

**Mise en application des bonnes
pratiques de fabrication en milieu
hospitalier**

Pr.D.Brossard

**AFPHB
20-11-2008**



Non Conformités

E.FLYNN et Coll. Am J health-Syst Pharm 1997

5 hôpitaux américains

Ensemble des préparations injectables IV

Méthode par observation visuelle

1679 préparations étudiées

Résultats :

Analyse globale : **9% d'erreurs (6 à 10%)**

Analyse Nutrition Parentérale (n=179) :

Répartition manuelle : **37% d'erreurs**

Répartition automatisée avec ajouts manuels : **22% d'erreurs**

Causes principales :

Non respect des recommandations de l'ASHP

Déficit de formation des techniciens

Complexité de la préparation

Mise en application des BPP

• **Généralités**

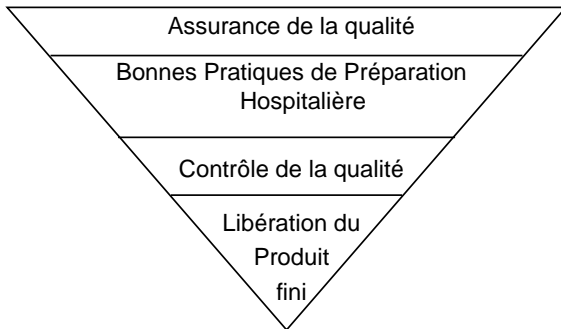
• Documentation

• Personnel

• Installations et matériels

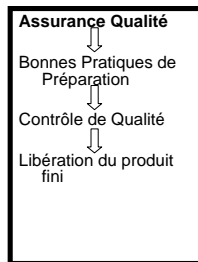
• Evaluation

Généralités



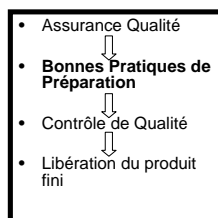
Assurance de la Qualité

- *Ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.*



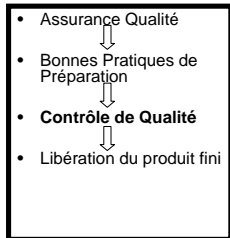
Bonnes Pratiques de Préparation

- Elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.



Contrôle de la Qualité

- Il concerne les éléments garantissant que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les produits terminés ne sont pas libérés sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.



Libération du produit fini

- Réconciliation des produits et des documents
- Responsabilité pharmaceutique
- Personnel qualifié et indépendant de la fabrication



Guides - Recommandations

- PIC/S Guide to good practices for preparation of medicinal products in healthcare establishments 2008 Europe
- BPP Bonnes pratiques de Préparation 2007 France
- USP « 797 » Pharmaceutical compounding – sterile preparation 2004

PIC/S

Introduction

Glossaire

- Chapitre 1: Assurance de la qualité
- Chapitre 2: Personnel
- Chapitre 3: Locaux et matériel
- Chapitre 4: Documentation
- Chapitre 5: Production
- Chapitre 6: Contrôle de la qualité
- Chapitre 7: Fabrication et analyse en sous-traitance
- Chapitre 8: Réclamations et rappels de médicaments
- Chapitre 9: Audit Interne
- Annexe 1: Préparation de médicaments stériles
- Annexe 2: Préparation des liquides, crèmes et pommades

Mise en application des BPP

- Généralités
- **Documentation**
- Personnel
- Installations et matériels
- Evaluation

Documentation

- PRINCIPES
- DOCUMENTS
- MAITRISE DES DOCUMENTS
- EXEMPLES DE DOCUMENTS
- INFORMATISATION

Documentation : Principes

- OUTIL DE TRANSMISSION DE L'INFORMATION
- OUTIL DE CONSERVATION DE L'INFORMATION : TRACABILITE

Documents : Différents types

- DOCUMENTATION NECESSAIRE POUR VALIDER LA FAISABILITE DE LA PREPARATION
- DOCUMENTATION NECESSAIRE A LA GESTION DE LA QUALITE

Documents de faisabilité

- ANALYSE DE L'ORDONNANCE
- OUTILS :
 - Thésaurus des Protocoles cliniques
 - Fichier Patient
 - Fichier Produits

Documents de gestion de la qualité

- PROCEDURES ET INSTRUCTIONS GENERALES
- SPECIFICATIONS
- INSTRUCTIONS DE PREPARATION
- INSTRUCTIONS DE CONTRÔLE
- DOCUMENT D'ENREGISTREMENT
- DOSSIER DE LOT

Comment rédiger une procédure ?

- EN-TETE
- OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION
- REFERENCES
- RESPONSABILITES
- DESCRIPTION

En-tête d'une procédure

HOPITAL LEONARDO DA VINCI PHARMACIE	
Rédigé par : XXX	Edition n°2
Validé par : YYY	Date d'édition : 10-12-2002
Approuvé par : ZZZ	Page : 1/7
Destinataires : Préparateurs	
PROTOCOLE BC05	
SUIVI DE LA BIOCONTAMINATION DES SURFACES DE L'ISOLATEUR	

Rédaction d'une procédure

- LISIBILITE DU DOCUMENT
- STYLE CONCIS
- TERMES COMPREHENSIBLES
- SCHEMAS EXPLICATIFS
- ATTENTION AUX DETAILS
QUI TUE LA PROCEDURE

Maitrise des documents

- CREATION ET MODIFICATION
- GESTION ET DIFFUSION
- ARCHIVAGE

Les causes de non-application d'une procédure

- ▶ La non participation des intéressés à la rédaction
- ▶ L'absence de formation du personnel
- ▶ La mauvaise diffusion
- ▶ La mise à jour non réalisée

Informatisation

- AIDE A L'ANALYSE
- DIMINUTION DES TRANSCRIPTIONS
- CALCULS AUTOMATISES
- GESTION DE LA DOCUMENTATION
- OPTIMISATION DE L'ARCHIVAGE

Mise en application des BPP

- Généralités
- Documentation
- **Personnel**
- Installations et matériels
- Evaluation

Personnel : Formation

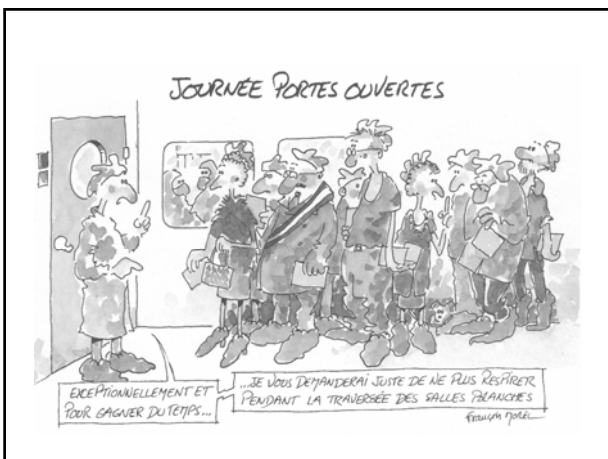
- Importance de la formation
- Formation initiale et continue
- Formation théorique et pratique
- Formation interne ou externe
- Formation adaptée aux personnes et aux activités
- Description des thèmes de la formation
- Personnels à former
- Organisation de la formation
- Evaluation des formations

PIC/S Personnel Formation produits stériles

- Le responsable est pharmacien
 - Doit avoir des connaissances approfondies (tant théoriques que pratiques) sur la fabrication des médicaments stériles
 - Doit avoir une formation spécifique en microbiologie pharmaceutique
- Le « superviseur »
 - doit être compétent sur la fabrication des médicaments stériles et apte à avoir délégation de signature du pharmacien responsable
 - Pour la préparation aseptique des compétences supplémentaires sont requises sur les salles propres, les systèmes HVAC, les équipements (flux, isolateur),...
- L'équipe doit être formée et évaluée
- Les connaissances de bases portent :
 - Les BPF
 - Connaissance des pratiques locales sur la Santé et Sécurité
 - Compétence sur fabrication stérile
 - Connaissance de la microbiologie pharmaceutique
 - Connaissance du travail du département, produits et services
- Pour la préparation aseptique
 - Des compétences spécifiques sont nécessaires
 - L'évaluation périodique par « media fill test » du personnel doit être régulière

Types de formation

- Formation théorique
 - Cours
 - Supports écrits
- Formation pratique
 - Observation
 - Apprentissage des gestes
- Visite de sites
 - Observation
 - Echange d'expériences



Formation interne et/ou externe

FORMATION	INTERNE	EXTERNE
Formation adaptée	++	+
Maîtrise du contenu	++	-
Echange d'expérience	-	++
Souplesse d'organisation	++	-
Coût	++	-

Formation adaptée

- Adaptation à la formation initiale
- Adaptation aux tâches à effectuer:
 - opérateur, aide-manipulateur, maintenance, contrôle...
 - niveau I :
 - connaissance de l'organisation générale
 - activités d'aide-manipulateur
 - niveau II :
 - niveau I + activités de manipulateur et de contrôle
 - niveau III :
 - niveau II + activités de gestion, d'organisation, de maintenance

Formation :Thèmes

exemple des anticancéreux

- CHIMIOTHERAPIE
- RISQUES LIES A LA MANIPULATION
- HYGIENE-MICROBIOLOGIE
- FABRICATION
- CONTROLE
- ASSURANCE QUALITE
- GESTION – ORGANISATION
- MAINTENANCE
- ADMINISTRATION

Personnes formées

- Pharmaciens seniors
- Pharmaciens juniors
- Etudiants en pharmacie
- Préparateurs (Techniciens, Opérateurs)
- Techniciens de Contrôle
- Personnels d'entretien
- Personnels extérieurs
- Infirmières

Organisation de la formation

- Protocole écrit :
 - Organisation : qui, quand, où, comment ?
 - Contenu de la formation
 - Evaluation de la formation
- Plan de formation :
 - Liste des thèmes devant être traités par niveau
- Evaluation

Qualification du formateur

- Formateur compétent et expérimenté pour l'activité :
 - Connaissances théoriques et pratiques
- Qualité pédagogique du formateur :
 - Expérience de l'enseignement
 - Adaptation au niveau de connaissances des élèves
 - Maîtrise des outils pédagogiques

Formation : outils

- INFORMATION ORALE
- TRAVAUX PRATIQUES
- SUPPORTS AUDIOVISUELS
- DOCUMENTS ECRITS

Formation pratique

- ASPECT PHARMACEUTIQUE :
Utilisation du logiciel
Analyse des ordonnances
Edition des fiches de fabrication
- ASPECT TECHNIQUE DE LA FABRICATION :
Graduation dans la formation

Apprentissage des gestes élémentaires sur paillasse
-Manipulation de produits colorants ou fluorescents
-Fabrications factices
Fabrications factices sous hotte ou dans l'isolateur
Fabrications réelles en présence du formateur

Formation : évaluation

- MESURE DE LA QUALITE ET DE L'EFFICACITE DE LA FORMATION
- MESURES CORRECTIVES SI OBJECTIFS NON ATTEINTS
- OUTILS D'EVALUATION

Outils d'évaluation

- QUESTIONNAIRES D' EVALUATION
Type QCM
Sur l'ensemble des thèmes traités
Questions clairement posées et adaptées au niveau de formation
Mélange harmonieux dans la difficulté
- AUDITS DE PRATIQUE
Check-lists
- ANALYSE DES NON-CONFORMITES
- TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE

Bilan sur les formations

A.M. MORRIS, Am J Health-Syst Pharm, 2003

182 hôpitaux américains réalisant des préparations stériles
Formation et évaluation du personnel en adéquation avec les
recommandations : 63%

Personnels formés :
Pharmaciens : 96%
Techniciens : 89%
Infirmières : 50%

Evaluation :
A la fin de la formation : 78%
Réévaluation : 71%

Méthodes :
- Observation : 92%
- Tests écrits de connaissance : 34%
- Test de remplissage aseptique : 26%

Mise en application des BPP

- Généralités
- Documentation
- Personnel
- **Installations et matériels**
- Evaluation

Définition des Z.A.C.



- Caractéristiques particulières des différentes ZAC :

Au repos et en activité

- Limites recommandées de contamination microbiologique:
en activité

- ZAC équipée d'un flux d'air laminaire



- Isolateur

Z.A.C. équipée d'un flux d'air laminaire

- Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) permet de répondre aux classes d'empoussièrement définies dans le § 4.1.
- Les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur. Une gradation de la qualité particulaire et microbiologique est respectée entre les différents locaux afin que la zone de préparation située sous un flux d'air laminaire présente les qualités particulaire et microbiologique les plus élevées (classe A).

BPP Isolateur

« Système clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement. »



Qualité particulaire

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximum de particules /m ³ de taille supérieure ou égale à			
	0,5 µm	5µm	0,5 µm	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 5020 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Qualité microbiologique

Classe	Air Ufc/m ³	Boite de Petri Ufc/4h	Contact Ufc/plaque	Gant Ufc/gant
A	1	1	1	1
ISO 5	3	nd	3	3
B	10	5	5	5
	nd	nd	nd	nd
C	100	50	25	nd
ISO 7	20	nd	20	nd
D	200	100	50	nd
ISO 8	100	nd	100	nd

PIC'S Avril 2008 Qualité particulaire/zones

Equipement	Zone de préparation	Environnement immédiat
Salle à atmosphère contrôlée avec HFAL	Classe A	Classe B
Isolateur	Classe A	Classe D

USP <797> Qualité particulaire/zones

Equipement	Zone de préparation	Environnement immédiat
Salle à atmosphère contrôlée avec HFAL	ISO 5 (Classe A)	ISO 7 (Classe C)
Isolateur	ISO 5 (Classe A)	ISO 7 (Classe C)

BPP Qualité particulaire/zones

Equipement	Zone de préparation	Environnement immédiat Risque faible	Environnement immédiat Risque élevé
Salle à atmosphère contrôlée avec HFAL	Classe A	Classe C	Classe B
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D	Classe D

PIC/S ancienne version Qualité particulaire/zones

Equipement	Zone de préparation	Environnement immédiat Conservation < 24h	Environnement immédiat Conservation > 24h
Salle à atmosphère contrôlée avec HFAL	Classe A	Classe D	Classe B (C)
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D	Classe D
Isolateur en dépression	Classe A	Classe D	Classe C(D)

Guides - Qualité particulière

- Zone de préparation
Classe A
- Environnement immédiat
Classes B C ou D
Selon les équipements
le procédé
le niveau de risque
les recommandations

Guides – Environnement immédiat

	Salle Blanche	Isolateur surpression	Isolateur dépression
BPP	C	D	C
	B	D	C
PIC/S	B	D	D
USP 797	C	C	C

Mise en application des BPP

- Généralités
- Documentation
- Personnel
- Installations et matériels
- **Evaluation**

Evaluation

- Evaluation interne :
 - audit interne
 - analyse des non-conformités
- Evaluation externe
 - inspection pharmaceutique

Analyse des non-conformités (1)

- CONSTAT D 'UNE SATISFACTION INSUFFISANTE FACE A UN OBJECTIF FIXE
- DOMAINES :
 - Produits finis
 - Toutes les étapes du processus

Analyse des non conformités (2)

- NIVEAU DE CONFORMITE ATTENDU
- DOMAINES EXPLORES
- MODES DE DETECTION
- UTILISATION DES RESULTATS

Analyse des non-conformités (3)

- IDENTIFICATION



- MESURES CORRECTIVES



- MESURES PREVENTIVES

Méthodes d'analyse des non-conformités

- **AMDEC**

Analyse des **M**odes de **D**éfaillance, de leurs **E**ffets et de leur **C**riticité

- **HACCP**

Hazard **A**nalysis **C**ritical **C**ontrol **P**oint

Analyse des risques selon l'AMDEC

- EXAMEN METHODIQUE :
 - des défaillances potentielles
 - de leurs causes et de leurs conséquences
- HIERARCHISATION EN FONCTION DE LA CRITICITE
- ACTIONS CORRECTIVES
- EVALUATION

Cotation des non-conformités

- 3 INDICES :
 - Indice de Gravité G
 - Indice de Fréquence F
 - Indice de Non-Détection D
- CRITICITE :
C = G x F x D

Exemples de non-conformités Tissot E. et Coll.1999

- Nombre de préparations : 10827
- Durée de l'étude : 8 mois
- Résultats :
 - + Préparations non conformes : 62 (0,57%)
 - + Types de non-conformités :

- dose :	32 %
- type de perfuseur :	23 %
- solvant :	23 %
- présentation :	10 %
- fabrication :	10 %
- Médicament :	2 %

Exemples de non-conformités N.Avez-Platteuro Dunkerque

- Nombre d'ordonnances analysées : 392
- Nombre de préparations : 1568
- Actions non-conformes : 1903
- Répartition des non-conformités :
 - Prescription : **84,6%**
 - Oublis de données : **83,1%**
 - Erreurs de prescription : **1,5%**
 - Fabrication : 14,6%
 - Autres : 0,6%

Le Pharm. Hosp.2005,40,(161),99-105

Exemples de non-conformités M.Drouvin Paris

- Nutrition parentérale en ZAC
- Evaluation du personnel de fabrication
- Fiches d'évaluation : 45
- Personnes évaluées : 17
- Evaluations conformes : 77%
- Non-conformités :
 - Entrée et habillage : 43%
 - Préparations manuelles : 22%
 - Préparations automatisées : 15%

Le Pharm Hosp 2005, 40, 211

Exemples de non-conformités M.Drouvin Paris

- Types de non-conformités :
 - Lavage « chirurgical des mains »
 - Gestes perturbant le flux d'air laminaire
 - Ordre d'introduction des nutriments
 - Fautes d'asepsie
- Mesures correctives :
 - Développement des formations théoriques et pratiques
 - Evaluation des formations

Contamination microbiologique en Nutrition Parentérale

USA :

Pharm.J. 1994,3
4 enfants contaminés – 2 décès
Enterobacter Cloacae
Fabrication par automate

BRESIL :

A.Tresoldi Am.J.Infect.Control 2000, 28, 258-61
11 prématurés infectés par Enterobacter Cloacae
10 poches contaminées

ROYAUME UNI :

D.Cousins Pharm.in Prac. 1995, 5, 227-8
Décès de 2 enfants
Poches contaminées

FRANCE :

Décès de 2 prématurés
Préparation Infirmière

Méthodologie d'une inspection Exemple des anticancéreux

- Construction d'un outil d'inspection basé sur les référentiels (BPP)
- Préparation de la visite d'inspection : étude du dossier, prise de contact avec l'établissement.
- Inspection sur site : réunion d'ouverture/inspection /réunion de clôture
- Rédaction d'un rapport
- Envoi du rapport à l'établissement dans le cadre de la procédure contradictoire

A.Daniel, Gerpac, 2008

L'outil d'inspection en Poitou-Charentes

- Les différents chapitres reprennent les items des Bonnes Pratiques de Préparation
 1. Personnel
 2. Locaux et équipements
 3. Analyse de la prescription
 4. Fabrication et contrôle
 5. Libération, dispensation et administration
- Chaque item fera l'objet d'une cotation
 - ↑ Parmi ces items certains sont considérés comme des points clés pour la sécurisation de la préparation de médicaments anticancéreux

A.Daniel, Gerpac, 2008

Inspection : le personnel (1)

- La responsabilité d'un pharmacien
- La qualification du personnel
- La formation du personnel (plan et attestation)
- La protection du personnel :
 - habillage (adapté à la ZAC)
 - surveillance médicale (exclusion de la femme enceinte, article R.231-56-11 du code du travail, fiche annuelle d'aptitude)

A.Daniel, Gerpac, 2008

Inspection : le personnel (2)

- Les procédures spécifiques mises en place
 - hygiène / habillement
 - procédure d'enregistrement des incidents de manipulation
 - conduite à tenir en cas d'incident (kit de décontamination)...



Ces items sont évalués pour le personnel manipulant mais aussi pour celui susceptible d'intervenir (nettoyage-maintenance).

A.Daniel, Gerpac, 2008

Inspection : Libération, dispensation et administration

- Formalisation de la libération selon une procédure
- Acheminement des préparations dans les services dans des conditions de transport adaptées
- Enregistrement de l'administration des préparations

Informatisation = traçabilité du circuit du médicament

A.Daniel, Gerpac, 2008
