celui-ci (37%) s'expliquent en partie par l'absence de moyen de contrôle ; qu'il s'agisse de double contrôle visuel lors de la phase de préparation ou de contrôle analytique à la sortie des préparations. En effet, les moyens techniques et humains actuellement à notre disposition nous permettent de réaliser uniquement un contrôle par pesée de la préparation de nos infuseurs de 5-FluoroUracile. Il est cependant intéressant de noter qu'une procédure d'achat est en cours afin d'équiper notre unité d'un équipement de contrôle analytique.

Pour le thème « **libération** », seul 2 items sur 7 ont été considérés conformes aux BPP. En effet, il n'existe à ce jour dans notre unité aucune procédure décrivant l'étape de libération, et aucune véritable libération n'est réalisée par le pharmacien sur le dossier de lot de préparation. La libération des préparations est actuellement réalisée lors du contrôle de sortie des préparations (vérification du conditionnement, de l'étiquetage, etc) par la personne en charge du contrôle qu'il s'agisse d'un préparateur, d'un externe, d'un interne ou d'un pharmacien.

Ces deux étapes que sont le contrôle et la libération ne sont donc pas distinctes dans notre organisation actuelle. Une réflexion globale relative aux thématiques de contrôle et de libération devra donc être menée à court terme compte tenu de la criticité de ces deux étapes dans un processus de préparation.

➤ Flux des préparations terminées → Dispensation

Le taux élevé de NC de cette thématique s'explique d'une part par l'absence de traçabilité de la dispensation des préparations de la pharmacie vers les services de soins. D'autre part, l'ordonnancier réalisé quotidiennement dans notre unité correspond en réalité au registre des préparations réalisées et non à un véritable

ordonnancier puisqu'aucun numéro de dispensation n'est attribué. Il conviendrait selon les BPP d'avoir un **registre des préparations réalisées** et un **ordonnancier** des préparations dispensées.

Cette problématique de la distinction du registre des préparations de l'ordonnancier fera l'objet à court terme d'une recherche d'un nouveau paramétrage sur notre logiciel de préparation.

➤ *Flux des préparations terminées → Transport*

Pour ce thème, seul 1 item sur les 5 audités a été évalué conforme aux BPP. Ce résultat s'explique par une absence de traçabilité de l'expédition des préparations de la pharmacie vers les services de soins, par un respect non-systématique de la chaîne du froid et des horaires de passage lors de l'acheminement des produits pouvant entraîner la péremption de certaines préparations.

Pourtant, malgré un faible taux de conformité, il sera difficile de mettre en place des actions à court terme pour cette thématique puisque l'organisation de l'acheminement des produits de santé est réalisée par la cellule logistique de notre établissement et non par notre unité. Le plan d'action concernant cette thématique est donc reporté à moyen voire à long terme.

➤ *Flux des déchets*

Ce thème évalué à 33% de conformité aux BPP s'explique par l'absence de zone de quarantaine définie pour certains produits (périmés, retraits de lots, préparations refusées, préparations retournées, préparations rappelées, etc) ainsi que par l'absence de certificat de destruction et par le manque de certains documents qualité.

Pour les mêmes raisons que celles énoncées pour le « Stockage », nous avons souhaité aborder ce thème rapidement lors du plan d'action.

➤ *Equipements → Maintenance / Entretien*

Lors de l'audit de ce thème, nous avons obtenu 4 items non-conformes sur 6. Ces NC correspondent principalement à un manque de documentation qualité (procédure de maintenance, d'entretien, établissement d'un plan de maintenance annuel).

Compte tenu du faible nombre de NC et afin de travailler plus globalement le thème « Equipements », nous avons décidé d'aborder ce sous-thème en même temps que les sous-thèmes « Qualification » et « Utilisation » des équipements. Le

taux de conformité moyen étant de 62% pour ces 3 sous-thèmes réunis, un plan d'action sera mis en place à plus long terme.

➤ Management de la qualité → Formation

Pour ce thème évalué à 17% de conformité, les principales NC concernent la formation du personnel extérieur (personnel d'entretien, de maintenance, etc), la mise en place de plan de formation et la formation des personnels à la nature et aux risques des produits manipulés. Un manque de formation continue et de formalisation de la formation sont également à relever. Il est pourtant intéressant de noter que des formations communes à l'ensemble du personnel de pharmacotechnie se sont mises en place depuis début 2012 sur les thématiques de la préparation stérile et de la gestion documentaire. En 2013, un module concernant le risque chimique sera ajouté.

La formation, étape indispensable à la sécurisation de notre processus de fabrication semble donc prioritaire dans le choix de déploiement des actions. Cependant l'amélioration de notre système de formation passe par la création de supports adaptés et par la constitution d'une documentation qualité exhaustive. Cette thématique représente donc une charge de travail importante et l'échéance de mise en place a donc été définie en conséquence.

➤ Management de la qualité → Gestion des NC

Le taux de conformité de 33% obtenu s'explique par l'absence de mise en place au sein de l'unité d'une démarche permettant l'enregistrement exhaustif, le traitement et la conservation des documents relatifs aux non-conformités ou aux réclamations faites par les services de soins.

Cette démarche de traitements des événements qualité déjà mise en place au niveau de l'établissement devra être appliquée dans notre unité. Pour cela, une réflexion menée à court terme par un groupe de travail semble donc indispensable afin de mettre en place cette gestion des NC incontournable du management de la qualité.

**c. Choix du plan d'action à court terme**

La figure n°8 suivante résume donc le plan d'action à court terme que nous avons mis en place au sein de notre unité. Une démarche similaire devra être réalisée dans quelques mois afin de déterminer les plans d'action à moyen et à long terme.

	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Décembre
<b>Etiquetage</b>	■				
<b>Flux MP</b>		■			
<b>Flux des déchets</b>		■			
<b>Contrôle/Libération</b>			■		
<b>Dispensation</b>			■		
<b>Gestion des NC</b>				■	
<b>Formation</b>	■				

Figure n°8 : Diagramme de Gantt des actions à court terme

## **2. REALISATION DES PLANS D'ACTION PAR THEME**

Ensuite, des **plans d'action spécifiques** ont été réalisés par thème ou sous-thème. Pour cela, l'ensemble des NC obtenues lors de l'audit pour un thème ou sous-thème donné ont été reprises dans un tableau et une ou plusieurs actions permettant la levée de chaque NC ont été définies et validées.

La ou les personne(s) responsables de la mise en place, les moyens à utiliser pour sa réalisation et la date limite d'exécution de l'action ont également été définies. Un exemple de plan d'action concernant le thème « Flux des matières premières », sous-thème « Stockage » est présenté ci-après en tableau n°7.

Ces tableaux reprenant les plans d'action par thématique sont alors affichés dans notre unité et un point hebdomadaire est réalisé lors des réunions de service permettant de suivre l'avancement de chaque action. Un système de code couleur est appliqué aux différents tableaux permettant une visualisation rapide de l'état d'avancement des plans d'action. Le code couleur choisit est le suivant :

- Rouge : l'action n'est pas initiée
- Orange : l'action est en cours de réalisation
- Vert : l'action est réalisée

Localisation BPP	Items BPP évalué en tant que Non-conformité	Actions	Personne(s) responsable(s) sous validation du pharmacien	Moyens à utiliser	Période de réalisation de l'action
1.2.2	<b>Matières premières à usage pharmaceutique</b> Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont stockés dans une <b>zone spécifique</b> , en vue d'une destruction ou d'un refus.	1) Définir et délimiter une zone de quarantaine	1) PPH	1) Zone de quarantaine matérialisée par une caisse	1) 30/09/2013
1.2.2	<b>Articles de conditionnement</b> Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont stockés dans une <b>zone spécifique</b> , en vue d'une destruction ou d'un refus.				
1.2.5	<b>Articles de conditionnement</b> Le pharmacien est particulièrement vigilant sur la rotation des stocks d'article de conditionnement. Elles sont utilisées selon les règles « premier entré / premier sorti » et « premier à périmé / premier à sortir ».	2) Stockage des Dispositifs Médicaux (DM) par lot 3) Procédure d'Inventaire des périmés (DM + consommables divers)	2) PPH 3) PPH + Interne	2) Tiroirs avec séparateurs	2) 30/09/2013 3) 30/09/2013
3.4.2.1	La mise en quarantaine des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.	4) Rédaction d'une procédure de quarantaine accompagnée d'une FE permettant le suivi	4) PPH + Interne		4) 30/09/2013
3.4.2.1	Le stockage des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.	5) Procédure	5) PPH + Interne		5) 30/09/2013
7.3	Les mouvements d'entrée et de sortie des matières premières, des articles de conditionnement, des produits, du matériel se font sans remettre en cause la sécurité du dispositif de protection.	Dématérialisation prévue			Reporté à long terme
7.3	Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement permet de limiter le nombre de ces matériaux dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et d'éviter les risques de bris ou de confusion.	6) Préparation en flux tendu pour éviter de stocker		6) cf organisation de la nouvelle unité	
7.3	<b>Les transferts du local de stockage vers la salle de l'isolateur</b> Les transferts se font par l'intermédiaire de conteneurs hermétiques étiquetés permettant un transfert sécurisé.	Aucune action possible à ce jour			

FE = Fiche d'Enregistrement      Tableau n°7 : Plan d'action thème « Flux des Matières Premières », sous-thème « Stockage »

# QUATRIEME PARTIE

## DISCUSSION

La mise en place d'une démarche d'amélioration de la qualité passe souvent par l'évaluation de nos structures, nécessaire à une prise de conscience collective des forces et faiblesses de nos processus, permettant l'investissement nécessaire à une mise en conformité. Pour cela, la **mise à disposition aux professionnels concernés d'outils d'aide au diagnostic semble indispensable.**

### **I. PARALLELE AVEC D'AUTRES OUTILS EXISTANTS**

Ainsi, on peut citer différents outils d'aide au diagnostic.

#### **1. AU NIVEAU DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

Notamment pour l'**industrie pharmaceutique**, un guide d'aide à l'audit selon les GMP est mis en lien sur le site de l'Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC) [24]. Ce guide accompagné de 3 annexes comprenant un questionnaire pré-audit, une grille d'audit et un guide d'aide à la réalisation du rapport d'audit permet l'audit d'un site de production industriel au regard des ICH Q7 et Q10 (ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients et ICH Q10 Pharmaceutical Quality System).

#### **2. AU NIVEAU DE LA PHARMACIE HOSPITALIERE**

Au niveau **hospitalier**, des initiatives similaires voient régulièrement le jour. Notamment en Belgique où un manuel intitulé Manual for AutoEvaluation and Intercollegial Audit (MAEIA) a été conçu en 2000 et est régulièrement mis à jour au regard de l'évolution des pratiques par un groupe d'une cinquantaine de pharmaciens. Ce manuel d'auto-évaluation ou d'audit ne se basant pas sur un référentiel précis est découpé en 30 processus relatifs à l'ensemble des activités de la pharmacie hospitalière et totalise plus de 3700 questions [25]. Des processus-clés tels que les « Achats », les « Matières premières » ainsi que les « Cytostatiques » sont définis et

sont complétés de processus dits supports tels que les « Non-conformités », la « Formation » ou encore le « Système qualité ».

Enfin, concernant le domaine de la pharmacotechnie et plus précisément celui de la préparation de médicaments cytotoxiques, on retrouve une initiative du réseau régional de cancérologie de Lorraine (Oncolor) [26] et une initiative du CHU de Caen.

Le réseau Oncolor a mis en place sur mission de l'ARS Lorraine, un audit des unités de préparation des chimiothérapies anticancéreuses. Cet audit s'appuie sur un cahier des charges finalisé en juin 2009 par un groupe de pilotage pluridisciplinaire, dont le prolongement concret est la grille d'audit servant de support à la visite des unités et au rapport d'audit. Cette grille totalise 290 questions englobant l'ensemble du circuit des chimiothérapies, de la prescription à l'administration.

Quant au travail effectué par le CHU de Caen et publié en 2010 sur le site de l'Association pour le Développement de l'Internet en Pharmacie (ADIPh) [27], il s'agit d'une grille d'évaluation d'une unité de préparation de chimiothérapie au regard de différents référentiels encadrant cette activité (BPP, BPPH, PIC/S Guidelines, Standards de pratiques de l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP), décrets, arrêtés, etc). Cette grille comprend environ 350 items classés dans 14 thématiques différentes et intègre également les exigences relatives à la prescription et à l'administration.

## **II. FORCES ET LIMITES DE L'OUTIL CREE**

### **1. CHOIX DU REFERENTIEL DE TRAVAIL**

Dans le cadre d'une première démarche d'amélioration de la qualité de notre unité, nous avons choisi comme référentiel de travail les BPP ; référentiel officiel Français encadrant l'activité des préparations pharmaceutiques. Cependant certains points importants n'y sont pas ou peu détaillés et l'élargissement de cette démarche d'audit à d'autres référentiels, tels que les PIC/S, normes ISO (ISO 9001, 14644, 14698) ou autres, comme réalisé par le CHU de Caen [27], pourraient être intéressants. Pour notre unité, nous souhaitons dans un premier temps nous mettre en conformité au regard du référentiel standard avant d'étendre cette démarche de mise en conformité à d'autres référentiels.

## **2. FORCE DU CLASSEMENT PAR THEME DES ITEMS**

Le classement par thème et sous-thème des différents items de la grille a permis la réalisation de **l'audit thème après thème et non dans le sens littéral des BPP**, ce qui a permis une phase d'audit rapide et cohérente. En effet, un audit réalisé dans le sens littéral des BPP aurait été plus complexe puisque nous aurions dû revenir plusieurs fois à une même étape du processus.

Cette approche a également permis d'éviter l'audit à plusieurs reprises d'une même notion puisque les doublons ont été repérés facilement par l'approche thématique. De plus, **l'évaluation ou la ré-évaluation d'un thème précis du processus** de préparation est rendue possible grâce à cette méthode de classement.

Néanmoins, le classement de certains items dans un thème unique a parfois pu être difficile et peut rendre critiquable certains choix.

## **3. EXTRACTION DE LA DOCUMENTATION EXIGEE PAR LES BPP**

Le travail d'extraction de la documentation exigée par les BPP réalisé (cf annexe n°3), a eu un intérêt tout particulier pour notre unité. En effet, nous sommes sur le point de déménager vers une structure nouvellement construite et il était indispensable de créer à nouveau une partie de notre documentation qualité (flux des matières premières, flux des déchets, habillage, etc). Ce document de travail nous a donc permis d'être le plus exhaustif possible lors de la réalisation de la documentation qualité nécessaire à cette nouvelle structure.

## **4. UN OUTIL TRANSPOSABLE**

Lors de l'étape de sélection des items à auditer, nous avons retiré les items NA à notre structure de préparation afin qu'ils n'apparaissent pas dans nos grilles d'audit. Cependant, dans un objectif de transposabilité de l'outil à l'ensemble des unités de préparations stériles, ces items NA à l'URCC du CHRU de Lille ont été identifiés (surlignés en rose dans la grille) et classés par thème et sous-thème.

# **III. LA PHASE D'AUDIT**

## **1. INTERPRETATION DES TEXTES**

Une démarche similaire a eu lieu en 2009 à la PUI du Centre Hospitalier du Mans. L'évaluation de la conformité aux BPP de leurs préparations hospitalières [28] a été réalisée en s'intéressant aux chapitres 1 (Préparation) et 2 (Contrôles) et à l'annexe

A des BPP. A la différence de la méthodologie choisie par la PUI du Centre Hospitalier du Mans où chaque item des BPP a été reformulé sous forme de question, nous avons souhaité garder l’item tel qu’écrit dans les BPP afin de ne pas influencer l’auditeur par notre éventuelle interprétation.

## **2. CHOIX DU SYSTEME DE COTATION DES REPONSES**

Concernant la **cotation des réponses** aux items audités, nous avons choisi comme pour le CHU de Caen [27], un système de réponse de type binaire répondant par « Conforme » ou « Non conforme ». Le choix d’un système de cotation des réponses de type pair à 4 niveaux, tel que celui utilisé dans la certification des établissements de santé ou par le réseau Oncolor [26] (réalisé, réalisé en grande partie, partiellement réalisé, non réalisé) aurait également pu être utilisé. Ce système aurait permis une évaluation moins sévère de notre unité par l’apport d’un plus grand niveau de détail. En effet, lors de notre phase d’audit, pour chaque item ne répondant que partiellement à l’exigence, une cotation par NC a été attribuée.

De plus, par simplicité **aucune pondération** n’a été appliquée entre les différents items, alors que tous n’ont sans doute pas la même importance dans un processus de préparation. Cet outil n’a donc pas pour ambition de créer un indicateur scientifique rigoureux mais donne plutôt une tendance et une base de travail intéressante pour toute unité souhaitant améliorer la sécurisation de son processus de préparation.

## **3. AUDIT OU AUTO-EVALUATION ?**

Afin de réaliser le diagnostic qualité de notre unité, nous avons fait le choix de l’audit afin d’avoir un regard impartial lors de l’évaluation et une meilleure perception de la part du personnel de l’unité sur les actions à mener. Cependant, le choix de l’auto-évaluation semble également possible pour réaliser un premier état des lieux d’une unité de préparation.

## **4. EVALUATION PARTIELLE OU TOTALE ?**

Enfin, nous avons pris le parti d’évaluer notre unité au regard de l’ensemble des BPP mais une évaluation partielle peut également être envisagée. En effet, l’audit de notre unité comportait 461 items et ce nombre peut monter jusque 880 items maximum dans d’autres structures ce qui est conséquent. De plus, l’audit a déterminé un total de 228 NC, et ce nombre important a pu freiner la mise en place

immédiate d'actions correctives. Une évaluation partielle selon un ou plusieurs thèmes ou sous-thèmes ciblés permettrait donc probablement une phase d'audit et une mise en place d'action plus rapide.

#### **IV. RESULTATS ET MISE EN PLACE DU PLAN D'ACTION**

##### **1. REGARD SUR LES RESULTATS OBTENUS**

Ce résultat global de 50,5% de conformité ne doit pas être interprété comme une note de performance de notre unité de préparation et ne signifie pas que la sécurité des patients, du personnel et de l'environnement n'est pas assurée. Les BPP imposent en effet la rédaction d'un certain nombre de documents qualité qui sont partiellement présents dans notre unité. Ce manque de documentation et également de formalisation de certaines de nos pratiques (étude de faisabilité, gestion d'incidents qualité, sources de nos données de stabilité produits, etc) est à l'origine d'un grand nombre des NC relevées. De plus, il faut également prendre en compte que la conception de notre unité actuelle a été réalisée en 2004, c'est-à-dire antérieurement à la parution des BPP, ce qui peut expliquer d'autres points de NC retrouvés lors de l'évaluation des thèmes « Conception des locaux et choix des équipements » et « Equipements ». A ce propos, nous avons souhaité évaluer notre prochaine unité de préparation des chimiothérapies, actuellement en cours de qualification, sur le thème de la conception des locaux et du choix des équipements. Un taux de conformité de 86% a été obtenu comparativement au 68% obtenu pour l'unité actuelle (URCC). Cette évaluation permet ainsi de mesurer les avantages d'une nouvelle structure.

Ainsi, ce travail doit davantage être perçu comme un premier état des lieux à l'origine d'une démarche d'amélioration de la qualité. Il servira de point de comparaison pour mesurer l'évolution des actions correctives mises en place lors de futurs audits de suivi.

##### **2. UN MANQUE DE RESSOURCES HUMAINES**

###### **a. Dédiées à la qualité pour l'Institut de Pharmacie**

Le processus qualité nécessite des ressources humaines importantes et qualifiées. Pour cela, les sites industriels de production pharmaceutique respectant les standards de qualité internationaux dédient une part importante de leurs effectifs

aux activités d'Assurance Qualité et de Contrôle Qualité. Le chiffre de 25% du personnel total est régulièrement cité par les professionnels du secteur.

La part du personnel affecté aux activités d'assurance qualité au sein de l'institut de pharmacie est bien plus faible. La présence d'un ingénieur qualité à 40%, d'un pharmacien RAQ à 80%, et d'un pharmacien RSMQ missionné pour des activités de qualité en plus de son activité technique, ne suffise pas à satisfaire à l'ensemble des exigences réglementaires.

#### **b. Dédiées aux activités techniques de l'URCC**

Notre capacité à répondre aux exigences dépend également des effectifs dont nous disposons à l'URCC. A ce titre, la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) a récemment publié ses premières recommandations concernant l'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique [29]. Les données obtenues grâce au calculateur mis en ligne suggèrent 9,4 ETP préparateurs et 3,68 ETP pharmaciens ce qui est nettement supérieur aux effectifs actuellement présents dans notre unité (8 ETP préparateurs et 2 ETP pharmaciens).

Ce déficit en ressources humaines dédiées aux activités de qualité et de pharmacotechnie explique les difficultés rencontrées pour mener activement une politique qualité.

De plus, le déménagement de l'unité vers de nouveaux locaux avec réorganisation du circuit exige un investissement important de la part de l'équipe, et limite le temps consacré aux actions correctives. Pour celles mises en œuvre, elles devront être réalisées dans la projection de ce déménagement.

### **V. APPORT DE L'ÉVALUATION DE L'OUTIL PAR UNE AUTRE STRUCTURE**

Enfin, afin de valider l'applicabilité et la pertinence de notre outil pour d'autres structures de préparation, celui-ci a été testé par une unité de radio-pharmacie du CHRU de Lille.

Pour cela, une première réunion a été organisée, permettant l'explication de notre démarche et la présentation de l'outil au radiopharmacien et à l'interne de l'unité.

A la suite de cette rencontre, la grille d'audit réalisée leur a été transmise. La radiopharmacie a alors sélectionné les items applicables à son activité et a ensuite réalisé une auto-évaluation des sous-thèmes « Préparation » et « Etiquetage ».

Pour finir, un questionnaire (présenté en annexe n°4) leur a été soumis et une réunion de retour utilisant comme support ce questionnaire préalablement complété a eu lieu. Celle-ci nous a permis d'échanger sur nos expériences respectives et un regard globalement positif sur notre outil en est ressorti.

### **1. FORCES DE L'OUTIL**

Le principe de **classer par thème** les différents items des BPP selon une cartographie du processus a été jugé très pertinent. Les **méthodes de recueil d'information** proposées pour l'audit et la **conservation des titres** des BPP ont également été très appréciées.

### **2. LIMITES DE L'OUTIL**

La **difficulté d'interpréter certains items des BPP** a également été perçue par la radiopharmacie. Cependant, l'idée de reformulation des items complexes ne semble pas pertinente puisque l'on risquerait de biaiser l'interprétation et de perdre en objectivité.

D'autre part, la **priorisation des actions correctives** grâce à cette évaluation a été **jugée difficile** compte tenu de l'absence de pondération appliquée aux différents items. Dans la situation actuelle, une évaluation du degré de criticité des différents items NC semble donc indispensable à cette priorisation.

### **3. PERSPECTIVES**

Enfin, de notre échange est ressortie la nécessité de présenter cet **outil clé en main**, accompagné d'un **guide explicatif**.

Nous pourrions alors envisager une diffusion de ce travail de la même manière que l'outil pluridisciplinaire pour l'autoévaluation et la gestion des risques liés à la prise en charge médicamenteuse : **Inter Diag Médicaments**<sup>®</sup>. Celui-ci a été créé par l'Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médicaux-sociaux (ANAP) [30] et s'organise autour de plusieurs onglets : le mode d'emploi, l'identification de la structure auditée, les différentes grilles d'évaluation, le tableau des scores automatisé, la synthèse des résultats et la cartographie des points forts et vulnérabilités du service audité.

# CONCLUSION

L'outil réalisé représente donc un support intéressant pour toutes unités désirant évaluer son processus de préparation au regard des BPP. Actuellement, une réflexion est en cours pour diffuser cet outil à plus grande échelle.

Cet audit a également permis de sensibiliser notre équipe à l'importance de la qualité dans leur pratique quotidienne et a permis d'initier une première démarche d'amélioration de la qualité dans notre unité.

Après mise en conformité de notre unité sur le plan technique au regard des BPP, une extension du projet à d'autres référentiels pourra être envisagé, notamment aux exigences de management de la qualité. L'un des objectifs à plus long terme serait d'obtenir une certification ISO 9001 de notre unité de production.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Plan cancer 2003-2007 : Mission Interministérielle pour la lutte contre le cancer, 24 mars 2003, disponible sur <http://www.plan-cancer.gouv.fr/historique/plan-cancer-2003-2007.html>
- [2] Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, JO du 26 août 2008
- [3] Circulaire n°DHOS/SDO/2005/101 relative à l'organisation des soins en cancérologie, du 22 février 2005
- [4] ANSM, Les Bonnes Pratiques de Fabrication, Paris, Janvier 2011
- [5] European Commission, EudraLex - Volume 4 Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Décembre 2010
- [6] ISO, Norme NF EN ISO 14644 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés relative à la contamination particulaire des zones à atmosphères contrôlée, Avril 2013
- [7] ISO, Norme NF EN ISO 14698 : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination, Mars 2004
- [8] ANSM, Les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière, Paris, Juin 2001
- [9] IGAS, Rapport n°2005-188 sur les préparations pharmaceutiques à l'hôpital et à l'officine, Paris, Janvier 2006
- [10] ANSM, Les Bonnes Pratiques de Préparation, Paris, Décembre 2007
- [11] PIC/S, Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, PE 010, Octobre 2008
- [12] AFNOR, NF S 90-351 : Etablissements de santé - Zone à environnement maîtrisés - Exigences relatives à la contamination aéroportée, France, Avril 2013
- [13] Ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée, JO n°98 page 6324 du 25 avril 1996
- [14] HAS, Manuel de certification des établissements de santé V2010,» version Avril 2011, disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1439924/fr/manuel-de-certification-des-etablissements-de-sante-v2010-revise-2011](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439924/fr/manuel-de-certification-des-etablissements-de-sante-v2010-revise-2011)
- [15] Arrêté du 16 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé, JO n°90 page 6687 du 16 avril 2011
- [16] ANSM, Sécurité du médicament à l'hôpital - Les événements qui ne devraient jamais arriver - Never Events, disponible sur [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Securite-du-medicament-a-l-hopital/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Securite-du-medicament-a-l-hopital/Securite-du-medicament-a-l-hopital/(offset)/0)
- [17] Article R.6122-25 du Code de la Santé Publique modifié par décret n°2008-588 du 19 juin 2008
- [18] Article R.6123-87 du Code de la Santé Publique créé par décret n°2007-388 du 21 mars 2007
- [19] INCa, Les critères d'agrément, disponible sur <http://www.e-cancer.fr/soins/2581-etablissements-autorises/2621-les-criteres-d-agrement>
- [20] Circulaire DHOS/O/INCa n°2008-101 relative à la méthodologie de mesure des seuils de certaines activités de soins de traitement du cancer, du 26 mars 2008
- [21] ISO, NF EN ISO 19011 : Lignes directrices pour l'audit des systèmes de

management de la qualité et / ou de management environnemental, Décembre 2002

- [22] Décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques, JO du 31 octobre 2012
- [23] ISO, NF EN ISO 9001 : Système de management de la qualité, Novembre 2008
- [24] APIC, Auditing guide, 2010 disponible sur <http://apic.cefic.org/publications.html>
- [25] Pharmanovelis, Revue N°1 de l'AFPHB, Mars 2012
- [26] V. Noirez, Audit des unités de préparation des chimiothérapies anticancéreuses au sein du réseau Oncolor, Présentation en atelier Gerpac, Presqu'île de Giens, Octobre 2010
- [27] B. Hébert, Grille d'évaluation d'une UPO (Unité de Préparation Oncologique), CHU de Caen, 01 février 2010 disponible sur <http://www.adiph.org/documents-de-travail/pharmacotechnie.html>
- [28] M. Brasseur, Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie - Evaluation de la conformité aux Bonnes Pratiques de Préparation des préparations hospitalières réalisées à la PUI du Centre Hospitalier du Mans, soutenue publiquement à Angers, le 13 mai 2009
- [29] SFPO, Recommandations - Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique, Octobre 2012, disponible sur <http://www.sfpo.com/category/publications/travaux-publications/>
- [30] ANAP, Outil - Evaluer et gérer les risques liés à la prise en charge médicamenteuse, Janvier 2012 disponible sur <http://www.anap.fr/detail-dune-publication-ou-dun-outil/recherche/evaluer-et-gerer-les-risques-lies-a-la-prise-en-charge-medicamenteuse/>

# LISTE DES ABREVIATIONS

ADIPH	Association pour le Développement de l'Internet en Pharmacie
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANAP	Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médicaux-sociaux
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APIC	Active Pharmaceutical Ingredients Committee
ARS	Agence Régionale de Santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
BPPrH	Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital
CBUMPP	Contrat de Bon Usage des Médicaments et Produits et Prestations
CSP	Code de la Santé Publique
DM	Dispositifs Médicaux
EN	European Norm
ETP	Equivalent Temps Plein
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GMP	Good Manufacturing Practice
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoires
ICH	International Conference of Harmonisation
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INCa	Institut National du Cancer
ISO	International Standard Organization
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
MAEIA	Manual for AutoEvaluation and Intercollegial Audit
MAQ	Manuel d'Assurance de la Qualité
NA	Non Applicable
NC	Non Conformité
NF	Norme Française
PIC'S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QC	Qualification de conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
RAQ	Responsable Assurance Qualité
RSMQ	Responsable du Système de Management de la Qualité
SFPO	Société Française de Pharmacie Oncologique
URCC	Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques
ZAC	Zone à Atmosphère Controlée

# ANNEXES

## Annexe n°1 : Extraction d'une partie de l'outil d'audit

Thèmes	Sous-thèmes	Localisation BPP	ITEMS	Recueil d'information	Précisions	Remarques	Justifications
Titre	Titre	1.3.1	1.3.1. Dispositions générales	Titre			
Titre	Titre	1.3.1	Il est nécessaire de :	Titre			
Fabrication	Préparation	1.3.1	- réaliser une seule préparation à la fois afin d'éviter les risques d'erreurs et de contaminations ;	Observer	sur 15 prép.		
Fabrication	Préparation	1.3.1	- confier à la même personne qualifiée au sens du CSP la réalisation de la totalité de la préparation ;	Observer	sur 15 prép.		
Fabrication	Préparation	1.3.1	- ne pas interrompre cette personne avant la réalisation complète de la préparation ;	Observer	sur 15 prép.		
		1.3.1	- respecter l'ensemble des procédures et instructions établies par écrit;				Généralités
		1.3.1	consigner par écrit dans le dossier de lot de la préparation toutes les données utiles à la garantie de sa qualité (cf. annexe A § A.9.) : les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée.				cf 3.1.2.11
Titre	Titre	1.3.2	1.3.2. Prévention des contaminations croisées pendant la préparation	Titre			
Titre	Titre	1.3.2	Les dispositions suivantes sont respectées :	Titre			
Fabrication	Préparation	1.3.2	- préparation des différentes formes pharmaceutiques dans des zones séparées (dans le cas d'utilisation d'une même zone, pas de réalisation de préparations différentes en même temps) (production « par campagne » à considérer le cas échéant)	Observer	général		
Equipements	Nettoyage	1.3.2	- mise en oeuvre d'opérations de nettoyage et de désinfection appropriées et d'efficacité connue ;	Vérifier documentation			
Flux des déchets		1.3.2	- élimination des déchets ;	Observer	général		
Titre	Titre	1.3.2	et chaque fois que nécessaire :	Titre			
		1.3.2	- traitement d'air approprié ;				Généralités

		<b>1.3.2</b>	- habillage protecteur et spécifique ;				cf 6.6
		<b>1.3.2</b>	- préparation dans des zones à atmosphère contrôlée.				Généralités
<b>Fabrication</b>	<b>Préparation</b>	<b>1.3.2</b>	Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.	Observer			
<b>Titre</b>	<b>Titre</b>	<b>1.3.3</b>	1.3.3. Opérations préliminaires Pour toute préparation, les règles suivantes sont respectées :	<b>Titre</b>			
<b>Equipements</b>	<b>Contrôle / Surveillance</b>	<b>1.3.3</b>	- s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux ;	Interroger			
<b>Equipements</b>	<b>Contrôle / Surveillance</b>	<b>1.3.3</b>	- s'assurer du statut du matériel, notamment de son éventuelle qualification ;	Interroger	Pharmacien		
<b>Contrôle</b>	<b>a priori</b>	<b>1.3.3</b>	_ vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation sont absents de la zone de travail ;	Observer	sur 15 prép.		
<b>Contrôle</b>	<b>a priori</b>	<b>1.3.3</b>	_ vérifier que tout produit et tout résidu de préparation antérieure sont absents de la zone de travail ;	Observer	sur 15 prép.		
<b>Contrôle</b>	<b>a priori</b>	<b>1.3.3</b>	_ vérifier que tout document devenu inutile est absent de la zone de travail ;	Observer	sur 15 prép.		
<b>Flux des déchets</b>		<b>1.3.3</b>	- s'assurer qu'un dispositif de récupération des déchets est mis à disposition	Observer	général		
<b>Flux des déchets</b>		<b>1.3.3</b>	et qu'il est convenablement identifié	Observer	général		

## Annexe n°2 : Onglet détail de l'outil

**Tableau n°1 : Equipements de l'unité**

Localisation BPP	1.1.11		1.1.11		1.1.11								3.4.2.10								3.4.2.10		6.4.7	
	Qualifiés ou étalonnés* avant utilisation		Certificat de qualification ou d'étalonnage* conservés pendant toute la "durée de vie"		QC		QI		QO		QP		Existence d'instruction de qualification ou étalonnage*		Existence d'instruction d'utilisation (FI interne*)		Existence d'instruction d'entretien		Existence d'instruction de maintenance		Existence d'un cahier de suivi		Maintenance préventive régulière réalisée selon un plan pré-établi	
Equipements URCC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC	C	NC
Installation de traitement d'air																								
Isolateur																								
Générateur de vapeur H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>																								
Stérilisateur à l'acide peracétique																								
Appareil portatif de détection et de mesure de gaz (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )																								
Balance																								
Soudeuse																								
Puces (enregistrement température frigo)																								
Logiciel Chimio®																								

\* Ajout aux BPP C = Conforme / NC = Non Conforme

**Tableau n°2 : Zones classées de l'unité**

Localisation BPP	6.4.1		6.4.1		6.4.1	
<b>Annexe de l'item équipements concernant le contrôle/surveillance</b>	Particulaires « au repos » à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration fonction de l'installation.		Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulière correspondant aux différentes classes.		Les zones sont soumises à une surveillance microbiologique « en activité » afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.	
Ensemble des Zones Classées	C	NC	C	NC	C	NC
Salle de stockage (classe C)						
Salle de l'isolateur (classe C)						
Isolateur (classe A)						
Sas d'habillage (classe C)						

### Annexe n°3 : Extraction de la documentation qualité exigée par les BPP classée par thème

N° BPP	Type document	Intitulé du document
<b>Flux matières premières</b>		
<b>Réception</b>		
3.1.2.6	Procédure	de réception des matières premières
3.1.2.6	Procédure	de réception des articles de conditionnement
3.4.2.1	Enregistrement	de chaque livraison selon annexe A.1
7.12	Procédure	de réception d'emballages endommagés
9.3.2	Procédure	d'entrée et de sortie des produits, en conformité avec les règles de radioprotection et d'hygiène.
9.3.2	Procédure	d'entrée et de sortie des matériels, en conformité avec les règles de radioprotection et d'hygiène.
9.5.1	Enregistrement	de la réception des précurseurs, et générateurs sur un registre des entrées indiquant l'activité reçue à la date et l'heure de réception.
<b>Stockage</b>		
3.4.2.1	Procédure	de mise en quarantaine (matières premières, articles de conditionnement et autres produits)
3.4.2.1	Procédure	de stockage des matières premières
3.4.2.1	Procédure	de stockage des articles de conditionnement et des autres produits
<b>Décontamination de surface</b>		
6.4.3.2	Procédure	des opérations d'entrée et de sortie de l'isolateur
6.4.3.2	Procédure	de prise en compte des demandes urgentes éventuelles
<b>Flux des déchets</b>		
3.4.2.8	Procédure	de gestion des déchets liés aux préparations
7.12	Procédure	d'élimination des déchets de substances dangereuses
3.4.2.11	Procédure	de destruction de toute préparation définie comme non conforme
4.2	Enregistrement	des préparations retournées à la pharmacie
4.2	Enregistrement	de la destruction des préparations (retournées), grâce à un rapport de suivi conservé dans le dossier de lot.
7.12	Procédure	de destruction des produits périmés et/ou non administrés.
8.1.14	Certificat de destruction	des préparations de médicaments expérimentaux remis au promoteur
9.10	Enregistrement	des sorties des déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs permet de tracer leur devenir
<b>Equipements</b>		
<b>Nettoyage</b>		
3.1.2.6	Procédure	de nettoyage
3.4.2.8	Procédure	d'entretien des locaux, leur nettoyage et leur désinfection ;
7.12	Procédure	de nettoyage et inactivation si possible des produits à risque sur les surfaces inertes
<b>Qualification</b>		
2.3.1	Procédures et enregistrements	concernant l'étalonnage des instruments nécessaire au contrôle de la qualité
3.2.2	Enregistrement	de la configuration des systèmes informatisés et de chaque modification
3.4.2.10	Procédure	de qualification des appareillages et des équipements
<b>Utilisation</b>		
3.2.4	Procédure	décrivant les différents processus du traitement électronique des données
3.4.2.10	Procédure	d'utilisation des appareillages et des équipements
3.4.2.10	Cahier de suivi	pour les appareillages, équipements et zones critiques (ex. : hottes à flux laminaire, isolateurs, balances, dispositifs de traitement d'eau et d'air, etc.)
<b>Maintenance / Entretien</b>		
2.3.1	Procédures et enregistrements	de maintenance du matériel nécessaire au contrôle de la qualité

3.4.2.10	Procédures	d'entretien des appareillages et des équipements.
3.4.2.10	Procédures	de maintenance des appareillages et des équipements
6.4.7	Plan pré-établi	des maintenances préventives
<b>Contrôle / Surveillance</b>		
2.3.4	Compte rendu	des contrôles d'environnement (air, surfaces).
3.1.2.6	Procédure	du contrôle de l'environnement,
6.4.1	Procédure	de surveillance microbiologique (périodicité, seuil d'alerte, actions, etc)
6.4.1	Procédure	de surveillance particulière (périodicité, seuil d'alerte, actions, etc)
6.4.2	Enregistrement	des paramètres de pression de la ZAC
<b>Fabrication</b>		
<b>Préparation</b>		
3.1.2.2	Procédure	relatives aux opérations et aux conditions générales de préparation
3.1.2.2	Mode opératoire	relatifs à la préparation de chaque lot
3.1.2.10	Enregistrement	de la traçabilité de chaque lot de préparation.
3.4.2.2	Procédure	Instruction de préparation selon l'Annexe A.6
7.12	Procédure spécifique	concernant la conduite à tenir en cas d'incident en cours de fabrication, de défaillance d'un dispositif, etc.
<b>Etiquetage</b>		
3.1.2.6	Procédure générale	d'étiquetage selon l'annexe A5 et le décret n°2012-1201 du 29 octobre 2012
<b>Conditionnement</b>		
3.4.2.2	Fiche d'instruction	pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement, selon annexe A7
<b>Sous-traitance</b>		
5.1	Procédure	pour la préparation en cas de sous-traitance
5.2	Enregistrement	à l'ordonnancier de la délivrance
<b>Contrôle</b>		
<b>En cours</b>		
1.3.4	Procédure	de mesures par du personnel qualifié
1.4	Enregistrement	de destruction de l'excédent d'articles pré-imprimés (en cours de conditionnement)
<b>A priori</b>		
1.5.6	Enregistrement	des échantillons à l'échantillonnage (matières premières)
2.3.3	Procédure	de gestion des réactifs, des substances et matériaux de référence (préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle)
2.3.3	Procédure	de gestion des solutions titrées (préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle)
2.3.3	Procédure	de gestion des milieux de culture (préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle)
2.3.4	Compte rendu	des contrôles physico-chimiques pour les matières premières
2.3.4	Compte rendu	des contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières
2.3.4	Compte rendu	des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
3.1.2.6	Procédure	d'analyse des prescriptions,
3.4.2.4	Procédure	d'échantillonnage (matières premières, articles de conditionnement)
3.4.2.4	Procédure	de gestion de l'échantillonnage selon l'annexe A.10
3.4.2.5	Procédure	de contrôle des produits (matières premières), détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser
3.4.2.5	Procédure	de contrôle des produits (articles de conditionnement), détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser
<b>A posteriori</b>		
1.5.6	Enregistrement	des échantillons de l'échantillonnage (préparations terminées)
2.3.2.3	Procédure	définissant d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons pour certaines préparations dont la conservation poserait des problèmes
2.3.3	Procédure	de gestion des réactifs, des substances et matériaux de référence (préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle)

2.3.3	Procédure	de gestion des solutions titrées (préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle)
2.3.3	Procédure	de gestion des milieux de culture (préparation, étiquetage, conservation et périodicité de recontrôle)
2.3.4	Compte rendu	des contrôles physico-chimiques pour les préparations terminées soumises à échantillothèque
2.3.4	Compte rendu	des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
2.3.4	Compte rendu	des contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées
2.3.4	Compte rendu	de tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s)
2.3.4	Compte rendu	des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques
2.3.4	Compte rendu	du contrôle du conditionnement de la préparation terminée
2.3.4	Compte rendu	du contrôle de l'étiquetage de la préparation terminée
3.1.2.2	Procédure	relatives aux opérations et aux conditions générales de contrôle
3.4.2.4	Procédure	d'échantillonnage (préparation terminée)
3.4.2.4	Procédure	de gestion de l'échantillothèque selon l'annexe A.10
3.4.2.5	Procédure	de contrôle des produits (préparations terminées), détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser
6.2.2.1	Enregistrement	des paramètres de chaque cycle de stérilisation (stérilisation terminale)
<b>Sous-traitance</b>		
5.1	Procédure	pour le contrôle en cas de sous-traitance
<b>Libération</b>		
<b>Matières Premières</b>		
1.2.4	Enregistrement	de la décision d'acceptation (ou de refus) de la matière première sur le registre manuscrit ou informatisé des matières premières
3.4.2.6	Procédure	de libération (acceptation ou refus) des produits (matières premières, en fonction de la taille des lots préparés)
3.4.2.6	Procédure	de libération (acceptation ou refus) des produits (articles de conditionnement, en fonction de la taille des lots préparés)
<b>Préparations Terminées</b>		
1.5.4	Compte rendu	de décision de libération de la préparation terminée inclus dans le dossier de lot de la préparation
3.4.2.6	Procédure	de libération (acceptation ou refus) des produits (préparations terminées, en fonction de la taille des lots préparés)
9.6.1	Procédure	précisant les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité à examiner avant l'expédition du lot (si certains produits sont expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles) - radiopharmacie
<b>Sous-traitance</b>		
1.5.4	Compte rendu	de décision de libération de la préparation terminée inclus dans le dossier de lot de la préparation
<b>Personnel</b>		
<b>Hygiène</b>		
1.1.4	Fiche d'instruction	relatives à l'hygiène (interdiction de manger, boire, fumer, introduire des denrées alimentaires, ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet)
6.6	Procédure	de changement et de lavage des vêtements
9.2	Fiche d'instruction	d'hygiène sont mises à la disposition du personnel
<b>Flux</b>		
3.4.2.8	Procédure	d'accès aux locaux de préparation
7.12	Enregistrement	des interventions du personnel étranger au service
9.3.2	Procédure	d'entrée et de sortie des personnels en conformité avec les règles de radioprotection et d'hygiène
<b>Habillage</b>		
3.1.2.6	Procédure	d'habillage
7.8	Procédure	d'échantillonnage
7.8	Procédure	d'habillage concernant les contrôles de matières premières

7.8	Procédure	d'habillage concernant les contrôles des préparations terminées
<b>Santé / Sécurité</b>		
7.2	Enregistrement	des incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque
7.2	Procédure	d'utilisation du kit de décontamination
7.2	Procédure	d'utilisation de la trousse d'urgence
7.12	Procédure	sur les mesures de protection et de sécurité
7.12	Procédure	sur la mise à jour des fiches de données de sécurité
7.12	Liste gérée	des antidotes
9.2	Fiche d'instruction	de sécurité (radiopharmacie)
9.2	Fiche d'instruction	de radioprotection
<b>Management de la qualité</b>		
<b>Gestion documentaire</b>		
1.1.4	Organigramme	Un organigramme établi
1.1.4	Fiche de fonction	fiches de fonction
3.2.5	Procédure	d'archivage des données des systèmes informatisés (dossier de lot)
3.3.1	Procédure	de maîtrise des documents
<b>Gestion des NC</b>		
3.4.2.11	Fiche de notification	des incidents ou accidents liés aux préparations, à leur réalisation et à leur dispensation
3.4.2.11	Procédure	de rappel de lots de préparation
4.3	Procédure	de gestion des réclamations
4.3	Plan d'action	mis en place à afin d'éviter que le problème constaté se reproduise
4.3	Enregistrement	de l'ensemble des analyses et des mesures prises dans le dossier de lot en cas de gestion de réclamations
8.1.12	Procédure	définissant les opérations de réclamations, rappels, retours et destruction des préparations de médicaments expérimentaux selon les conditions définies par le promoteur
9.6.1	Procédure	décrivant les mesures à prendre si des résultats non satisfaisants sont obtenus après l'expédition et/ou après la dispensation de préparations terminées.
<b>Formation</b>		
3.4.2.9	Procédure	de formation des personnels
<b>Faisabilité</b>		
3.1.2.1	Procédure	de faisabilité
3.1.2.1	Compte rendu	d'évaluation de faisabilité
9.9.1	Procédure	reprenant la durée et les conditions de conservation après marquage
<b>Dossier de lot</b>		
3.1.2.11	Enregistrement	Dossier de lot selon Annexe A9 + 9.7 (spécificité radiopharmacie)
3.4.2.7	Enregistrement	dans le registre des préparations selon l'Annexe A8
<b>Flux des Préparations Terminées</b>		
<b>Transport</b>		
3.1.2.10	Enregistrement	de la traçabilité de l'expédition de chaque lot
5.1	Procédure	pour le transport en cas de sous-traitance
<b>Dispensation</b>		
3.1.2.10	Enregistrement	de la traçabilité de la délivrance de chaque lot
3.4.2.7	Enregistrement	à l'ordonnancier de la dispensation

## Annexe n°4 : Questionnaire à la radiopharmacie

### Questionnaire pour la Radiopharmacie

Répondre selon la codification suivante (Echelle de Likert) :

1 = Pas du tout satisfaisant / 2 = Plutôt pas satisfaisant / 3 = Sans opinion / 4 = Plutôt satisfaisant / 5 = Tout à fait satisfaisant

#### GENERALITES

- Trouvez-vous qu'une méthode d'audit selon les BPP utilisant un classement par thème soit intéressant ?  
1 2 3 4 5
- Trouvez-vous que le choix des différents thèmes soit pertinent (Conception des locaux, Fabrication, Contrôle, Equipements, Personnels, etc)?  
1 2 3 4 5
- Trouvez-vous que la cartographie de processus standard soit transposable à votre structure de préparation ?  
1 2 3 4 5
- Quelles améliorations serait-il intéressant d'y apporter ?

.....  
.....  
.....

#### PHASE PRE-AUDIT (APPROPRIATION DE L'OUTIL)

- Trouvez-vous que l'outil est simple d'utilisation (extraction des différentes grilles d'audit grâce au système de filtre) ?  
1 2 3 4 5
- Pensez-vous qu'une explication de l'outil soit utile à sa compréhension et à son utilisation ?  
OUI NON  
Si oui, de quel type ou de quelle nature ?
- Avez-vous rencontré des difficultés durant cette phase ?  
OUI NON  
Si oui, les quelles ?

.....  
.....  
.....

#### LA PHASE D'AUDIT (Tester au moins 2 grilles)

- Selon vous, cet outil permet-il un audit rapide ?  
1 2 3 4 5
- Trouvez-vous que chaque item à auditer soit compréhensible et que le découpage ne gêne en rien la compréhension ?  
1 2 3 4 5
- Trouvez-vous que les manières d'auditer proposées soient adaptées ?  
1 2 3 4 5
- Avez-vous rencontré des difficultés durant cette phase ?  
OUI NON  
Si oui, les quelles ?

.....  
.....  
.....

#### L'ANALYSE

- Trouvez-vous que l'outil soit une aide dans la priorisation des actions correctives lors de la réalisation du plan d'action ?  
1 2 3 4 5

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2012/2013

**Nom : BAILLET**

**Prénom : Lucie**

**Titre du mémoire** : Création d'un outil d'audit permettant l'évaluation d'une unité de préparations stériles au regard des Bonnes Pratiques de Préparation – Application dans l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques du CHRU de Lille.

**Mots-clés** : Assurance qualité, BPP, Evaluation, Audit, Préparation aseptique

---

**Résumé** :

Parues en décembre 2007, les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) sont opposables et s'appliquent à toutes les préparations pharmaceutiques réalisées dans un établissement disposant d'une pharmacie à usage intérieur. L'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques du CHRU de Lille réalise environ 35000 préparations magistrales stériles annuelles. C'est donc dans une volonté d'amélioration de notre processus de préparation, qu'une évaluation de la conformité de notre unité a été initiée au regard de ces Bonnes Pratiques.

Pour cela, une grille d'audit a été élaborée par un groupe de travail, en divisant le texte intégral des BPP en items ; chaque item de cette grille ne faisant référence qu'à une seule notion. Les généralités, définitions et redondances ont été retirées de la grille et les items ne s'appliquant pas à notre activité ont été classés comme non applicables afin d'obtenir un outil transposable à d'autres structures de préparation. Ensuite, un classement de l'ensemble des items par thème a été réalisé selon une cartographie d'un processus de préparation standard (Thèmes définis : Conception des locaux, Equipements, Personnels, Management de la qualité, Flux des déchets, Flux des matières premières, Fabrication, Contrôle, Libération, Flux des préparations terminées).

La réalisation de l'audit au sein de notre unité a permis une mise en évidence des non-conformités. En fonction du taux de non-conformité par thème et d'une analyse de leur criticité, un plan d'action a été élaboré avec mise en place d'actions correctives.

Cet outil permet donc une mise en évidence rapide des recommandations exigées par les BPP pour une thématique souhaitée (ex : Flux des matières premières, Contrôle, ...). De plus, afin de valider l'applicabilité et la pertinence de l'outil dans d'autres structures de préparation, celui-ci a été testé dans une unité de radio-pharmacie.

---

**Membres du jury** :

**Président** :

**Pr. Bertrand DECAUDIN**

Professeur des Universités en pharmacie galénique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille 2 - Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Lille

**Asseseurs** :

**Mme Michèle VASSEUR**, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Lille

**Pr. Jean-Marc CHILLON**

Professeur des Universités en pharmacologie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Amiens - Pharmacien Praticien Hospitalier, CHU d'Amiens

**M. Jean-François LEGRAND**, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHRU de Lille