

# Bonnes pratiques de préparation

Jeudi 16 Novembre 2023

---

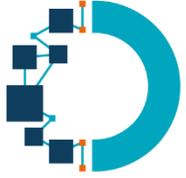
**Saintes**

---

**Fanny CHAPEL (CH Saintes)**

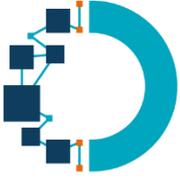
**Marie LAPLACE (CH La Rochelle)**

Post-congrès de pharmacie oncologique  
2023



## Liens d'intérêts

- Rien à déclarer



# Contexte

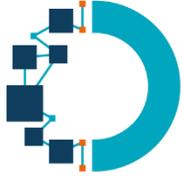
- Ancienne BPP : 2007
- Nouvelle version très attendue : première parution en 2022 puis mise en application en septembre 2023 → *125 pages*
- Evolutions réglementaires + rapport de l'IGAS
- Présentation de ce soir focus :
  - **Système qualité**
  - **Personnel**
  - **Locaux et Matériels**
  - *Documentation, réattribution, sous traitance et auto-inspection*

En lien avec LD1 et LD2



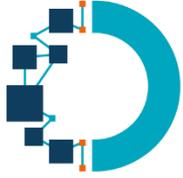
# Généralités

- Texte opposable
- Se calque + sur les BPF : ré organisation plus claire plus lisible, exigences plus explicites
  
- Architecture plus précise avec chapitres supplémentaires et étayés
  - 9 chapitres généraux et annexes
  - LD (1 à 4) :
    - **LD1 et LD 2 : applicable pour les chimiothérapies**
    - LD3 et LD 4 : EC et Radio pharmacie (parties non développées)
  
- **Renforcement des exigences qualité et sécurité des préparations pharmaceutiques**
  
- Outil pratique : annexe documents d'aide à la prise de décision, fiche type pour la fabrication
  
- Nouvelles notions dans le glossaire : **ANALYSE DE RISQUE**, anomalies, dossier de préparation



# Chapitre 1 : Système qualité

- Vers un management de la qualité proche de la certification ISO9001
- Analyse de risque, rapport bénéfice/risque, évaluation du risque
  - Importance de la réalisation d'Analyse de risque
    - Evaluation de la faisabilité de la réalisation de la préparation doit être tracée
    - Choix des installations et des équipements
    - Préciser la nature des contrôles qualité en fonction de la préparation
    - Suivi et analyse des non conformités
- « Système documenté et contrôlé dont l'efficacité est étroitement surveillée »
  - ➔ Garantir qualité constante des prep
    - Gestion de la qualité : PR, MO, EN
    - BPP
    - Gestion du risque : analyse de risque, revue qualité, mise en place d'amélioration (pas de méthodes dictées : CREX, RETEX, AMDEC, SWOT...)
- Nombre mot qualité et analyse de risque !!



# Chapitre 2 : Personnel

## 2.1 Responsabilité :

### *Responsabilité pharmaceutique*

Nouveautés  
BPP 2022



# Chapitre 2 : Personnel

## Responsabilité pharmaceutique : « Pharmacien Responsable des Préparations »

- Pharmacien gérant de la PIU délègue, par un document écrit et signé, l'activité de chimiothérapie
- Pharmacien ayant reçu et accepté la délégation de responsable d'activité assure :
  - Management du SQ
  - Application des BPP et qualité des préparations réalisées
  - Stockage des matières 1ères
  - Contrôle et entretien des locaux
  - Sécurisation des opérations de préparation
- Communication
  - Organigramme + définition des rôles, missions et responsabilités de chacun
  - Fiche de poste avec l'ensemble des tâches décrites
  - Désignation écrite du remplaçant en cas d'absence
- Effectif
  - Pharmacien gérant doit signaler au directeur le manque d'effectif (calculateur SFPO)

Les demandes d'effectifs non abouties doivent être tracées = preuve pour le pharmacien inspecteur  
→ Responsabilité unique de la direction



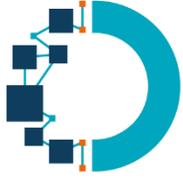
# Chapitre 2 : Personnel

## 2.1 Responsabilité :

### Responsabilité pharmaceutique

→ *Manque : périmètre d'action ? compétences requises? Liaisons hiérarchiques?*

Nouveautés  
BPP 2022



# Chapitre 2 : Personnel

## 2.1 Responsabilité :

Nouveautés  
BPP 2022

### Responsabilité pharmaceutique

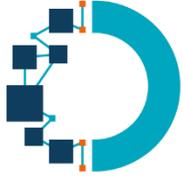
→ *Manque : périmètre d'action ? compétences requises? Liaisons hiérarchiques?*

## 2.2 Formation

- Implication et qualification de l'ensemble du personnel : formation ++ documentée et réévaluée de façon périodique
- Personnel encadrant : Pharmacien + cadre possède une connaissance approfondie du fonctionnement de la ZAC et du type de poste de travail

## 2.3. Hygiène et sécurité

- Gestion du risque de contamination prep, personne ou environnement : EPI et EPC



# Chapitre 2 : Personnel

## → LD1: Formation du personnel

- Formation du personnel : connaissances théoriques et pratiques maintenues à jour et réévaluées en continue : une fois par an
  - Formation initiale comprend au moins un TRA :

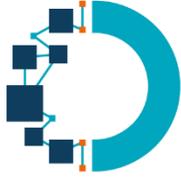
### TRA sans spécificité :

- Obligation pour les nouveaux entrants à partir de Septembre 2023
- Absence de production pendant 6 mois : requalification mais Ø TRA obligatoire
- Si modification large du processus de production → TRA

Tableau 5. Fréquence de formation et évaluation du personnel pour la réalisation de préparations aseptiques

Objet	Fréquence
Formation théorique « préparation aseptique » et son évaluation	<ul style="list-style-type: none"><li>Avant toute réalisation de sa première préparation pour les patients.</li><li>A renouveler si le personnel n'a pas réalisé de préparation stérile pendant plus de 6 mois</li></ul>
Formation pratique (incluant la formation à l'habillage) et son évaluation (incluant un test de remplissage aseptique)	<ul style="list-style-type: none"><li>Avant toute réalisation de sa première préparation</li><li>A renouveler au changement de mode opératoire, d'équipement, de ZAC</li><li>A renouveler en cas de dérive observée sur les pratiques (observée pendant la formation continue par exemple)</li></ul>
Programme de formation continue permettant de s'assurer que les connaissances et les pratiques sont à jour	<ul style="list-style-type: none"><li>En continu pour permettre de suivre l'évolution des compétences du personnel et d'adapter pour chacun la fréquence de renouvellement des formations</li></ul>

- Problèmes : Disponibilité des TRA pour tous ? Impact sur le labo pour le traitement des prélèvements? Ecologie? Péréemption courte des kits commercialisés...
- Point sur habillage et hygiène : bijoux, vêtements, habillages selon procédures



## Application du TRA au CH de Versailles (Poster n°068)



### Objet :

- Elaborer un TRA adapté à la préparation en tenant compte des procédés de préparations aseptiques de l'URC afin de qualifier les manipulateurs

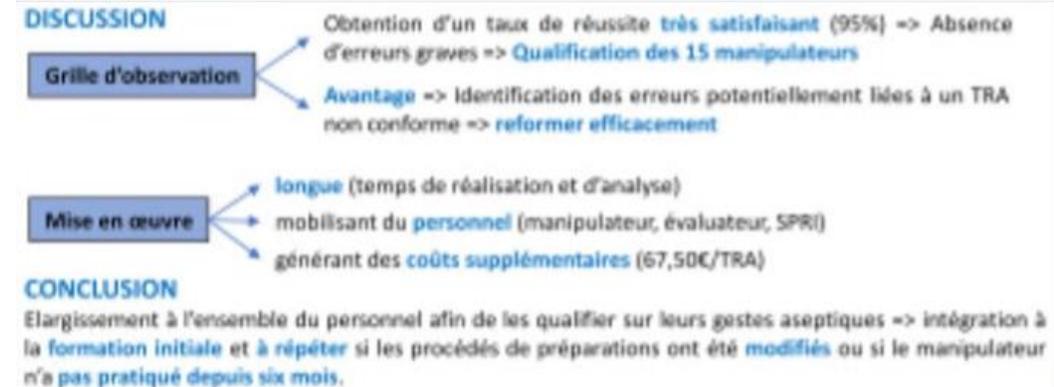
### Méthodes :

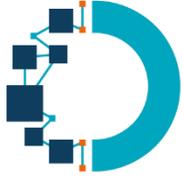
- Réalisation d'un TRA
- Observation du manipulateur
- Rédaction de 3 fiches : préparation, observation, résultats

### Résultats :

- 9 manipulateurs
- Temps moyens de réalisation : 70 +/- 10min
- Taux moyen de réussite : 95%
- 9 TRA conformes

Conclusions : test long, mobilisant du personnel, équipements spécifiques, coûts supplémentaires...



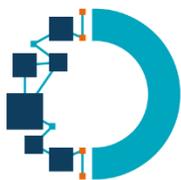


## Chapitre 2 : Personnel

### → LD2 : Détermination du danger intrinsèque de la substance Détermination de l'exposition à la substance et niveau d'exposition

- En lien avec la sécurité du personnel et le risque de la manipulation
  - Employeur responsable de la sécurité du personnel travaillant dans les zones de préparations
- Surveillance médicale adaptée et régulière : Rôle du service de santé au travail
  - Surveillance médicale
  - Application du droit du travail
  - Avis sur les kits AEC
  - Assure l'interprétation des dosages si nécessaire
- Formation complémentaire + **EVALUATION** :
  - nature des produits manipulés
  - identifications et compréhension du risque (étiquetage)
  - dispositif de protection collective et individuelle à utiliser
  - conduite à tenir en cas d'incident et l'utilisation des kits de décontamination et des trousse d'urgence
  - dispositif existant de déclaration des accidents d'exposition
- Notion de procédures obligatoires

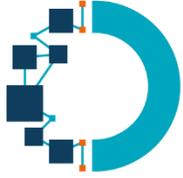
Également *pour le personnel d'entretien* ou toute personne rentrant dans la zone :  
**services techniques, JCE?**



## Procédures INDISPENSABLES



- Analyse de risque
- Mesures de protection et sécurité
- CAT si bris ou exposition
- CAT si malfunctions d'une installation
- Nettoyage
- Elimination des déchets / destruction des périmés
- Organisation des interventions par des personnels extérieurs (pharmacien responsable)

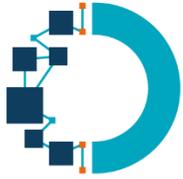


# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.1. Conception des ZAC

Nouveautés BPP 2022

- Définition Locaux et zones (préparation, contrôle et annexes)
  - Local : endroit fermé
  - Zone : emplacement dédié à une tâche dans un local
  - Identification de la zone de 40aine (retours)
- Locaux de taille suffisante et cohérence des locaux
  - Pour les activités de préparation, contrôle et stockage
  - Disposition des locaux doit permettre la maîtrise de la contamination liée aux flux personnel, matériel et produit
- Asservissement des SAS (mécanique ou électronique)
- Système de communication fonctionnelle pour communication entre les différentes zones
- Alimentation en air filtré munie d'un système d'alarme avec information du pharmacien responsable des préparations en cas de déficience
- Pharmacien responsable des préparations doit disposer du schéma aéraulique de la zone de préparation



# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.1. Conception des ZAC

- Taux renouvellement d'air adapté à l'utilisation ZAC
  - Diminution possible si absence d'activité
- Précision sur les paramètres fonctionnels d'une ZAC
- Surveillance de routine
  - Tableau 11
  - Le bon fonctionnement des SAS (qualification et intervention)
- Enregistrement quotidien des paramètres
  - Traçabilité du suivi des paramètres de la ZAC prise en compte pour la libération de la préparation stérile

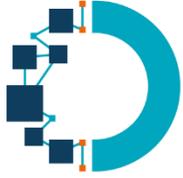
Les paramètres fonctionnels d'une zone de préparation d'une ZAC pour la préparation de médicaments stériles sont les suivants :

- le local de préparation est maintenu en pression positive par rapport au sas et aux autres espaces environnants sauf exception justifiée, par exemple dans le cas de la préparation de médicaments à risque pour le personnel et l'environnement ;
- le différentiel de pression est d'au moins 10 Pa (idéalement entre 10 et 15) par rapport au sas.
- la pression est au minimum de 15 Pa entre une zone classée et une zone non classée ;
- la température ambiante contrôlée est maintenue entre 18 et 23°C en tenant compte du confort des opérateurs. La température ne dépasse pas 25°C ;
- le taux d'humidité relative est maintenu idéalement entre 30 et 60 %.

Nouveautés  
BPP 2022

Tableau 11. Surveillance « de routine »

Surveillance des locaux et des équipements	
Cascade de pressions entre la zone de préparation et autre(s) zone(s).	Vérifier la conformité à chaque début de journée et aussi souvent que nécessaire
Pour les isolateurs	
Pression de l'enceinte	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Intégrité des gants	Par un examen visuel à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel	
Vitesse du flux	Par lecture directe à chaque début de journée de travail et aussi souvent que nécessaire



# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.2. Nettoyage et désinfection des ZAC

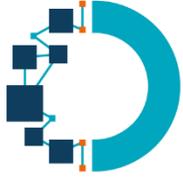
- Procédure validée pour le nettoyage/désinfection des zones de la ZAC
- Recommandations précises concernant fréquence de nettoyage
- Nettoyage et désinfection avec produit détergent désinfectant
  - Solliciter l'appui et la validation des procédures par le service d'hygiène ou sous-traitance
  - **Analyse de risque** pour la définition des fréquences d'entretien des surfaces et locaux
  - Montrer que le risque est maîtrisé
- Suivi de l'entretien à documenter => intervient pour la libération des préparations

Interventions de personnel extérieur : entretien, maintenance doivent être connues du pharmacien responsable des préparations

Tableau 2. Fréquences de nettoyage / désinfection (hors équipement de classe A)

Surface à nettoyer / désinfecter	Fréquence minimum
Plans de travail (hors zone de préparation)	Quotidien
Sols	Quotidien
Surfaces fréquemment touchées (poignées de porte, interrupteur...)	Quotidien
Surface externe des équipements	Mensuel
Murs	Trimestriel
Plafonds	Trimestriel
Accessoires (tablettes de rangement...)	Mensuel

Nouveautés BPP 2022



# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.2. Nettoyage et désinfection des équipement classe A

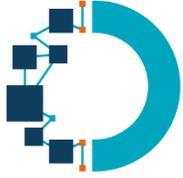
*Tableau 3. Fréquence minimale de nettoyage et de désinfection des environnements de classe A (postes à flux d'air unidirectionnel ou isolateurs, robots,...) par le personnel les utilisant :*

Surfaces	Fréquence
Surfaces internes de l'enceinte (plan de travail, parois)	<ul style="list-style-type: none"><li>• En début de chaque session de travail</li><li>• Immédiatement lorsqu'une contamination (éclaboussures) est suspectée ou avérée</li><li>• A la fin d'une session de travail</li></ul>
Bac de rétention sous plan de travail pour les hottes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hebdomadaire</li><li>• Immédiatement lors d'un déversement</li></ul>

Ces fréquences minimales sont à adapter en fonction de l'activité et des recommandations du fournisseur.

- Introduction rubrique Caméra et matériel informatique (LD1)
  - Drugcam ok
  - Matériaux limitant l'émission de particules + surface résistante aux produits de nettoyage

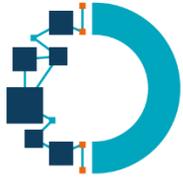
Nouveautés  
BPP 2022



# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.3. Surveillance microbiologique

- BPP suggère de se référer aux normes NF, EN et ISO
- Précise les recommandations en terme de **nature ET de fréquence** de réalisation des contrôles de l'environnement
- Contrôle de l'environnement de préparation => **Analyse de risque** pour définition des point d'intérêt
  - Au repos : hotte + PC allumé → matériel de production en place et opérationnel
  - En activité : avec le personnel → Situation de travail
- Ne pas oublier le contrôle des SAS qui appartiennent à ZAC !
- Impact **organisationnel, économique et écologique** + labo pour le ttt des prélèvements



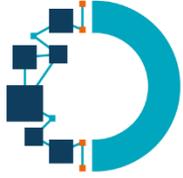
# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.3. Surveillance microbiologique

- Prélèvements d'air « passif »
  - Quotidiens par gélose de sédimentation au niveau de chaque plan de travail
- Prélèvements d'empreintes de gants
  - Quotidiens en fin de session de travail par géloses contact
- Prélèvements de surface
  - Hebdomadaires par géloses contact
- Prélèvements d'air « actif »
  - Mensuels par aérobiocollecteur

Tableau 10. Fréquence et surveillance microbiologique

Prélèvements	Environnement de classe A	Environnement immédiat à la classe A (classe B, C ou D)
Air par gélose de sédimentation au niveau du plan de travail (une gélose par session de 4 heures maximum)	Quotidien	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Empreinte gant opérateur au contact du produit	Quotidien en fin de session de travail	A surveiller en fonction de la classe d'empoussièrement et du procédé utilisé
Programme de prélèvement par contact à l'intérieur des zones classées	Hebdomadaire	Mensuel
Programme de prélèvements d'air "actif" Pour toute les zones classées (aérobiocollecteur)	Mensuel	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si classe B : mensuel</li><li>• Si classe C : trimestriel</li><li>• Si classe D : semestriel</li></ul>



# En chiffre au CHU Angers

## URC :

- 34 000 préparations/an
- 3 isolateurs => 5 postes de travail

## Objet : Evaluation de l'impact des modifications de la fréquence des prélèvements microbiologiques

- Air : d'hebdomadaire à quotidien
- Empreintes de gant : Non réalisé à quotidien
- Surface : écouvillons hebdomadaire à gélose contact hebdomadaire
- Air actif : Non réalisé à mensuel par aérobiocollecteur

## Résultats :



### Impact organisationnel (sur 1 mois)

- + 12h de travail pour le personnel de l'URC : prélèvement et acheminement
- + 10h pour le personnel du laboratoire : traitement des échantillons, lecture et enregistrement
- Temps mensuel consacré à la surveillance microbiologique : **X 6,7h**



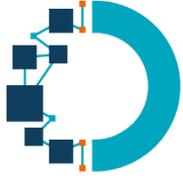
### Impact écologique

- + 17Kg de déchets à traiter : surcoût de 10,54 euros



### Impact économique

- + 824 géloses : surcoût de presque 1000 euros



# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

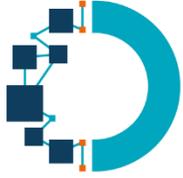
## 3.3. Surveillance microbiologique

- Rédaction procédure par la pharmacien responsable de l'activité de préparation :
  - Définition du seuil d'alerte : nature du germe et potentiel de dissémination
  - Définition d'actions appropriées selon les résultats de la surveillance particulière et microbiologique
- **Analyse de risque** et norme ISO en vigueur
  - Détermination du plan d'échantillonnage des prélèvements
  - Détermination fréquence et nombre de prélèvements
- Intégrer la description des surveillances microbiologiques supplémentaires après opération de maintenance par exemple



Il s'agit de **recommandation** pas d'obligation... importance est de savoir justifier ses choix et de montrer que l'on maîtrise les risques (procédures en cas résultats non conformes)

=> **Réalisation d'analyse de risque**



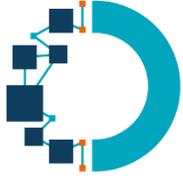
# Chapitre 3 : Locaux et Matériels

## 3.4. Qualification

- Système informatique et logiciel
  - Pharmacien responsable des préparations prend la décision fi installations
  - S'appuyer sur les références normatives (ISO)
  - Peut recourir à une **évaluation du risque**
  - Défini les conditions de requalification et leur périodicité
- Suivi des paramètres de fonctionnement
  - Entre 2 qualifications => Contrôler les paramètres (T°, pression isolé bon fonctionnement du matériel et des installations
  - Fréquence, modalités de réalisation et critères d'acceptation à définir
- Tableau de recommandations des qualifications et

Tableau 4. Tests de qualification et recommandations de fréquences minimales de **requalification**

Vérification de la conformité à la classe de propreté des différentes zones / locaux et équipements de la ZAC au repos	
Particulaire (cf. tableau 1)	1 fois / an
Microbiologique (cf. tableau 9)	1 fois / an
Vérification des paramètres du système de traitement d'air	
Intégrité des filtres	1 fois / an
Taux de brassage horaire	1 fois / an
Taux de renouvellement d'air neuf	1 fois / an
Vitesse de l'air, débit, cascade des pressions (différentiel de pression entre toutes les salles de la ZAC concernée)	1 fois / an
Vérification de l'état fonctionnel	
Portes de sas (étanchéité, asservissement, déblocage d'urgence)	1 fois / an
Déclenchement des alarmes	1 fois / an
Vérification du procédé de préparation (aseptique)	
Test de répartition aseptique	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Pour les isolateurs	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois/an
Test d'étanchéité (y compris de ces annexes)	1 fois / an
Contrôle microbiologique de stérilisation de contact lié à la charge de l'isolateur	1 fois et à renouveler si modification de l'équipement et/ou du procédé
Essai du générateur d'agent stérilisant	1 fois / an Après une maintenance
Pour les postes à flux d'air unidirectionnel	
Intégrité des filtres HEPA	1 fois / an
Laminarité du flux	1 fois / an
Absence de fuites hors du poste de travail	1 fois / an
Particulaire	1 fois / an
Microbiologique	1 fois / an

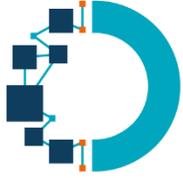


# Chapitre 4 : Documentation

- Très peu abordé durant le DPC
- «Documentation = ***Outil de transmission et conservation de l'information essentiel au SQ*** »
  - Exhaustive, révisée
  - Système protégé (support informatique++)
  - Modification non autorisée
- Procédures générales : différents processus liés aux opérations de prep et contrôle
  - Réception
  - Echantillonnage
  - Préparations
  - Contrôles
  - Environnement
  - Matériel, équipements et zones critiques
  - Formation, habillage, hygiène et protection du personnel
  - Libération
  - Gestion des anomalies
  - Signalement
- Précisions sur l'archivage des documents
- Partie sur le dossier de préparation/lot → Préparatoire? Difficilement applicable aux URC

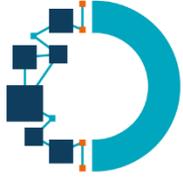
+ *procédures demandées dans la LD2*

- CF diapo 12



# Chapitre 5 : Opération conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique

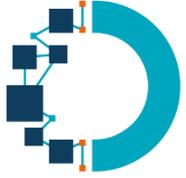
- Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire
  - Rédiger une procédure montrant aux inspecteurs ce qui est fait au niveau de la validation pharmaceutique
- Evaluation et contrôle régulier du procédé de production choisi
- « Une seule préparation à la fois, par un seul opérateur sur une même zone de travail »
  - → Limiter le risque d'erreurs et de contaminations croisées
- Contrôle de l'environnement avant l'utilisation d'une zone (pression, température, propreté) : check-list entrée et sortie à compléter



# Chapitre 5 : Opération conduisant à la réalisation d'une préparation pharmaceutique

- Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire
  - Rédiger une procédure montrant aux inspecteurs ce qui est fait au niveau de la validation pharmaceutique
- Evaluation et contrôle régulier du procédé de production choisi
- « Une seule préparation à la fois, par un seul opérateur sur une même zone de travail »
  - → Limiter le risque d'erreurs et de contaminations croisées
- Contrôle de l'environnement avant l'utilisation d'une zone (pression, température, propreté) : check-list entrée et sortie à compléter
- **Réattribution d'une préparation** (départ chez patient, rupture des conditions de conservations...)
  - Doit faire l'objet **analyse de risque et d'une procédure** (qualité préparation retournée, sa conservation et son intégrité)
  - Montrer l'absence de risques majeurs (rupture conditions de conservation)
  - Opération de réattribution à tracer
  - Attention si sous-traitance : éléments relatifs à la réattribution sont à contractualiser

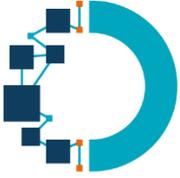
Nouveautés BPP 2022



# Chapitre 7 : Sous-traitance

- Cadre contractuel : contrat de marché peut suffire au contrat de sous-traitance
- Toujours les rubriques sous-traitance : opérations de préparation, contrôle et transport
- Chapitre étayé
  - Responsabilités du **donneur d'ordre (DO) et du prestataire + fond du Contrat**
  - DO : s'assure que le prestataire dispose d'un système d'AQ garantissant l'application des BPP
  - DO peut auditer + consultation les documents pertinents pour la qualité de la préparation
  - Prestataire est responsable de la libération pharmaceutique de la préparation réalisée
  - DO responsable de la dispensation de la préparation ayant fait l'objet sous-traitance
- Sécurisation du transport
  - Contrat doit préciser les conditions de transport (+ de détails à intégrer)

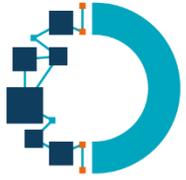
Nouveautés BPP 2022



# Chapitre 7 : Sous-traitance

- Autre type de sous-traitance possible avec répercussion sur la qualité de la préparation
  - Maintenance système de traitement d'air et d'eau
  - Maintenance isolateur et surveillance des ZAC
  - Mise à disposition des consommables stériles (vêtements)
  - Manipulation des déchets et leur élimination
  - Nettoyage et désinfection des locaux et équipements

Nouveautés BPP 2022



# Chapitre 9 : Auto inspection

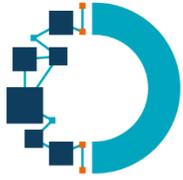
Nouveautés BPP 2022

- Fait partie du système d'AQ → Assure la mise en œuvre des BPP
- **DOIT** être réalisée de façon répétée
- Concerne l'ensemble des items présentés à examiner à « intervalle régulier »
- Réalisée par une personne n'intervenant pas directement dans le procédé mais compétente dans le domaine → Audit par des paires des CH voisins
- CR à l'issu de l'audit : observations + propositions de mesures correctives
- Auto inspection avec la certification ISO 9001 ok ?



- ✓ Grille OMEDIT Ile de France en soutien (anciennes BPP)
- ✓ Création grille SFPO en cours





# Conclusion

- Revue devenue obligatoire : pas d'évolution en 16 ans... : mise en conformité justifiée et attendue
- **Renforcement de l'assurance qualité** → Montrer la maîtrise du risque
  - Mise en place d'un **système de la gestion qualité** sur tout le process (procédure, instruction tant sur la méthode de préparation que la qualification du personnel)
  - **Analyse de risque** documentée
- Accent important sur la **formation du personnel et son évaluation**
- **Mise en place des contrôles environnementaux des locaux et équipements** : impact organisationnel, économique et écologique Importance :
  - Assumer ses choix
  - Savoir les justifier
  - Faisabilité
- Solliciter l'implication du biomédical, des services techniques, du service d'hygiène et...Direction?
- Echange entre CH et avec le pharmacien inspecteur ++

