

ANNÉE 2022

N° 2021-252

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Brad LECLERC

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2022

Étude de faisabilité de mise en place d'une Centralized IntraVenous Additive Service (CIVAS) au Centre Hospitalier du Mans

Président : M. Alain FAIVRE-CHAUVET, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Nantes.

Directrice de Thèse : Mme Lobna JEMOUR, Pharmacien – Praticien Hospitalier au CH du Mans.

Membres du jury :

- **M. Frédéric LAGARCE**, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU d'Angers ;
- **M. Gautier DOZIAS**, Pharmacien – Assistant Hospitalier au CHRU de Brest.

REMERCIEMENTS

A M. Alain FAIVRE-CHAUVET, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU de Nantes,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse, malgré de nombreuses sollicitations : veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Mme Lobna JEMOUR, Praticien Hospitalier à la pharmacie du CH du Mans,

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir encadré pour le traiter. Merci également de m'avoir appris tant de choses au cours de mon externat et de ma 4^{ème} année d'internat au CH du Mans. Et surtout merci pour ta bienveillance au quotidien.

A M. Frédéric LAGARCE, Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier au CHU d'Angers,

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mes années à la faculté de pharmacie d'Angers aussi bien en tant que professeur qu'en tant que doyen de la faculté de pharmacie.

A M. Gautier DOZIAS, Assistant Hospitalier à la pharmacie du CHRU de Brest,

Pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour ta sympathie, mais également pour m'avoir fait découvrir la pharmacotechnie à Brest, et avoir su me transmettre un peu de ton attrait pour ce métier.

Aux Pharmaciens et médecins du CH de Bourges, du CH de Lannion, de l'HIA de Brest, du CHRU de Brest, du CAP d'Angers et du CH du Mans,

Pour toutes les connaissances qu'ils m'ont apportées durant ces quatre années. J'espère avoir gardé le meilleur de tout ce que vous m'avez appris.

Aux préparateurs, agents hospitaliers et IDE du CH de Bourges, du CH de Lannion, de l'HIA de Brest, du CHRU de Brest, du CAP d'Angers et du CH du Mans,

Pour m'avoir accordé leur confiance et m'avoir permis de travailler dans des conditions chaleureuses, malgré les difficultés.

A tous les internes de pharmacie et de médecine que j'ai rencontrés, particulièrement à Bourges, Lannion, Brest, Angers et Le Mans,

Vous m'avez permis de passer quatre années magnifiques, riches en émotions, en rires et en souvenirs, et surtout riches en nouveaux amis avec qui j'ai hâte de pouvoir travailler.

Aux externes de pharmacie et de médecine que j'ai rencontrés, particulièrement au Centre Anti-Poison d'Angers et au CH du Mans,

Vous m'avez permis d'expérimenter l'art de la pédagogie : merci pour votre soutien et pour ce que vous m'avez appris.

A mes amis de la faculté de pharmacie : Albérique, Alexandre, Amélie, Antoine, Candice, Clémence, Daisy, Edwige, Flavien, Gökhan, Guillaume, Grégory, John, Margaux, Marie, Maximin, ...

Pour tous ces bons souvenirs et pour le soutien que vous avez pu m'apporter pendant toutes ces années de fac. Vous serez toujours dans mon cœur, où que vous soyez.

A mes amis de longues dates : Arthur, Baptiste, Cédric, Malcolm, Ulysse, Vincent, Yann, ...

Pour m'avoir accompagné à travers les méandres de l'adolescence et jusqu'à ce jour, ainsi que d'avoir toujours été présents malgré la distance et les vies bien remplies de chacun.

A mon acolyte Arnaud,

Rencontré au pied d'un mur d'escalade, tu as su me montrer la voie pour nous permettre de gravir les étapes ensemble. Tu es et resteras un ami en qui j'aurai toujours une entière confiance.

A mes parents : Anne et Flavien,

Pour m'avoir toujours accompagné et soutenu dans la réalisation de mes projets. J'en suis là en grande partie grâce à vous. Merci.

A mes grands-parents : Maurice, Noëlle, Paul et Solange,

Pour tous les moments que nous avons partagés et pour ceux qui, je l'espère seront encore nombreux dans l'avenir.

A Cassandra,

Pour le soutien et la motivation que tu m'as apporté dans les moments difficiles. Ainsi que pour l'amour que tu m'as donné, malgré la distance.

A Amarilla,

Pour les petites surprises et les grands bonheurs que tu m'apportes chaque jour.

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE N°1 : PLAN DE L'UNITE CENTRALISEE DE RECONSTITUTION DES CHIMIOTHERAPIES AU CHM	100
ANNEXE N°2 : QUESTIONNAIRE SUR LES PREPARATIONS STERILES EN FRANCE (PAGES 1 & 2)	101
ANNEXE N°3 : GRILLE DE COTATION DE STABILIS [®] POUR LES ETUDES DE STABILITES DES « MOLECULES CLASSIQUES »	103
ANNEXE N°4 : GRILLE DE COTATION DE STABILIS [®] POUR LES ETUDES DE STABILITES DES PROTEINES	104
ANNEXE N°5 : QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION DESTINE AUX IDE SUR LA CENTRALISATION DES PREPARATIONS INJECTABLES AU CHM (PAGES 1 & 2).....	105
ANNEXE N°6 : SCORE DE PRIORISATION DE LA DOBUTAMINE	107
ANNEXE N°7 : COUT DE PREPARATION STERILE SOUS ISOLATEUR D'UN COLLYRE D'AMIKACINE 25 MG/ML OU 50 MG/ML	108
ANNEXE N°8 : COUT DE PREPARATION STERILE SOUS ISOLATEUR D'UN COLLYRE D'AMPHOTERICINE B 5 MG/ML	109
ANNEXE N°9 : COUT DE PREPARATION STERILE SOUS ISOLATEUR D'UN COLLYRE DE CEFTAZIDINE 40 MG/ML.....	110
ANNEXE N°10 : COUT DE PREPARATION STERILE SOUS ISOLATEUR D'UN COLLYRE DE CICLOSPORINE 10 MG/ML OU 20 MG/ML	111
ANNEXE N°11 : COUT DE PREPARATION STERILE SOUS ISOLATEUR D'UN COLLYRE DE VANCOMYCINE 50 MG/ML	112
ANNEXE N°12 : GESTION DES DECHETS ISSUS DE LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES A L'URC	113
ANNEXE N°13 : GESTION DES DECHETS DE MEDICAMENTS ET PRODUITS SPECIFIQUES EN PHARMACIE	114
ANNEXE N°14 : GESTION DES DECHETS DU MEDICAMENT EN PHARMACIE (HORS MEDICAMENTS SPECIFIQUES)	115
ANNEXE N°15 : CONCENTRATIONS DE RESIDUS MEDICAMENTEUX EN NG/L AU SUD DE LA FRANCE (95)	116
ANNEXE N°16 : FREQUENCE DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION DES DIFFERENTES MOLECULES DANS LES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE ET DANS LES EAUX BRUTES (96)	117
ANNEXE N°17 : MODE OPERATOIRE POUR LE LAVAGE SIMPLE DES MAINS AU CHM.....	119
ANNEXE N°18 : MODE OPERATOIRE POUR UNE FRICTION DES MAINS AVEC UN PRODUIT HYDRO-ALCOOLIQUE AU CHM	120
ANNEXE N°19 : FICHE DE VALIDATION A LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES SUR PAILLASSE	121
ANNEXE N°20 : FICHE DE VALIDATION A LA PREPARATION DES CHIMIOTHERAPIES SOUS ISOLATEUR	122

LISTE DES FIGURES

FIGURE N°1 : ALGORITHME D'AIDE A LA DECISION DE VALIDATION DES MEDICAMENTS CANDIDATS POUR UNE CIVAS	31
FIGURE N°2 : REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'INTERVALLE COUVRANT UNE DS AVEC L'ARRONDI DE 5%.....	34
FIGURE N°3 : REPARTITION DU NOMBRE DE PRESCRIPTIONS D'INFLIXIMAB ENTRE LE 01/01/2020 ET LE 23/09/2022	43
FIGURE N°4 : REPARTITION DU NOMBRE DE PRESCRIPTIONS DE RITUXIMAB ENTRE LE 01/01/2020 ET LE 23/09/2022	45
FIGURE N°5 : POURCENTAGE D'APPROBATION DES IDE DU CHM SUR LA SECURISATION DES ETAPES DU CIRCUIT DU MEDICAMENT VIA LA CENTRALISATION DES PREPARATIONS	49
FIGURE N°6 : POURCENTAGE D'APPROBATION DES IDE DU CHM SUR LA SECURISATION DES CRITERES LIES A LA PREPARATION DES MEDICAMENTS VIA LA CENTRALISATION DES PREPARATIONS.....	49
FIGURE N°7 : ESTIMATION DE L'EVOLUTION DU TEMPS PASSE PAR LES IDE DU CHM SUITE A LA PREPARATION DES MEDICAMENTS VIA LA CENTRALISATION DES PREPARATIONS	50
FIGURE N°8 : CHANGEMENT DES PRATIQUES IDE AVEC LA CENTRALISATION DES PREPARATIONS AU CHM	50
FIGURE N°9 : AVIS IDE SUR IMPACT DE LA CENTRALISATION A LA PUI SUR LA SECURITE DES PREPARATIONS DE MEDICAMENTS INJECTABLES	51
FIGURE N°10 : NIVEAU DE SATISFACTION IDE SUR LA CENTRALISATION A LA PUI DES PREPARATIONS DE MEDICAMENTS INJECTABLES	52
FIGURE N°11 : AVIS FAVORABLE DES IDE SUR LA MISE EN PLACE D'UNE CIVAS AU CHM	52
FIGURE N°12 : NOMBRE DE FLACONS D'INFLIXIMAB 100 MG UTILISE DU 01/01/2022 AU 25/08/2022 AU CHM	56
FIGURE N°13 : NOMBRE DE FLACONS DE RITUXIMAB 500 MG UTILISE DU 01/01/2022 AU 25/08/2022 AU CHM	57
FIGURE N°14 : NOMBRE DE SERINGUE D'AVASTIN® 3 MG/0.12 ML PREPAREE AU CHM ENTRE 2015 ET 2022	60
FIGURE N°15 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA OU « METHODE DES 5 M »	69
FIGURE N°16 : EXEMPLE DE PLACEMENT DES PORTES GERMES DANS UN SAS (105)	73
FIGURE N°17 : EXEMPLE DE PLACEMENT DES PORTES GERMES DANS UN ISOLATEUR (105)	73
FIGURE N°18 : PLAN DE L'UCRC AVEC DES EXEMPLES DE POINTS DE PRELEVEMENTS MICROBIOLOGIQUES	83

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU N°1 : OUTIL D'AIDE A LA DECISION A LA PRIORISATION DES PREPARATIONS POUR UNE CIVAS	31
TABLEAU N°2 : ORDRE DE PRIORISATION DES PREPARATIONS POUR LA CIVAS DU CHM	40
TABLEAUX N°3 : POURCENTAGE DE PREPARATION D'INFLIXIMAB SOUS FORME DE DS EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE DOSE TOLERE (5%, 7.5% OU 10%) ET DU NOMBRE DOSAGE DE DS UTILISE (10 OU 7).....	44
TABLEAUX N°4 : POURCENTAGE DE PREPARATION DE RITUXIMAB SOUS FORME DE DS EN FONCTION DE L'INTERVALLE DE DOSE TOLERE (5%, 7.5% OU 10%) ET DU NOMBRE DOSAGE DE DS UTILISE (5 OU 4 SANS LE DOSAGE A 650 MG)	46
TABLEAU N°5 : LISTE DES ESSAIS NON ONCO-HEMATOLOGIQUE PREPARES DANS LA ZAC	61
TABLEAU N°6 : RISQUE D'EXPOSITION LORS DE LA MANIPULATION D'UNE SUBSTANCE DANGEREUSE SELON LES BPP (2)	77
TABLEAU N°7 : CARACTERISTIQUES PARTICULAIRES DES DIFFERENTES ZAC SELON LES BPP (2)	78
TABLEAU N°8 : CORRESPONDANCE ENTRE LA CLASSIFICATION NF EN ISO 14644-1 (12) ET BPP (2).....	79
TABLEAU N°9 : FREQUENCE DES CONTROLES PARTICULAIRES SELON LA NORME NF EN ISO 14644-2 (108)	79
TABLEAU N°10 : CRITERES DE CHOIX DE LA ZAC ET DE L'EQUIPEMENT DE PREPARATION POUR LES PREPARATIONS ASEPTIQUES AVEC UN RISQUE DE CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE FAIBLE (2)	80
TABLEAU N°11 : FREQUENCE ET SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE SELON LES BPP DE 2022 (8)	80
TABLEAU N°12 : RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE DES ZAC SELON LES BPP (2).....	81
TABLEAU N°13 : STRATEGIE D'ECHANTILLONNAGE POUR LE CONTROLE MICROBIOLOGIE DANS UNE ZAC (11).....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AELE	Association Européenne de Libre Échange
AFNOR	Association Française de Normalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AUC	Area Under the Curve
BHRe	Bactéries Hautements Résistantes émergentes
BMR	Bactéries Multi Résistantes
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
CCS	Centre de Cancérologie de la Sarthe
CH	Centre Hospitalier
CHM	Centre Hospitalier du Mans
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIVAS	Centralized IntraVenous Additive Service
CMR	Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxique
COVID	CoronaVirus Disease
CSP	Code de la Santé Publique
CTA	Centrale de Traitement d'Air (CTA)
DAOM	Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères
DASRI	Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux
DB	Dose Banding
DCI	Dénomination Commune Internationale
DPTE	Double Porte pour Transfert Étanche
DDJ	Dose Définie Journalière
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
DS	Dose Standard
EBLSE	EntéroBactéries produisant des β -Lactamases à Spectre Etendu
EPC	Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes
EPI	Equipement de Protection Individuel
ERG	<i>Enterococcus faecium</i> Résistant aux Glycopeptides

ETP	Équivalent Temps Plein
GERPAC	Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
HT	Hors Taxes
ICH	International Council for Harmonisation
IDE	Infirmier(ère) Diplômé d'État
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
IR	InfraRouge
ISO	Organisation Internationale de Normalisation
IVT	Intravitréenne
IV	Intraveineuse
LSD	LysergSäureDiethylamid
NaCl	Chlorure de Sodium
MFT	Media Fill Test
PCT	Purity Check Test
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention / Co-operation Scheme
PPH	Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PSM II	Poste de Sécurité Microbiologique de type 2
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques des Produits
RH	Ressources Humaines
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistants à la Méricilline
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
SHA	Solution Hydro Alcoolique
TGAP	Taxe Générale sur les Activités Polluantes
TRA	Test de Remplissage Aseptique
UCRC	Unité Centralisée de Reconstitution des Chimiothérapies
UFC	Unité Formant Colonie

USA	United States of America
USP	United States Pharmacopeia
UV	UltraViolet
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ANNEXES	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
TABLE DES MATIERES	10
I. Introduction	12
A. Contexte	13
B. Organisation actuelle de la ZAC	15
C. Généralités sur les CIVAS	16
D. Objectifs de la mise en place de la CIVAS	17
E. Réglementation.....	19
II. Matériels & Méthodes	22
A. État des lieux des préparations stériles en France	23
B. Sélection des molécules éligibles	24
1. Sélection des études de stabilité physico-chimique	24
a) Critères primordiaux dans une méthode indicatrice de stabilité	25
b) Analyse des critères permettant la validation de la méthode	27
c) Définition d'un produit considéré stable	28
d) Évaluation de la pertinence des données	28
e) Étude des données	29
2. Priorisation des molécules éligibles	30
3. Choix des préparations à faire en dose standard	33
a) Concept de « Dose-Banding ».....	33
b) Avantages et inconvénients des DS	35
C. Questionnaire de satisfaction envoyé aux services de soins du CHM	37
III. Résultats & Discussion.....	38
A. État des lieux des préparations stériles en France	38
B. Sélection des molécules éligibles	39
1. Critères d'exclusion des molécules	39
2. Priorisation des molécules éligibles	40
3. Choix des préparations à faire en dose standard	42
a) Sélection des DS pour l'inflximab	43
b) Sélection des DS pour le rituximab.....	45

C.	Questionnaire de satisfaction envoyé aux services de soins du CHM	48
D.	Étude économique	53
1.	Dépenses.....	53
1.	Économie.....	55
a)	Exemple de l'infliximab.....	55
b)	Exemple du rituximab	56
2.	Coût d'une sous-traitance.....	57
a)	Des collyres	58
b)	De certains médicaments injectables.....	59
c)	Des seringues d'Avastin® pour IVT.....	59
d)	Des essais cliniques stériles mais non cytotoxiques.....	60
E.	L'impact environnemental	62
1.	Les déchets liés médicaments	62
2.	Les résidus médicamenteux dans l'environnement.....	64
3.	L'antibiorésistance	66
IV.	Application au CHM	69
A.	Requalification de ZAC et validation des installations	71
1.	Les locaux	71
a)	Les isolateurs.....	71
b)	La ZAC ou salle propre.....	74
2.	La centrale de traitement d'air et le contrôle de l'environnement	75
B.	Contrôles de stérilité de la ZAC	78
1.	Contrôles particuliers.....	78
2.	Contrôles microbiologiques	80
3.	La contamination chimique.....	83
C.	Personnel	84
1.	Formation	84
2.	Validation	85
D.	Validation et maîtrise des procédés de fabrication.....	86
1.	Méthode de fabrication.....	86
2.	Contrôles des préparations	87
3.	Stockage	88
V.	Conclusion.....	90
VI.	Références bibliographiques	91
VII.	ANNEXES	100

I. Introduction

La préparation de médicaments dans les pharmacies hospitalières permet de répondre de façon adaptée aux besoins spécifiques de patients hospitalisés, dont tous ne sont pas satisfaits par l'industrie pharmaceutique. Au cours des dernières années l'évolution majeure de cette activité porte sur sa rationalisation, tant pour s'assurer de la pertinence clinique des préparations réalisées que pour améliorer leurs qualités. L'activité de pharmacotechnie s'est particulièrement développée ces dernières années en milieu hospitalier pour répondre à des besoins thérapeutiques, sécuritaires et économiques. Cette volonté de sécuriser la préparation des médicaments à risque et de rationaliser les coûts, a vu naître les unités de préparation centralisée des chimiothérapies en onco-hématologie : les Unités Centralisées de Reconstitution des Chimiothérapies (UCRC). Cette démarche se poursuit actuellement avec la centralisation d'autres préparations onéreuses et/ou à risque toxique, via les Centralized IntraVenous Additive Service (CIVAS) et par le développement de la préparation des doses injectables prêtes à l'emploi : Dose Banding (DB) ou Dose Standard (DS) en français.

Les pharmacies hospitalières doivent pallier les besoins thérapeutiques non couverts par l'industrie pharmaceutique, notamment dans le cas de préparations destinées à l'ophtalmologie, à la pédiatrie, à l'allergologie, à la gériatrie ou entrant dans le cadre de la recherche biomédicale. Le développement rationalisé de cette activité au sein des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) devrait encore s'amplifier à l'avenir par des démarches d'analyse de risques, afin d'agir contre la iatrogénie médicamenteuse (1).

C'est dans cette démarche que nous avons décidé de réaliser une étude de faisabilité, pour la mise en place d'une CIVAS au Centre Hospitalier du Mans (CHM).

A. Contexte

L'ouverture de l'UCRC du Centre de Cancérologie de la Sarthe (CCS) à la mi-janvier 2023 entraînera le déménagement de l'UCRC et du personnel qualifié vers celui-ci. Néanmoins, ceci a été vu comme une opportunité pour la PUI du CHM de pouvoir réinvestir la Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) déjà utilisée pour la préparation aseptique de chimiothérapies cytotoxiques et d'immunothérapies vers la réalisation d'autres préparations aseptiques, en plus de pouvoir conserver la préparation aseptique de médicaments injectables avec des indications non anticancéreuses et également la préparation de collyres. Ce projet de réutilisation d'une ZAC déjà opérationnelle représente une économie de temps et d'argent, loin d'être négligeable par rapport à la construction et la mise en place d'une CIVAS de A à Z.

De plus lors de la crise du CoronaVirus Disease (COVID) qui a débuté en France en 2020, est apparue une forte demande des services de soins de disposer de doses prêtes à l'emploi de vaccins COVID, ainsi que de midazolam avec une concentration standardisée sous forme de seringue prête à l'emploi. En effet, les tensions d'approvisionnement sur les médicaments servant à la prise en charge des patient atteints d'une forme sévère du COVID en réanimation, ont obligé les hôpitaux français à utiliser diverses formes de midazolam à diverses concentrations, rendant son utilisation plus complexe et surtout augmentant le risque d'erreur de dose ou de débit, lors de sa dilution et de son administration. Cette activité a permis d'optimiser le temps Infirmier(ère) Diplômé d'État (IDE) et de sécuriser la préparation de ces médicaments par le contrôle de la dilution et de l'asepsie de la préparation. Ces nouvelles préparations ont été réalisées pendant plusieurs mois au sein d'un isolateur réservé aux préparations non cytotoxiques de la ZAC. Or, le manque de moyen en Ressources Humaines (RH) pouvant y être consacré, du fait de l'activité en flux tendu toujours croissante de préparation des chimiothérapies injectables, associée à des locaux et des équipements restreints et au manque de personnel, rendaient ce surplus d'activité difficilement soutenable sur le long terme.

Conserver une activité de préparation aseptique au CHM vient aussi de la volonté de ne pas perdre des compétences en termes de RH toujours présentes malgré la mutation d'une partie des pharmaciens et de Préparateur en Pharmacie Hospitalière (PPH) au CSS. En termes de pédagogie et d'attractivité du CHM, cela peut permettre le maintien d'un terrain de stage de pharmacotechnie innovant pour les externes et les internes en pharmacie. En effet, les stages de pharmacotechnie (agrément 110 : préparation et contrôle) sont souvent en nombre

insuffisant par rapport aux souhaits de stages des internes des Pays de la Loire, qui porteraient sans doute un intérêt à se former à une activité qui tend à se développer.

B. Organisation actuelle de la ZAC

En 2009, lors de la construction de la ZAC actuelle, les deux hottes à flux laminaire ont été remplacées par un isolateur double poste destiné à la préparation des produits cytotoxiques injectables et par un isolateur simple poste, destiné à la préparation des produits injectables non cytotoxiques (Cerezyme[®], Remicade[®], Myozyme[®], ...) et des collyres. Ces deux isolateurs de classe A en surpression, pour limiter au maximum le risque de contamination des préparations, sont situés dans une ZAC de classe D, comme le définissent les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (2). Cette zone de production possède des armoires à température ambiante (< +25°C) et des réfrigérateurs (entre +2°C à +8°C) où sont stockés les matières premières et le matériel nécessaire à la reconstitution.

L'UCRC a été conçue de manière à respecter la marche en avant des produits de chimiothérapie. Tout d'abord, les matières premières sont débarrassées de leurs conditionnements secondaires dans une zone de décartonnage, puis passées dans la zone de production par l'intermédiaire d'un passe-plat sécurisé, permettant de garantir le gradient de pression à +15-20 Pa avec l'extérieur de la ZAC. À l'autre extrémité de la ZAC, les produits finis (poches, seringues, diffuseurs et collyres) sont transférés dans une zone de libération par l'intermédiaire d'un autre passe-plat sécurisé. Cette salle de libération est également la zone de stockage des chimiothérapies en attente de départ, après leur libération. Enfin, il existe une zone d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel, séparée de la ZAC par un sas sécurisé pour le personnel également, en surpression à +15-20 Pa (cf. Annexe n°1).

Les locaux et les équipements sont régulièrement soumis à des contrôles pour garantir la qualité de la zone de production (contrôles microbiologiques et particulaires). Ces contrôles sont définis par des procédures et par des modes opératoires (périodicité, fréquence, conformité), respectant les recommandations des BPP (2).

L'équipe de pharmacotechnie travaillant à l'UCRC est composée en 2022 de 4,56 Équivalent Temps Plein (ETP) de PPH, de 2,6 ETP de PH, d'1 ETP d'interne en pharmacie ainsi que de 0,4 ETP d'aide préparateur.

C. Généralités sur les CIVAS

Une CIVAS est une unité de préparation de médicaments injectables prêts à l'emploi centralisée au sein de la PUI, hors cytotoxiques et nutrition parentérale qui ont leurs propres unités de production dédiées. Dans un premier temps, les CIVAS ont été mises en place dans le but d'éviter les complications infectieuses chez des patients parfois fragiles et/ou à haut risque infectieux. Elles servent aujourd'hui à prévenir plus globalement les risques d'erreurs médicamenteuses.

En effet, les médicaments injectables sont généralement destinés à traiter des pathologies aiguës et ils constituent la principale arme thérapeutique des lieux d'hospitalisation hyper-aigus, comme l'anesthésiologie et la réanimation. La dissolution et la dilution des principes actifs ainsi que la détermination des vitesses de perfusion nécessitent des étapes de calcul, sources fréquentes d'erreurs. Compte tenu également des nombreuses manipulations à effectuer, la préparation des solutions au sein d'une unité de soins peut difficilement conduire à une garantie absolue d'asepsie, ce qui est particulièrement problématique lorsque la durée d'administration est supérieure à quelques heures. Certaines voies d'administration, comme l'intrathécale, exposent le patient à un risque particulièrement élevé, en cas d'erreur de dilution ou de contamination microbiologique. Or, dans les unités de soins ou les blocs opératoires, la préparation doit souvent être réalisée dans des conditions de travail favorisant la survenue d'erreurs : zones de travail peu ergonomiques, situation de stress, interruptions de tâches fréquentes, Et après la préparation, les seringues et poches de perfusion doivent être re-étiquetées, ce qui peut induire une nouvelle source d'erreurs, d'oublis ou de confusions.

Les CIVAS peuvent donc répondre à un besoin de certains services de soins en préparant des médicaments injectables sous forme de préparations individualisées (par exemple des doses pédiatriques personnalisées) ou par la production en série afin de constituer des lots pour toujours avoir un stock (par exemple de dosage standardisé d'un produit à haut risque). La centralisation sous contrôle pharmaceutique de la préparation de médicaments injectables permet également de maîtriser les coûts et de sécuriser le circuit du médicament (3).

D. Objectifs de la mise en place de la CIVAS

Les principaux bénéfices attendus au CHM d'une centralisation de la préparation de certains médicaments injectables sont les suivants :

- Favoriser une standardisation des concentrations des médicaments et des modes d'administration au sein des différents services de soins, voire de l'ensemble de l'établissement, afin d'éviter au maximum les mésusages médicamenteux et avoir un meilleur suivi du contrat de bon usage (par exemple avec les biosimilaires) ;
- Produire un médicament de qualité pharmaceutiquement contrôlée, selon les BPP (2), fabriqué dans un milieu aseptique par des PPH spécialisés dans ces préparations, pour apporter une sécurité sur la précision du dosage, le maintien de la stérilité et l'assurance de stabilité du médicament qui va être injecté au patient. Ceci permettant également d'avoir :
 - o une meilleure traçabilité à l'aide d'un étiquetage indiquant : le numéro de lot ou d'ordonnancier, la date et l'heure limite d'utilisation, les conditions de conservation, le nom et adresse de la PUI ;
 - o par la même occasion une meilleure maîtrise du circuit du médicament.
- Conditionner le médicament sous une forme prête à l'emploi, facile à utiliser et adaptée aux pratiques des soignants, afin d'éviter les erreurs lors de la préparation (dilution, aseptie, casse des flacons, ...) et pouvoir faire face aux situations d'urgence, en gagnant du temps sur les étapes de préparation. Ce qui conduit à réduire de manière non négligeable le temps IDE dédié à la préparation médicamenteuse et permet de le déployer à la réalisation de soins infirmiers envers les patients ;
- Favoriser une bonne administration des médicaments par une bonne identification des préparations, avec un étiquetage adéquat :
 - o quant à son contenu mentionnant : le nom de la préparation, le dosage, la forme pharmaceutique, l'identité du destinataire (à défaut la mention de « nourrissons », « enfants, » « adultes »), la quantité totale de substance active dans le volume total, la quantité de substance active pour un volume, le nom des excipients, la voie d'administration et les modalités d'administration, si besoin les mentions « attention – solution hypertonique » sur fond bleu et « ne pas avaler » sur fond rouge ;
 - o ainsi que sur sa forme : sur fond blanc, lisible, claire et indélébile en utilisant par exemple des codes couleurs selon la norme ISO 26825:2020 10 (4) ;

- Dans certains cas, surtout quand le prix du médicament est élevé, une économie sur le coût des médicaments peut être réalisée avec :
 - o la réalisation de préparation avec une durée relativement importante de stabilité, alors que des seringues préparées à l'avance dans le service de soins doivent être jetées en fin de journée lorsqu'elles ne sont pas utilisées ;
 - o la gestion et la réutilisation des reliquats de flacons lorsque seule une fraction d'un médicament coûteux peut être utilisée (par exemple pour les dosages pédiatriques ou pour les doses non fixes et ne pouvant pas être arrondies au dosage commercial).
- Eviter un surcoût à l'établissement, découlant de la fermeture de la salle propre par le recours à une sous-traitance pour la réalisation de préparations actuellement effectuées dans la ZAC comme pour :
 - o les collyres ;
 - o les seringues d'Avastin[®] pour Injection intravitréenne (IVT) ;
 - o les essais cliniques stériles non cytotoxiques.

E. Réglementation

Pour légalement avoir le droit d'ouvrir une CIVAS, il faut tout d'abord procéder à une demande d'autorisation de réalisation de préparation hospitalière et de préparation magistrale stérile à l'Agence Régionale de Santé (ARS), ainsi qu'à l'ordre des Pharmaciens. Puis une fois achevée l'installation de tous les équipements dans les locaux définitifs, il sera effectué une qualification d'installation avec les inspecteurs de l'ARS, afin de prouver aux autorités compétentes que le projet respecte bien toutes les normes opposables.

Les inspecteurs vont se baser sur des référentiels de bonnes pratiques, pouvant être les normes opposables suivantes :

- Le Code de la Santé Publique (CSP) avec sa 5^{ème} partie sur les produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) (5), dont par exemple l'article L. 5121-5 du CSP disposant que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques, dont les principes sont définis par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- La XI^{ème} édition de la Pharmacopée Française (6) est un ouvrage réglementaire et scientifique opposable : Articles L.5112-1 et R.5112-2. La Pharmacopée est constituée des seuls textes strictement nationaux applicables par voie d'arrêtés ministériels publiés au Journal officiel de la République française jusqu'à fin 2016 et pris sous forme de décisions du directeur général de l'ANSM. Elle est composée de différentes monographies. Chaque monographie est un ensemble de spécifications, qui définissent les caractéristiques qualitatives et quantitatives d'une substance en vue d'assurer une qualité optimale compatible avec les exigences de santé publique ;
- La X^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne (7) applicable en 2019 et opposable aux 36 états signataires de la Convention pour l'élaboration de la Pharmacopée Européenne. Elle sera remplacée au 1^{er} janvier 2023 par la XI^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne ;
- Les BPP (2) qui définissent les règles garantissant la qualité du produit final et la sécurité des patients, ainsi que celle du personnel. Ces bonnes pratiques ont été rendues opposables depuis le décret du 26 décembre 2000, puis par l'arrêté du 22 juin 2001 (Art. R.5126-14, alinéa 2). Suite à une mise à jour, une décision du 5 novembre 2007, publiée au Journal Officiel le 21 novembre 2007, l'a rendue opposable pour le milieu hospitalier comme pour l'officine, pour les fabrications inférieures à 300 unités par lot. Une nouvelle édition des BPP a été publiée le 20 septembre 2022 et entrera en

vigueur un an plus tard le 20 septembre 2023 en remplacement de celle de 2007 ; d'ici cette date les BPP de 2007 s'appliquent toujours (8) ;

- Pour les fabrications supérieures à 300 unités par lot pour les BPP de 2007 (2), ou dépassant potentiellement 250 patients traités pour une durée de traitement de 28 jours pour les BPP de 2022 (8), ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (9) qui servent de référentiel qualité applicable par l'ANSM depuis 2008, dont la dernière annexe a été mise à jour le 8 avril 2021.

Il est aussi possible de se référer à des textes réglementaires non opposables, comme les normes suivantes :

- Le Référentiel de Pharmacie Hospitalière (10) édité en 2010 par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS) est disponible sur le site de la SFPC et mentionne des directives et des recommandations dans tous les domaines d'activité de la pharmacie hospitalière ;
- Les normes de l'Association Française de Normalisation (AFNOR) (11) sont des réglementations qui ont pour but d'aider les entreprises dans l'optimisation de leur méthodologie de production. Ces normes sont mises en place par l'AFNOR, placée sous la tutelle du Ministère français de l'industrie, qui est l'organisation française représentative de la France auprès de l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) ;
- Les normes NF EN ISO 14644-1 à 12 (12), souvent simplifiées en « normes ISO » permettent de définir et de normaliser les technologies des salles propres et de classer les environnements maîtrisés et apparentés. La norme NF EN 17141 définit, elle, la maîtrise de la biocontamination en salle propre depuis août 2020. Les normes ISO sont des normes internationales traduites en français, sous le préfixe « NF » par l'AFNOR ;
- Les Pharmaceutical Inspection Convention / Co-operation Scheme (PIC/S) (13), ou schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique en français, est une structure qui comprend actuellement 54 autorités participantes réparties à travers le monde. Il a été créé en 1995 sur la base de la Convention relative à l'Inspection Pharmaceutique fondée par l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) en 1970 (opérationnelle en 1971). Il a pour principaux objectifs d'être un acteur reconnu sur le plan international en matière d'élaboration de recommandations pour les bonnes pratiques de fabrication des médicaments et des principes actifs à

usage pharmaceutique, et d'être ainsi un lieu de formation pour les inspecteurs. C'est dans cette optique qu'a été publié le 1er Mars 2014 le document de référence « PIC/S guide to good practices for the preparation of medical products in healthcare establishments » (14) (15) ;

- L'United States Pharmacopeia (USP) est un référentiel international fondé en 1820, lors de la toute première United States Pharmacopoeial Convention à Washington, D.C. L'USP établit des normes de qualité et de pureté pour les médicaments et les compléments alimentaires, devant être appliquées lorsque le médicament que l'on fabrique est délivré aux United States of America (USA) (16) ;
- L'International Council for Harmonisation (ICH) oriente, depuis sa création en 1990, vers une harmonisation mondiale en termes de réglementation pharmaceutique avec des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation mondiale, afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe en ressources (17).

II. Matériels & Méthodes

Ce chapitre a pour but de décrire les questionnements, ainsi que les méthodes des principaux sujets qui ont mené à récolter des résultats et analyser des données, après un travail de recherche ou de diffusion de questionnaires.

A. État des lieux des préparations stériles en France

Outre les préparations des chimiothérapies dans les UCRC et la préparation des poches de nutriments parentéraux dans des ZAC dédiées, nous nous sommes intéressés ici aux autres préparations injectables et à leur réalisation ou non par la pharmacie dans une unité dédiée. Il paraît intéressant de récolter des retours d'expériences pour connaître les pratiques des collègues pharmaciens hospitaliers afin d'avoir une idée des principales molécules pouvant être prioritaires pour la préparation dans la future CIVAS du CHM. Nous connaissons quelques centres hospitaliers ayant une activité de CIVAS, comme les Hôpitaux Universitaires Henri Mondor de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, ou bien à plus petite échelle le Centre Hospitalier du Pays d'Aix, ou à nos frontières le Centre Hospitalier Universitaire de Namur en Belgique et les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) en Suisse. Ces hôpitaux ne semblent pas très nombreux à notre connaissance et surtout nous ne connaissons pas avec précision leurs livrets de préparations, leurs méthodes de préparations et de contrôles, les circuits logistiques qu'ils ont mis en place, leurs gains économiques, leurs principales problématiques...

Pour répondre à ces différentes interrogations concrètes, il a été élaboré et diffusé par l'équipe pharmaceutique un questionnaire (*cf.* Annexe n°2) d'une dizaine de questions, concernant les pratiques des différents établissements en matière de préparations injectables stériles (hors chimiothérapie et nutrition parentérale). Ce questionnaire se verra diffusé via une plateforme sur le site du Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC) (18), mais qui à l'heure actuelle, n'a pas encore été mis en ligne.

B. Sélection des molécules éligibles

Le critère économique avec principalement le prix du principe actif, le coût de production, la toxicité pour le manipulateur, le volume d'activité, l'étude des consommations, la présence et la robustesse des données stabilité, le délai entre la prescription et la dispensation sont autant de critères à prendre en compte dans le choix des molécules à préparer dans cette CIVAS. Les sous chapitres ci-dessous vont présenter les trois principales étapes lors du choix de molécules à prioriser dans le cadre de leur fabrication sous forme de DS, dès la mise en place de la CIVAS eu CHM.

En sachant que la réalisation de ces préparations ne se limite pas à l'étude de faisabilité clinique et à l'aspect technique inhérent à leur fabrication, le pharmacien doit vérifier que la préparation réalisée reste stable et garde donc toutes ses propriétés tout au long de sa conservation et ce, jusqu'à l'administration au malade.

1. Sélection des études de stabilité physico-chimique

Notre critère de choix principal a été la présence d'études de stabilité robustes pour choisir un principe actif ne se présentant pas déjà sous une forme injectable prête à l'emploi. La stabilité, selon l'ICH serie Q, est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité (19). Cela signifie que le produit étudié doit conserver ses propriétés :

- chimiques : il doit y avoir une conservation d'un taux de principe actif supérieur à 95 %, sans apparition de produit de dégradation toxique. Sachant que souvent en milieu hospitalier, on considère la durée de conservation comme celle qui permet de conserver 90% de principe actif dans la mesure, où aucun produit de dégradation toxique n'est bien évidemment formé ;
- physiques : il doit y avoir une conservation des propriétés organoleptiques (odeur, couleur, ...), mais aussi des propriétés mécaniques pour les produits finis (dureté, friabilité, viscosité, ...) ;
- microbiologiques : il doit y avoir le maintien d'une contamination microbienne compatible avec les exigences de la forme galénique, stérile ou non stérile mais de contamination faible... ;
- biopharmaceutiques : il ne doit pas y avoir de modification des propriétés de mise à disposition à l'organisme (biodisponibilité, ...).

De très nombreux principes actifs sont susceptibles de se dégrader sous la forme d'un ou de plusieurs autres produits chimiques, quand ils sont formulés sous forme liquide. Cette dégradation peut être la cause du rejet de la préparation finie pour les raisons suivantes : la diminution de la quantité de principe actif, la formation d'un produit toxique et enfin la dégradation des excipients modifiant la libération du principe actif et/ou la forme galénique.

L'évaluation de l'étude expérimentale sur la stabilité physico-chimique doit être basée sur sept critères. Les plus importants sont : la description complète du matériel, des méthodes, des médicaments étudiés, des procédures de validation de la méthode d'analyse, la démonstration de la capacité d'indication de la stabilité du dosage, les analyses statistiques et la pertinence des conclusions (20).

a) *Critères primordiaux dans une méthode indicatrice de stabilité*

La stabilité des préparations pharmaceutiques est un élément crucial de leur bon usage, en effet la sécurité et l'efficacité d'un traitement peuvent être altérées par des problèmes de stabilité. Une préparation est considérée comme stable lorsque, sur une durée déterminée, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables.

L'instabilité est principalement due à des réactions chimiques survenant de manière spontanée ou retardée, mettant essentiellement en jeu des phénomènes d'hydrolyse et d'oxydoréduction. Dans le cas des formes liquides, l'instabilité peut également se traduire par des phénomènes physiques tels que l'apparition d'un trouble, une précipitation, un changement de coloration, de viscosité ou encore la séparation des phases pour les systèmes dispersés. Si l'intégrité du conditionnement de la préparation n'est pas maintenue, une instabilité d'ordre microbiologique peut également apparaître.

La SFPC et le GERPAC via son guide méthodologique des études de stabilité des préparations (1) cite parmi ses intérêts d'offrir une seconde lecture possible d'aide à l'analyse critique de la littérature, portant sur les études de stabilité qui ont été publiées. Il y est aussi décrit une méthode indicatrice de stabilité et une procédure capable de distinguer le principe actif à analyser de ses produits de dégradation formés, durant l'étude de stabilité dans des conditions de stockage définies. La méthode doit être suffisamment sensible pour détecter ces produits de dégradation en faible quantité et suffisamment résolutive pour distinguer des produits de structure relativement proche.

Pour pouvoir séparer tous les produits, on peut associer une méthode séparatrice comme la Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) avec une méthode pouvant

détecter les molécules sur un continuum de longueurs d'ondes, comme le détecteur à barrette de diode. On peut aussi coupler l'HPLC à de la spectrométrie de masse, qui consiste à ioniser les molécules puis séparer les ions pour les identifier et les quantifier.

Pour pouvoir mettre en évidence les produits de dégradation, la méthode doit comprendre une étape de dégradation forcée. La dégradation forcée est un procédé qui accélère la dégradation d'un produit, en le plaçant dans des conditions de stress. Les conditions de stress dans lesquelles doivent être mises les molécules sont :

- La chaleur : la dégradation forcée par la chaleur se fait par le placement de la solution mère dans une enceinte thermostatée allant, généralement, de 40°C à 80°C ;
- L'humidité : la dégradation forcée par l'humidité est souvent liée à l'étude de dégradation par la chaleur, puisqu'elle peut être réalisée dans la même enceinte thermostatée. Il est recommandé de confronter la solution mère à 75% d'humidité relative, en plus de la contrainte de température ;
- L'oxydation : la dégradation par l'oxydation se fait par mélange de la solution mère avec du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Des solutions de peroxyde d'hydrogène allant de 0,1% à 3% sont utilisées pendant 7 jours à température ambiante ;
- L'hydrolyse : la dégradation par hydrolyse consiste à mettre la solution dans des conditions d'acidité et de basicité importantes, afin d'évaluer la dégradation selon le pH. La mise en condition basique ou acide se fait par ajout de solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) ou d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 mol/L à 1 mol/L à température ambiante ;
- L'exposition à la lumière : la dégradation par l'exposition à la lumière ou photodégradation consiste à vérifier l'impact de la lumière sur le principe actif, comme recommandé par les ICH Q1B (21). Pour cela, il doit être utilisé une source de lumière conforme à la norme D65 ou ID65 reconnue et définie dans la norme ISO 10977. Les sources lumineuses doivent émettre un rayonnement aux alentours de 320 nm. A la suite de l'exposition, des analyses physico-chimiques sont réalisées. Ensuite, il faut réaliser une étude de confirmation en exposant les échantillons à l'équivalent de 1,2 millions de lux/h et à une énergie proche de l'Ultraviolet (UV) d'au moins 200 W/h/m².

Pour pouvoir comparer des chromatogrammes de produits avant et après une période de dégradation forcée, il faut laisser la solution mère dans les conditions de dégradation jusqu'à ce qu'au moins 20% de la solution ait été dégradée (21).

Enfin, pour être certain qu'un produit de dégradation ne soit pas élué en même temps que la molécule mère, il est recommandé d'utiliser des « Purity Check Test » (PCT). Ces tests permettent de comparer deux chromatogrammes dans les trois dimensions et de définir un pourcentage de similitude entre les deux. Si le PCT ne montre pas une similitude suffisante avec la molécule mère, alors un produit de dégradation est élué en même temps que la molécule mère. La méthode n'est donc pas indicatrice de stabilité.

b) Analyse des critères permettant la validation de la méthode

La linéarité permet d'obtenir des résultats directement proportionnels à une concentration donnée. La linéarité est obtenue à partir d'une gamme d'étalonnage. La gamme est établie grâce à minimum cinq points correspondant à des concentrations connues (ex : 0 mg/mL ; 12,5 mg/mL ; 25 mg/mL ; 50 mg/mL ; 100 mg/mL). La droite reliant chaque point de la gamme permet d'obtenir la droite de régression ($y = ax + b$) et le coefficient de corrélation (r^2). Un coefficient de corrélation proche de $r^2 = 1$ implique une linéarité de la droite et donc une correspondance exacte entre une absorbance et la concentration correspondante.

La justesse correspond à la différence entre la valeur mesurée et la valeur cible. Pour mesurer la justesse, les ICH guidelines recommandent de mesurer trois fois trois échantillons de concentrations différentes. Il est possible de prendre les points de gamme utilisés pour étudier la linéarité de la méthode. Dans ce cas-là, le test de linéarité doit être réalisé à trois moments différents et les cinq points de la gamme doivent être comparés à leurs valeurs attendues. Le résultat de la justesse peut s'exprimer en intervalle de confiance.

La précision est regroupée sous deux parties différentes : la répétabilité et la précision intermédiaire :

- La répétabilité consiste à vérifier que la méthode puisse obtenir des résultats similaires, lorsqu'elle est reproduite par une même personne, le même jour avec le même matériel ;
- La précision intermédiaire consiste à vérifier que la méthode puisse obtenir des résultats identiques, lorsque les manipulations sont effectuées par deux personnes

différentes qui manipulent chacune trois échantillons de trois concentrations différentes pendant deux jours différents. Dans le cadre d'études multicentriques, il est possible d'ajouter la contrainte qui consiste à faire les manipulations sur des équipements différents.

La limite de quantification est le plus petit niveau d'analyte qui peut être quantifié, alors que la limite de détection est la plus petite concentration d'analyte qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer ces deux paramètres : la déviation standard et le calcul de la pente ou la comparaison entre les faibles concentrations et un blanc.

c) Définition d'un produit considéré stable

La stabilité est la capacité d'une molécule à rester présente dans une solution en quantité et en qualité suffisante pour son utilisation en toute sécurité pour le patient. Il a été défini, selon les normes issues des ICH guidelines (19), qu'un produit n'est plus stable dès l'instant où la concentration résiduelle de la molécule à un instant t a diminué d'au moins 10%, par rapport à la concentration de la molécule à $t=0$.

Il est possible, dans certaines circonstances, qu'un produit soit considéré comme non stable malgré une diminution de la concentration inférieure à 10%. Il peut s'agir de la formation d'un produit de dégradation à des concentrations toxiques pour l'homme. La définition du taux à partir duquel un produit de dégradation est toxique peut être précisée par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) (22) ou PubChem (23). Il se peut aussi que des précipités apparaissent en solution. Dans ce cas, le risque d'administrer au patient des particules est trop important. Cette utilisation est donc formellement contre-indiquée.

d) Évaluation de la pertinence des données

La question de la stabilité des médicaments préparés à l'avance reste une préoccupation majeure des pharmaciens faisant de la production. Le site internet Stabilis[®] (24) fait partie des outils qui aident les professionnels de santé à déterminer facilement et rapidement, les stabilités physico-chimiques des molécules administrées par voie injectable, orale, cutanée, oculaire, auriculaire, inhalée, nasale, rectale et intravésicale.

En effet Stabilis[®] est une base de données internationale se servant de pictogrammes, traduits en 29 langues, pour transmettre les principales informations sur les études de stabilité

des molécules étudiées. En 2015, un « niveau de preuve » a été ajouté pour graduer certaines études de stabilité (en premier les anticancéreux, puis les antifongiques, les antiviraux et les certains antibiotiques). Ces articles sont critiqués et cotés selon une échelle de cotation alphabétique, allant de A+ à D, établie par l'éditeur du site et son équipe. Stabilis[®] extrait des publications la stabilité des molécules dans différents contenants, avec ou sans protection à la lumière, dans un solvant défini, à la concentration et à la température analysées dans l'article.

Il a été choisi une méthode standardisée pour sélectionner les études de stabilité qui serviront pour la CIVAS, en utilisant principalement comme sources d'informations le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) des médicaments, ainsi que Stabilis[®]. Cela permet en effet d'avoir une base de données quasiment exhaustive, tout en ayant un niveau de preuve relativement homogène entre les études. Celles-ci étant soit directement réalisées par le laboratoire commercialisant le médicament, soit alimentées et cotées par une association scientifique objective via le site Stabilis[®]. Il a été choisi de ne valider dans notre base de données que les études de stabilité cotées par le site Stabilis[®] ayant reçu des notes entre B à A+. Ce qui exclut par conséquent les notes données par l'équipe de Stabilis[®] entre D et C + du fait de l'utilisation dans ces études d'une méthode séparative comportant des critères défailants ou d'un choix non justifié d'une méthode autre que l'HPLC (*cf.* Annexe n°3 & n°4).

e) *Étude des données*

Afin de cibler les molécules injectables pouvant être concernées par la préparation dans la CIVAS, il a été réalisé une extraction des médicaments injectables (hors cytotoxiques et hors immunothérapies ayant seulement une indication anticancéreuse) référencés au livret du CHM.

Concernant les médicaments retenus dans la base de données, il en ressort dans un premier temps :

- La/les concentration(s) à laquelle/lesquelles la stabilité a été analysée ;
- Le/les solvant(s) dans lequel/lesquels la stabilité a été analysée ;
- Le/les type(s) de dispositif(s) médical(aux) d'administration utilisé(s) ;
- La/les température(s) à laquelle/auxquelles la stabilité a été analysée ;
- La présence ou non de lumière lors de la réalisation de l'étude de stabilité ;
- La durée de stabilité annoncée au vu des conditions d'analyse ;
- Le niveau de preuve de l'étude de stabilité.

Une fois ces éléments identifiés, chaque molécule de la base de données a été relue pour juger de sa pertinence de fabrication au vu :

- Des consommations par les services de soins, sont exclues les consommations trop basses ou au contraire beaucoup trop nombreuses pour être réalisables même pour une petite sélection de service ;
- Du gain potentiel en reliquat de flacon ;
- Du coût du médicament ;
- Du risque Cancérogène, Mutagène ou Reprotoxique (CMR) du médicament ;
- De la concentration, du solvant et du contenant adapté aux pratiques de l'établissement.

2. Priorisation des molécules éligibles

Les HUG via un travail de thèse de Mme Martignoni (25) ont élaboré un outil permettant de détecter les éléments clés à prendre en considération lors du développement d'une CIVAS. Cet outil a pour but d'établir une liste de médicaments candidats prioritaires à préparer dans de futurs CIVAS.

Avant d'utiliser cet outil, il a tout d'abord fallu déterminer la faisabilité de chaque molécule du point de vue de la stabilité et de la faisabilité, avant de choisir de les classer selon leur criticité. Pour résumer les différentes étapes intervenant dans cette prise de décision, l'algorithme décisionnel élaboré par ce travail a été retravaillé, afin de s'adapter aux contraintes du CHM. (cf. Figure n°1 ci-dessous). Les critères d'exclusion suivants ont donc été intégrés à cet algorithme :

- La présence d'une forme prête à l'emploi disponible sur le marché, par exemple la lévofloxacine en poche de 5 mg/mL ou les seringues de suxaméthonium à 10 mg/mL ;
- Une consommation insuffisante pour réaliser une production homogène mensuelle ou annuelle ; à l'inverse une consommation trop élevée obligerait à privilégier certains services plutôt que d'autres ;
- Les ressources estimées grâce aux coûts évités inférieures aux coûts induits de développement et de production, par exemple par une consommation trop faible ou une durée de stabilité trop courte ;
- L'absence d'étude de stabilité robuste ;
- L'absence d'étude de stabilité satisfaisante par des conditions et/ou une durée de conservation et/ou un contenant inapproprié à son utilisation.

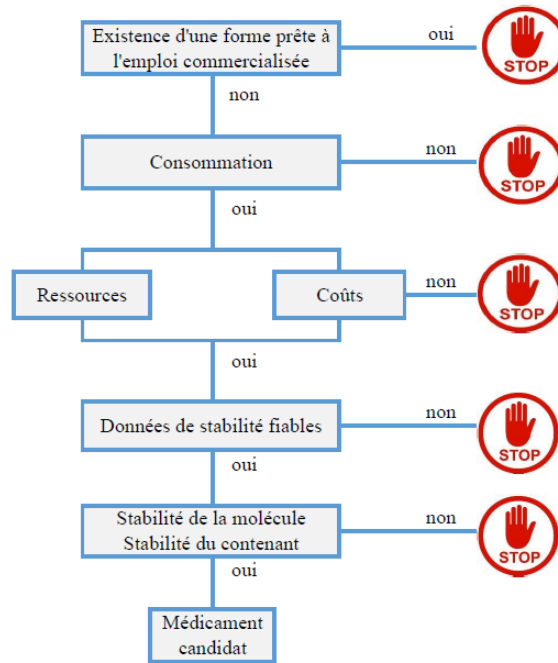


Figure n°1 : Algorithme d'aide à la décision de validation des médicaments candidats pour une CIVAS

Un système de score du même travail a été également choisi, afin de pouvoir pondérer les différents critères selon leur importance. Plus le critère semble décisif, plus son score attribué sera haut, le score total maximal étant de 31 points. (cf. Tableau n°1 ci-dessous)

Tableau n°1 : Outil d'aide à la décision à la priorisation des préparations pour une CIVAS

Dimension	Facteur de risque	Description	Pondération
Sécurité	Calcul complexe et inhabituel	Conversion d'unité (% en mg, mg en mmol) calcul de débit pour adm. sur 24h	1.5
	Processus de préparation	Plusieurs étapes => risque d'erreur cumulatif	0.5 par geste
	Consommation	Utilisation très rare ou très fréquente	2
	Médicament sujet à confusion	Look-alike, Sound-Alike, Plusieurs []	1.5
	Indication et dosage inhabituels	Ex: Kétamine analgésique ou anesthésique	1.5
Asepsie et contamination microbiologique	Risque thérapeutique et marge étroite	Risque important d'atteinte du patient si le médicament n'est pas utilisé correctement (léthal)	2
	Nombre de manipulation aseptique	Risque de contamination cumulatif	0.5 par manip.
	Voie d'administration :		
	- Intrathécale		3
	- Epidurale	Certaines voies d'administration sont plus dangereuses si le médicament est contaminé ou confondu! (Ex: chimio en intrathécal)	2
	- IV		1
	- IM ou SC		0.5
- Autres voies (intravitréale, intrapéritonéale, intracardiaque)		1	
Préparation à l'avance	Risque microbiologique	2	
Administration sur 24h	Règle institutionnelle SPCI pas >24h	1	
Condition défavorable du patient (nouveau-né, insuffisant rénal, immunosupprimé, patient en soins intensifs)	Conséquence d'une contamination microbienne plus sérieuse pour certains patients	1.5	
Milieu favorable pour la croissance	Milieu lipidique (Ex: Propofol, NP) vs antibiotiques ou (Thiopental, lidocaïne)	2	
Economie + sécurité	Médicament préparé à l'avance	Erreur de confusion, gaspillage...	1.5
	Conditionnement mal adapté	Ex : besoin de 5ml et disponible sous 10 mL ou besoin de 5x5 mL pour une dose unique	1.5
Facilité d'emploi		Erreur de dosage et gaspillage	
	Médicament d'urgence	Stress et pression psycho (p.ex. réanimation)	3
	Dilution standard et commune	Toujours utilisé sous la même forme (dosage, volume final, technique..) par plusieurs services	1

Après addition de tous les critères correspondants au médicament étudié, les médicaments candidats comptabilisant un haut score seront classés en haut de dans la liste des préparations à réaliser dans la CIVAS du CHM. Les médicaments sont ensuite séparés selon leur score, en trois catégories de couleurs :

- Rouge (score > 12) : les médicaments prioritaires qu'il faut envisager de centraliser dans la CIVAS du CHM ;
- Orange (score ≥ 10 mais ≤ 12) : les médicaments qu'il est possible d'envisager de centraliser dans la CIVAS du CHM ;
- Jaune (score < 10) : les médicaments non prioritaire mais qu'il est possible d'envisager de centraliser dans la CIVAS du CHM s'ils démontrent un intérêt non évalué dans ce score de priorisation.

3. Choix des préparations à faire en dose standard

a) *Concept de « Dose-Banding »*

Le concept de DB ou de dose standardisée a été défini par Plumridge (26) comme un système dans lequel, après un accord entre les prescripteurs et les pharmaciens, les doses des médicaments injectables calculées sur une base individuelle (surface cutanée corporelle) sont arrondies, afin de déterminer des intervalles standards. Le maximum de variations entre les doses calculées et les intervalles standards ne doivent pas excéder plus ou moins 5% de la dose initialement calculée. Des séries de seringues ou de perfusions sont préparées par la pharmacie ou par des industriels, permettant l'administration de ces doses standards. Les DS ont été développées pour répondre à l'augmentation de la demande des traitements des patients hospitalisés et pour ceux en hôpital de jour, surtout en onco-hématologie.

Contrairement aux préparations magistrales répondant à la définition : « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé » (27), les DS ne sont pas destinées à un patient donné, mais à différents patients. Elles ont donc le statut de préparation hospitalière, faisant l'objet d'une déclaration obligatoire à l'ANSM. Duquel découlent des obligations réglementaires de stabilité des préparations justifiée par des études bibliographiques et de la stérilité des préparations assurée par une maîtrise de l'environnement aseptique à l'aide de contrôles bactériologiques et particulières réguliers de la ZAC conformément aux BPP (2).

Les conséquences de ce mode de prescription ont été évaluées par Chatelut et son équipe (28) dans une étude comparant les Area Under the Curve (AUC), les aires sous la courbe en français, de 6 molécules anticancéreuses avec des posologies calculées selon la surface corporelle, le concept de DB et une dose fixe. Les résultats n'ont montré aucune différence significative des AUC pour 5 des 6 molécules testées entre les doses calculées selon la surface corporelle et le concept de DB. Concernant les AUC des molécules calculées selon des doses fixes, une différence significative était quant à elle présente pour 4 des 6 molécules.

Une étude de Jenkins (29) a évalué la différence de tolérance pour des patientes traitées par le protocole « FEC » composé de 5-fluorouracile, d'épirubicine et de cyclophosphamide, avec des doses calculées selon la surface corporelle par rapport à des doses arrondies (+/- 5%). Elle n'a pas montré de différence dans l'apparition d'effets secondaires entre les deux cohortes de patientes.

A contrario, aucune étude, à ce jour, n'a été faite afin de mesurer l'éventuelle perte de chance pour le patient, en cas de diminution de 5% de la dose calculée.

Le concept de DB repose donc sur le fait que les doses reçues actuellement par les patients ne sont pas des doses personnalisées. Le mode de calcul des posologies en mg/m^2 ou mg/kg ne permet pas de s'affranchir des variabilités intra-individuelles et surtout inter-individuelles. A partir de ce constat, la volonté de prescrire une posologie précise, au milligramme près, en fonction de la surface corporelle ou du poids du patient n'est pas scientifiquement justifiable.

Selon ce concept anglo-saxon, il existe deux manières pour construire les intervalles standards :

- La première méthode est de créer des fourchettes de surface corporelle ou de poids pour lesquelles on calcule la dose à administrer. Par exemple, Baker and Jones (30) ont décidé de fractionner les surfaces corporelles en intervalle de 0.05m^2 (1.40m^2 , 1.45m^2 , 1.50m^2 , etc) et de calculer une dose standard à chacun de ces intervalles en prenant en compte l'arrondi ;
- La seconde est décrite par Plumridge (26) et consiste à réaliser des fourchettes de dose (par exemple tous les 50 mg). La dose standard est le point médian de l'intervalle, la dose standard x aura un minimum de $x-5\%x$ et un maximum de $x+5\%x$, en fonction de l'arrondi choisi (ici l'arrondi est de 5%) (cf. Figure n°2). Les doses calculées selon la surface corporelle pour un patient donné compris dans la fourchette sont remplacées par cette DS.

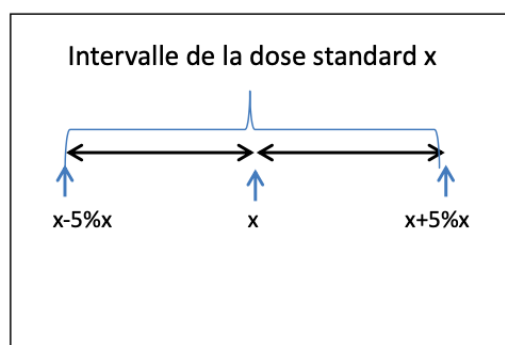


Figure n°2 : Représentation graphique de l'intervalle couvrant une DS avec l'arrondi de 5%

Il sera utilisé la seconde méthode pour la réalisation des DS du CHM, car celle-ci peut s'adapter à une prescription en mg/m^2 ou mg/kg avec un intervalle pouvant aller jusqu'à 5% (ou 10% pour certaines molécules avec l'accord des prescripteurs). Les DS peuvent

également s'adapter à la quantité de principe actif contenue par flacon, afin d'optimiser la gestion des reliquats.

b) Avantages et inconvénients des DS

Les principaux intérêts recherchés dans la mise en place des DS dans notre établissement sont la diminution du temps de préparation des IDE, tout en leur fournissant une préparation aseptique avec une quantité précise de principe actif. Cela peut aussi s'accompagner d'un temps d'attente diminué des patients si l'organisation est adaptée.

Pour l'équipe de pharmacie, les avantages de cette nouvelle organisation sont multiples. La production de DS dans des périodes à plus faibles activités permet de lisser l'activité et ainsi d'éviter l'accumulation des charges de travail à certains horaires, qui sont sources de stress, de retards de préparations et d'erreurs.

En effet, la sécurisation de la production est un autre avantage apporté par la production de DS. L'analyse de risques de Bonan et son équipe (31) suggère que le lissage d'activités diminue les risques d'erreurs. De plus, elle limite les risques de contaminations croisées par une production en campagne de plusieurs poches d'un seul dosage. La maîtrise de ce risque est de plus en plus demandée lors des inspections. La mise en place des DS est un des moyens pour y répondre.

La fabrication à l'avance permet aussi d'envisager un contrôle qualité plus poussé des préparations sur le plan quantitatif et qualitatif. Ces différents contrôles étant difficilement compatibles avec les préparations extemporanées (temps de mise à disposition rallongé, perte d'une partie de la préparation, ...).

Cependant, la mise en place des DS engendre inévitablement des inconvénients, pour certains prescripteurs, la standardisation du calcul des doses conduirait à un risque concernant la tolérance et/ou l'efficacité des molécules à marge thérapeutique étroite. Cette réticence doit être expliquée par l'équipe pharmaceutique et illustrée par des études montrant l'intérêt des DS et leur non-impact sur l'efficacité et/ou la tolérance d'un traitement. De plus, l'équipe médicale doit être systématiquement consultée et doit donner son approbation à ce projet d'établissement. Les médecins et les pharmaciens doivent déterminer ensemble l'arrondi toléré (par exemple : 5% ou 10%).

Du reste, les médecins sont tous habitués à la prescription de doses fixes, les oncologues et les hématologues se sont également facilement habitués à la prescription de DS

d'anticancéreux mise en place depuis 2013 dans l'établissement. Il y a tout lieu de penser que les autres médecins de l'établissement s'y habitueront progressivement sans mal.

Le concept de DS n'est pas adapté à la population pédiatrique. En effet, chez cette population le volume de distribution, relié au poids joue un rôle important dans la pharmacocinétique des médicaments. La différence d'âge et de corpulence rend très variable ce paramètre. De plus, le poids des enfants est généralement faible, imposant un calcul des posologies avec précision, pour limiter les variations de doses qui peuvent être préjudiciables au vu des faibles volumes de distribution. De plus, le nombre limité de patients et leurs poids de faible valeur par rapport aux autres patients, ne permettent pas d'avoir un nombre de patients suffisants pour la mise en place de DS.

Les molécules pouvant être standardisées et préparées à l'avance doivent posséder des caractéristiques particulières très contraignantes. Le nombre restreint des molécules éligibles à la standardisation et à la préparation à l'avance, est également dû au fait que les poches sont préparées avec un volume et un solvant donné. Il existe de nombreux schémas thérapeutiques avec des molécules identiques mais des solvants (par exemple : NaCl 0.9% ou glucose 5%) ou des volumes de poches (par exemple : 250 ou de 500 mL) différents, selon les choix de prescription vis-à-vis des caractéristiques du patient. Ces différentes compositions de préparation d'une même molécule doivent être prises en compte pour la sélection des dosages et des molécules à standardiser.

C. Questionnaire de satisfaction envoyé aux services de soins du CHM

En 2020, du midazolam en seringues prêtes à l'emploi à 10 mg/10 mL a été réalisé dans des conditions de maîtrise de la stérilité par la PUI du CHM. Elles ont principalement été dispensées dans les services de réanimations, pour répondre à la pénurie de midazolam et ainsi permettre la réutilisation des reliquats des multiples ampoules mises à dispositions par santé publique France.

Puis en 2021 et 2022 des doses individuelles de 0.3 mL prêtes à l'emploi de vaccins COVID Comirnaty[®] ont aussi été réalisées dans la ZAC du CHM. Afin de ne pas gaspiller de doses de vaccins COVID qui n'étaient pas aussi nombreuses qu'aujourd'hui.

Pour mettre en perspective ces évènements, il a été élaboré par l'équipe pharmaceutique et diffusé aux cadres de santé IDE un questionnaire (*cf.* Annexe n°5) visant à recueillir la satisfaction sur la centralisation de la préparation de seringues de midazolam et de doses individuelles de vaccin COVID. Ceci nous a paru être une étape indispensable, afin d'essayer de connaître les avis des soignants sur cette centralisation, de répondre au mieux à leurs attentes et donc de réaliser la préparation de médicaments injectables prêts à l'emploi, adaptés à leurs pratiques et à celles de l'établissement.

Il a été volontairement omis de faire apparaître dans le questionnaire, une question sur les souhaits en préparations prêtes à l'emploi des soignants. Afin de ne pas entraîner de sentiment de frustration de leur part dans le cas où les préparations souhaitées ne puissent pas être centralisées car ne correspondant pas aux bonnes caractéristiques ou n'ayant pas de données satisfaisantes de stabilité. Il faudra probablement y recourir par la suite, une fois la CIVA bien développée, mais par un système différent de sondage d'opinion, afin de pouvoir y incrémenter de la pédagogie en cas de non possibilité de réalisation des préparations souhaitées.

III. Résultats & Discussion

A. État des lieux des préparations stériles en France

Ce questionnaire (*cf.* Annexe n°2) n'ayant pas encore été mis en ligne via une plateforme sur le site du GERPAC (18), il n'y a donc pas encore de réponses à analyser et à présenter.

B. Sélection des molécules éligibles

1. Critères d'exclusion des molécules

Parmi l'ensemble des médicaments injectables disponibles sur le marché français, certaines molécules s'excluent par elles-mêmes de la centralisation dans la CIVAS du CHM. C'est le cas évidemment des médicaments cytotoxiques allant au CSS : en effet, même la préparation des médicaments cytotoxiques ayant une indication non anticancéreuse comme le méthotrexate utilisé pour le traitement des grossesses extra utérine sera sous-traité au CSS. Les molécules n'étant pas au livret du CHM sont également exclues pour des raisons évidentes de cette sélection de molécules.

Avec plus de 200 molécules injectables éligibles à la centralisation de leur préparation dans la CIVAS du CHM, il a fallu utiliser l'algorithme d'aide à la décision de validation des médicaments candidats pour une CIVAS pour exclure de façon objective la majorité des molécules éligibles et par conséquent de ne seulement conserver les molécules remplissant les conditions nécessaires à la réalisation de préparation sous forme de DS (*cf.* Figure n°1 ci-dessus).

Après l'utilisation de cet algorithme sur plus de 200 molécules éligibles, il en ressort exactement 28 pouvant prétendre à la centralisation de leur préparation sous forme de DS dans la CIVAS du CHM. Les 28 médicaments avec leurs études de stabilité respectives sont les suivants : l'aciclovir (32) (33), l'adénosine (34), l'amikacine (35), l'aztréonam (36), la caspofungine (37), la céfuroxime (38), la ciclosporine (39), la clindamycine (40), la dexaméthasone (41), la dexmédétomidine (42), la dobutamine (43), le furosémide (44), le ganciclovir (45), la gentamicine (46), l'infliximab (47), la kétamine (48) (49), le lévétiracétam (50), le midazolam (49) (51), la morphine sulfate (49), la nalbuphine (52), la nitroglycérine (53), la pénicilline G (54), la pipéracilline/tazobactam (55) (56), le rémifentanil (57), le rituximab (58) (59), le tocilizumab (*cf.* le RCP du Roactemra[®]) la vancomycine (60) (61) et le voriconazole (62).

Certaines molécules ne remplissant pas le critère d'une durée de stabilité assez longue pour sa centralisation sous forme de DS, pourront tout de même dans des cas très particuliers, être réalisées dans la CIVAS sous forme de préparations nominatives dispensées de façon journalière, via le circuit des demandes nominatives.

2. Priorisation des molécules éligibles

Ces 28 molécules prétendant à la centralisation de leur préparation sous forme de DS ne pourront pas être toutes réalisées dès le début de la mise en place de la CIVAS. En plus d'un consensus qu'il faudra trouver entre les principaux prescripteurs sur les dosages et les concentrations des molécules à fabriquer en DS, les moyens humains limités et la mise en route progressive de la CIVAS contraignent la PUI du CHM à cette priorisation.

Ces 28 molécules ont donc été notées à l'aide du tableau d'aide à la décision à la priorisation des préparations pour une CIVAS (cf. Tableau n°1 ci-dessus) et classées par ordre de notation décroissante dans le tableau n°2 ci-dessous.

Tableau n°2 : Ordre de priorisation des préparations pour la CIVAS du CHM

Molécules éligibles	Scores de priorisation
Dobutamine	19
Rémifentanyl	16
Kétamine	15,5
Midazolam	15,5
Vancomycine	13
Ciclosporine	12,5
Dexmédétomine	12,5
Morphine Sulfate	12,5
Nitroglycérine	12,5
Amikacine	12
Ganciclovir	12
Furosémide	11
Pipéracilline / Tazobactam	11
Aciclovir	10
Adénosine	10
Dexaméthasone	10
Gentamicine	10
Voriconazole	10
Caspofungine	8,5
Infliximab	8,5
Lévétiracétam	8,5
Pénicilline G	8,5
Nalbuphine	8
Aztréonam	7
Céfuroxime	6,5
Rituximab	6,5
Tocilizumab	6,5
Clindamycine	5

Une molécule se dégage nettement avec la meilleure notation de ce classement, la dobutamine. Ce stimulant cardiaque principalement utilisé en réanimation et en unité de soins intensifs de cardiologie possède de nombreuses caractéristiques justifiant son score élevé (*cf.* Annexe n°6), comme son administration en perfusion continue sur 24h pouvant entraîner des calculs de dose complexes, sa marge thérapeutique étroite, son utilisation sur des patients de réanimation donc fragiles, sa préparation à diluer à l'avance en tant que médicament d'urgence ...

La dobutamine sera donc la molécule prioritaire à la centralisation, mais pour cela il faudra réaliser un travail préliminaire avec les prescripteurs. Afin de convenir d'un consensus sur le ou les dosages et la ou les concentrations à fabriquer en DS au sein de la CIVAS du CHM.

Le rémifentanyl, la kétamine et le midazolam seront eux aussi prioritaires à la centralisation du fait de leurs scores élevés, mais aussi pour des raisons de sécurité des patients. En effet, leurs marges thérapeutiques étroites obligent les soignants à une extrême précision lors de leur préparation. Cette précision attendue lors de la réalisation de ces préparations standardisées par les PPH est contrôlée pharmaceutiquement. Cette standardisation des préparations sous forme de DS pourrait aussi diminuer les erreurs de calcul de dose ou de débit, lors de l'administration. De plus, la centralisation de la préparation des seringues de midazolam prêtes à l'emploi à 10 mg/10 mL a déjà été réalisée en 2020 avec un retour favorable de la part des soignants du CHM (*cf.* Chapitre III. C.)

La préparation de certaines molécules ayant un score < 12,5 seront tout de même centralisées, dès l'ouverture de la CIVAS du CHM :

- Les molécules à risque CMR élevé devront être réalisées au sein de la CIVAS du CHM, donc sous isolateur, afin de protéger le personnel soignant réalisant leur préparation. Le ganciclovir aura donc, lui aussi, sa préparation centralisée dans la CIVAS du CHM, sous forme de DS ou sous formes nominatives (si les DS ne sont pas possibles à mettre en place).
- Les molécules onéreuses sont économiquement intéressantes à centraliser du fait de la réutilisation de leurs reliquats. L'infliximab et le rituximab malgré leur score < 10 seront centralisés, permettant ainsi une économie non négligeable sur ces produits de santé onéreux. Ces économies, bien que loin d'être le seul argument de la centralisation, rentrent dans la balance économique de la mise en place d'une CIVAS au CHM.

La PUI du CHM pourra donc prétendre à la centralisation de sept préparations à l'ouverture de la CIVAS : la dobutamine, le rémifentanyl, la kétamine, le midazolam, le ganciclovir, l'infliximab et le rituximab.

3. Choix des préparations à faire en dose standard

Les sept molécules sélectionnées pour être centralisées dès l'ouverture de la CIVAS du CHM ont des spécificités différentes.

En effet, la dobutamine, le rémifentanyl, la kétamine et le midazolam sont des molécules principalement utilisées en administration continue, dans les services de réanimation ou de soins continus. Leur préparation se prête donc peu à la réalisation de plusieurs DS par molécule, pouvant induire des confusions entre les dosages ou les concentrations avec ses médicaments à marges thérapeutiques étroites. Il a donc été décidé de convenir d'un consensus, avec les principaux prescripteurs afin de ne produire qu'une seule DS, la plus optimisée possible comme pour les seringues prêtes à l'emploi de midazolam à 10 mg/10 mL, pouvant prétendre à harmoniser les pratiques dans les différents services de l'établissement.

Le critère primordial à la réalisation d'un panel de DS d'une même molécule est l'homogénéité des dosages prescrits. Or le ganciclovir, du fait de sa prescription en mg/kg et surtout par sa consommation très ponctuelle, variant entre 10 et 200 flacons par an, ne peut prétendre à la réalisation de DS dès l'ouverture de la CIVAS du CHM. Il sera donc privilégié pour cette molécule à risque CMR élevé, la réalisation de préparations nominatives de façon hebdomadaire, permises par le schéma posologique et la stabilité de cette molécule.

En revanche, l'infliximab et le rituximab peuvent prétendre à la réalisation de leurs préparations sous forme d'une série de DS, en fonction des dosages prescrits. Une extraction des prescriptions d'infliximab et des indications non onco-hématologiques du rituximab est alors effectuée entre le 01/01/2022 et le 23/09/2022, afin de connaître la répartition de ces prescriptions. Une simulation sera effectuée en cherchant la combinaison des doses standards à préparer, permettant de substituer un maximum de poches. Les préparations comprises dans deux intervalles, représentant chacune une dose standard différente, ne seront comptées que pour une seule dose standard. La simulation a été réalisée avec les arrondis 5%, 7,5% et 10%.

a) Sélection des DS pour l'infliximab

La répartition des 2308 prescriptions d'infliximab sur cette période a été synthétisée sous forme d'un histogramme (cf. Figure n°3 ci-dessous).

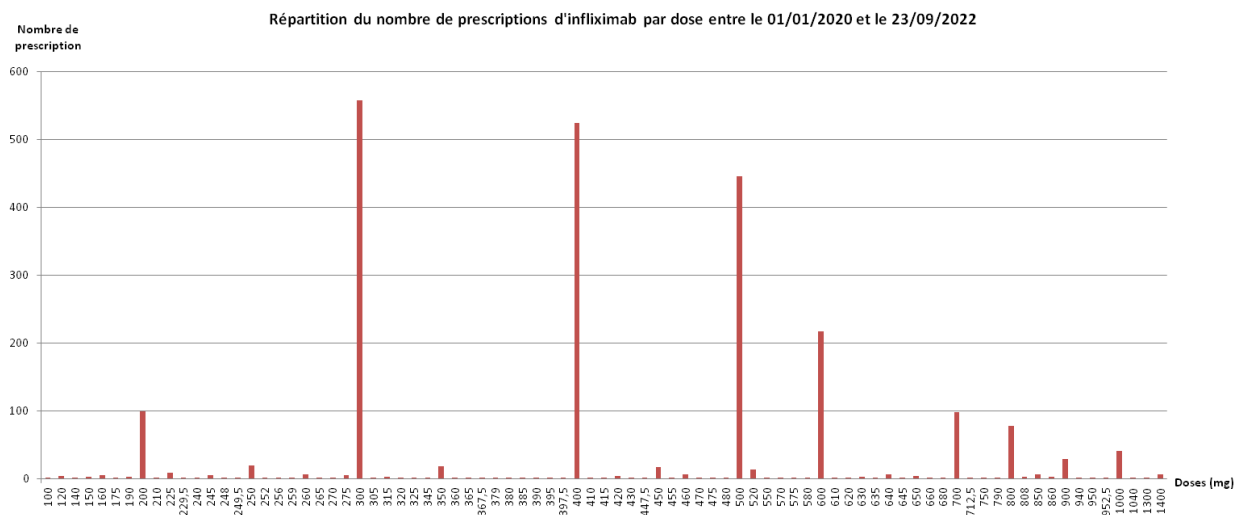


Figure n°3 : Répartition du nombre de prescriptions d'infliximab entre le 01/01/2020 et le 23/09/2022

À la vue de cette répartition avec des pics de prescriptions tous les 100 mg, une simulation a été effectuée en cherchant la combinaison des doses standards à préparer tous les 100 mg, rapportée à un nombre de prescriptions annuelles moyen d'environ 845. La moyenne des doses prescrites est de 453,6 mg avec un dosage minimal prescrit de 100 mg et un dosage maximal de 1400 mg.

Après analyse du pourcentage de préparation d'infliximab sous forme de DS en fonction de l'intervalle de dose toléré et du nombre dosages de DS utilisé (cf. Tableaux n°3 ci-dessous), il en ressort deux principaux résultats :

- Le pourcentage d'utilisation des DS diminue de moins de 3% lorsqu'un intervalle de dose toléré par DS passe de 10% à 5%. Ce gain d'à peine 3% en doublant l'intervalle de dose des DS semble négligeable, au vu du pourcentage d'utilisation des DS qui reste à autour de 90% même avec un intervalle de dose de 5% ;
- Le nombre de dosages différents de DS peut être limité à sept (soit les dosages à 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg et 800 mg) sans réduire de manière importante le pourcentage global d'utilisation des DS. En effet, à peine plus de 3% de réduction d'utilisation est constaté, quel que soit l'intervalle de dose des DS (5%, 7.5% ou 10%) en diminuant le nombre de DS de 10 à 7.

Tableaux n°3: Pourcentage de préparation d'infliximab sous forme de DS en fonction de l'intervalle de dose toléré (5%, 7.5% ou 10%) et du nombre dosage de DS utilisé (10 ou 7)

Doses standards (mg)	Intervalle de dose à 5%		Nombre de préparations	Pourcentage des préparations totales
	Limite inférieure	Limite supérieure		
100	95	105	0,37	0,04%
200	190	210	37,73	4,46%
300	285	315	205,49	24,31%
400	380	420	197,07	23,31%
500	475	525	169,23	20,02%
600	570	630	83,15	9,84%
700	665	735	37	4,38%
800	760	840	30,04	3,55%
900	855	945	12,09	1,43%
1000	950	1050	16,48	1,95%
Pourcentage total de préparation avec 10 dosages de DS				93,28%
Pourcentage total de préparation avec 7 dosages de DS				89,86%

Doses standards (mg)	Intervalle de dose à 7,5%		Nombre de préparations	Pourcentage des préparations totales
	Limite inférieure	Limite supérieure		
100	92,5	107,5	0,37	0,04%
200	185	215	37,73	4,46%
300	277,5	322,5	205,86	24,35%
400	370	430	198,17	23,44%
500	462,5	537,5	169,96	20,10%
600	555	645	86,08	10,18%
700	647,5	752,5	39,19	4,64%
800	740 (752,5)	860	33,33	3,94%
900	832,5 (860)	967,5	12,09	1,43%
1000	925 (967,5)	1075	15,38	1,82%
Pourcentage total de préparation avec 10 dosages de DS				94,41%
Pourcentage total de préparation avec 7 dosages de DS				91,12%

Doses standards (mg)	Intervalle de dose à 10%		Nombre de préparations	Pourcentage des préparations totales
	Limite inférieure	Limite supérieure		
100	90	110	0,37	0,04%
200	180	220	37,73	4,46%
300	270	330	209,16	24,74%
400	360	440	199,27	23,57%
500	450	550	179,49	21,23%
600	540 (550)	660	87,91	10,40%
700	630 (660)	770	37,36	4,42%
800	720 (770)	880	33,33	3,94%
900	810 (880)	990	12,09	1,43%
1000	900 (990)	1100	15,38	1,82%
Pourcentage total de préparation avec 10 dosages de DS				96,06%
Pourcentage total de préparation avec 7 dosages de DS				92,76%

A la suite de l'analyse de ces résultats et au pourcentage d'utilisation des DS restant similaires aux autres, il a été décidé d'utiliser l'intervalle de dose de 5% pour l'attribution des DS. Ce qui est l'intervalle le plus réduit, donc le plus acceptable pour le prescripteur et le patient. Il a également été choisi de n'utiliser que sept dosages différents de DS pour l'infliximab (soit le 200 mg, le 300 mg, le 400 mg, le 500 mg, le 600 mg, le 700 mg et le 800 mg), là aussi grâce à un pourcentage d'utilisation des DS très satisfaisant, à quasiment 90 %, ainsi que pour des raisons logistiques et de réduction du risque de confusion. Les 10% de prescription restantes d'infliximab seront réalisées sous forme de préparations nominatives

arrondies à 10 mg près pour les adultes, sa concentration après reconstitution étant de 10 mg/mL, et au mg près pour les patients de pédiatrie. L'intervalle de 5 % et les dosages des DS choisies seront à réévaluer régulièrement, afin de s'adapter au mieux aux futures pratiques.

b) Sélection des DS pour le rituximab

La répartition des 1019 prescriptions de rituximab sur cette période a été synthétisée sous forme d'un histogramme (cf. Figure n°4 ci-dessous).

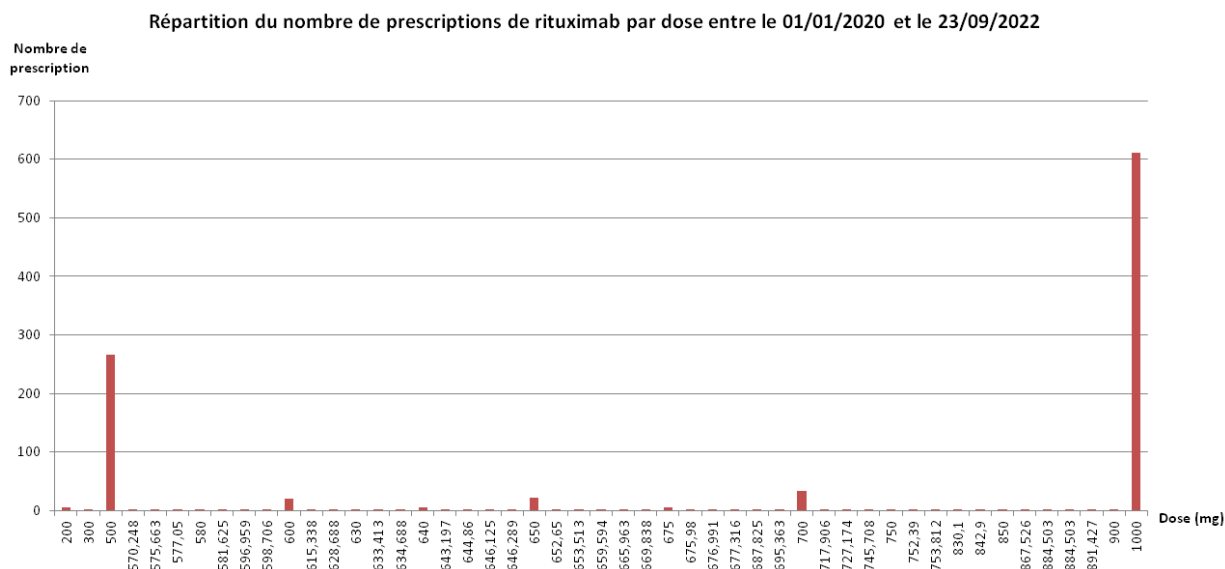


Figure n°4 : Répartition du nombre de prescriptions de rituximab entre le 01/01/2020 et le 23/09/2022

À la vue de cette répartition avec des pics de prescriptions à des doses de 500 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg et 1000 mg, une simulation a été effectuée en cherchant la combinaison de ces doses standards rapportée à un nombre de prescriptions annuelles moyen d'environ 373. La moyenne des doses prescrites est de 821,2 mg avec un dosage minimal prescrit de 200 mg et un dosage maximal de 1000 mg.

Après analyse du pourcentage de préparations de rituximab sous forme de DS en fonction de l'intervalle de dose toléré et du nombre dosage de DS utilisé (cf. Tableaux n°4 ci-dessous), il en ressort deux principaux résultats :

- Le pourcentage d'utilisation des DS diminue de moins de 1% lorsqu'un intervalle de dose toléré par DS passe de 10% à 5%. Ce gain d'à peine 1% en doublant l'intervalle de dose des DS semble négligeable au vu du pourcentage d'utilisation des DS qui reste à autour de 98% même avec un intervalle de dose de 5% ;

- Le nombre de dosages différents de DS peut être limité à quatre en se soustrayant au dosage de 650 mg (soit en conservant seulement les dosages à 500 mg, 600 mg, 700 mg et 1000 mg) sans réduire de manière importante le pourcentage global d'utilisation des DS. En effet, un peu moins de 4% de réduction d'utilisation est constaté si l'intervalle de dose des DS est de 5%. Ce pourcentage de réduction passe à 0.2% si l'intervalle de dose des DS est à 7.5% et devient nulle si l'intervalle de dose des DS est à 10%.

Tableaux n°4 : Pourcentage de préparation de rituximab sous forme de DS en fonction de l'intervalle de dose toléré (5%, 7.5% ou 10%) et du nombre dosage de DS utilisé (5 ou 4 sans le dosage à 650 mg)

Doses standards (mg)	Intervalle de dose à 5%		Nombre de préparations	Pourcentage des préparations totales
	Limite inférieure	Limite supérieure		
500	475	525	97,44	26,11%
600	570	630	12,09	3,24%
650	617,5 (630)	682,5	17,95	4,81%
700	665 (682,5)	735	13,92	3,73%
10000	950	1050	223,81	59,96%
Pourcentage total de préparation avec 5 dosages de DS				97,84%
Pourcentage total de préparation sans dosage à 650 mg				94,01%

Doses standards (mg)	Intervalle de dose à 7,5%		Nombre de préparations	Pourcentage des préparations totales
	Limite inférieure	Limite supérieure		
500	462,5	537,5	97,44	26,11%
600	555	645	16,48	4,42%
650	601,25 (645)	698,75	14,29	3,83%
700	647,5 (698,75)	752,5	15,02	4,02%
10000	925	1075	223,81	59,96%
Pourcentage total de préparation avec 5 dosages de DS				98,33%
Pourcentage total de préparation sans dosage à 650 mg				98,14%

Doses standards (mg)	Intervalle de dose à 10%		Nombre de préparations	Pourcentage des préparations totales
	Limite inférieure	Limite supérieure		
500	450	550	97,44	26,11%
600	540 (550)	660	26,37	7,06%
650	585 (660)	715	16,85	4,51%
700	630 (715)	770	2,93	0,78%
10000	900	1100	224,18	60,06%
Pourcentage total de préparation avec 5 dosages de DS				98,53%
Pourcentage total de préparation sans dosage à 650 mg				98,53%

A la suite de l'analyse de ces résultats et au pourcentage d'utilisation des DS restant plutôt similaire aux autres, il a été décidé d'utiliser l'intervalle de dose de 5% pour l'attribution des DS. Ce qui est l'intervalle le plus réduit donc le plus acceptable, pour le prescripteur et le patient. Il a également été choisi de n'utiliser que quatre dosages différents de DS pour le rituximab (soit en conservant seulement les dosages à 500 mg, 600 mg, 700 mg et 1000 mg), là aussi grâce à un pourcentage d'utilisations des DS très satisfaisant à plus de 94%, ainsi que pour des raisons logistiques et de réduction du risque de confusion. Les 6% de prescription restantes de rituximab seront réalisées sous forme de préparations nominatives

arrondies à 10 mg près pour les adultes, sa concentration avant dilution étant de 10 mg/mL, et au mg près pour les patients de pédiatrie. L'intervalle de 5 % et les dosages des DS choisies seront à réévaluer régulièrement, afin de s'adapter au mieux aux futures pratiques.

C. Questionnaire de satisfaction envoyé aux services de soins du CHM

Suite à la diffusion du questionnaire de satisfaction après la préparation par la PUI des seringues prêtes à l'emploi de Midazolam et de vaccin COVID (*cf.* Annexe n°5) au sein des différents services du CHM, il nous a été retourné 16 questionnaires complétés de la part de différents services tels que l'hospitalisation programmée à durée déterminée de cardiologie-neurologie-rhumatologie, l'hospitalisation complète d'hépatologie-gastro-entérologie, les urgences adultes, les soins de suite et de réadaptation gériatrique, l'hospitalisation complète d'oncologie-hématologie, l'hospitalisation complète de chirurgie orthopédique et l'hospitalisation complète de chirurgie urologique-ORL-ophtalmologique-stomatologique. Cet échantillon de service peut être considéré comme relativement exhaustif car nous pouvons y retrouver des services d'hospitalisation complète de médecine et de chirurgie, d'hospitalisation longue durée, d'hospitalisation programmée ainsi que le service d'accueil des urgences. Il est néanmoins dommage de ne pas avoir eu de retour de la part des services de réanimation du CHM, d'autant plus qu'ils ont été les plus concernés par la mise en place des seringues de Midazolam prêtes à l'emploi. Il est également dommage de ne pas avoir eu de retour de la part du service d'ophtalmologie concerné par les seringues d'Avastin® en IVT et du service de gynécologie concerné par les seringues de méthotrexate à 100 mg/4 mL pour le traitement des grossesses extra utérines (63) (64).

Les 16 questionnaires qui nous ont été retournés n'ont pas tous des réponses à l'ensemble des questions posées, d'où parfois des analyses de données sur moins de 16 réponses.

Les IDE nous ayant répondu sur la sécurisation du circuit du médicament et de la préparation liée à la centralisation des préparations de médicaments injectables sont globalement satisfaits avec des réponses allant de 100% d'approbation pour la sécurisation de l'hygiène/asepsie de la préparation, à 67% d'approbation pour la sécurisation de l'identitovigilance (*cf.* Figure n°5 & Figure n°6 ci-dessous).

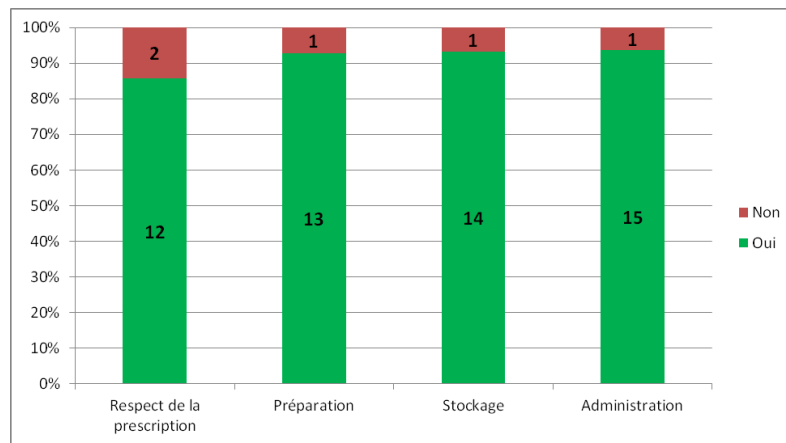


Figure n°5 : Pourcentage d'approbation des IDE du CHM sur la sécurisation des étapes du circuit du médicament via la centralisation des préparations

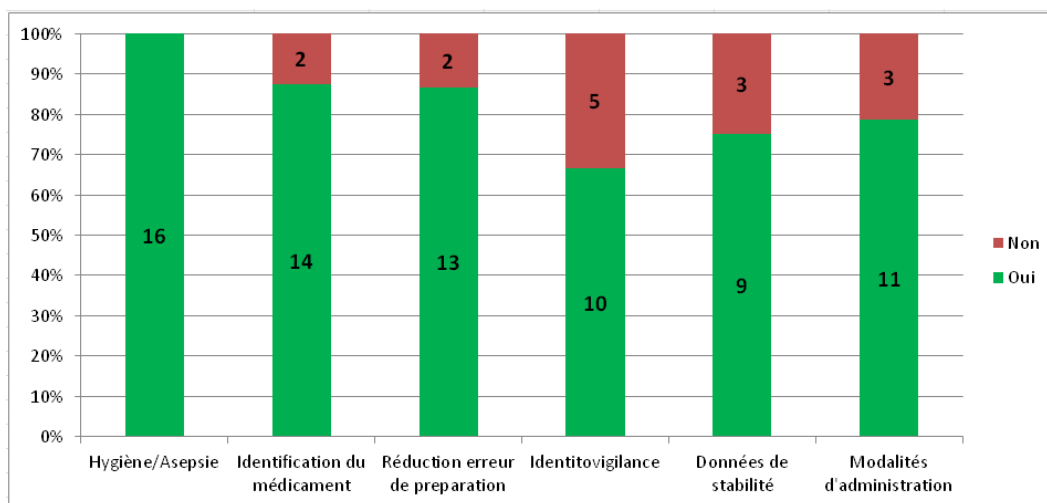


Figure n°6 : Pourcentage d'approbation des IDE du CHM sur la sécurisation des critères liés à la préparation des médicaments via la centralisation des préparations

Il est également ressorti des réponses des IDE à ce questionnaire, un net avantage de la préparation centralisée à la PUI avec le gain de temps pour la préparation pour plus de 93% des réponses. Il n'en est logiquement pas de même pour le temps dédié aux commandes du médicament, qui est pour la grande majorité inchangé mais qui pour 15% est plus important vraisemblablement pour les commandes de préparations nominatives. Pour ce qui est du temps d'administration 67% estiment ce temps inchangé contre 33% qui l'estiment moins important probablement du fait de la standardisation des préparations, donc d'une certaine forme d'habitude et de rapidité d'exécution qui en découle. Mais peut-être aussi sur le plan global, où le processus de l'approvisionnement à l'administration est estimé plus court (cf. Figure n°7 ci-dessous).

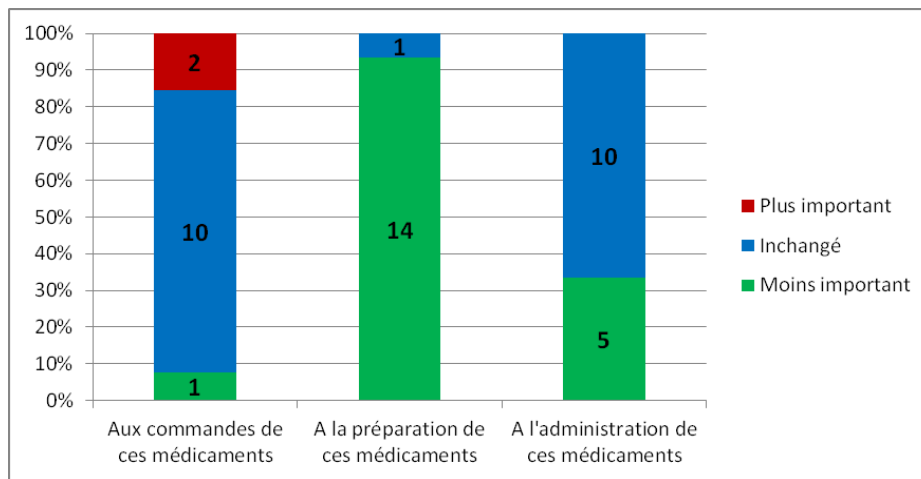


Figure n°7 : Estimation de l'évolution du temps passé par les IDE du CHM suite à la préparation des médicaments via la centralisation des préparations

Les IDE répondent majoritairement à hauteur de 72% ne pas être impactés sur leurs pratiques avec la centralisation de certaines préparations, probablement dû au fait que seulement deux préparations (hors chimiothérapies) étaient réalisées à l'échelle de l'établissement et de surcroît de façon périodique. Ces réponses peuvent aussi être interprétées comme le fait que la centralisation des préparations à la PUI ne déstabilise pas et ne déstabilisera pas leurs pratiques. En effet, 21 % des IDE estiment que leurs pratiques ont bien été modifiées, mais de façon positive car cela rend la préparation et l'administration beaucoup plus simples. *A contrario*, 7% des IDE se sentent mis en difficulté par le fait de devoir administrer une préparation que l'on n'a pas soi-même préparée, rentrant en contradiction avec leurs bonnes pratiques IDE (cf. Figure n°8 ci-dessous).

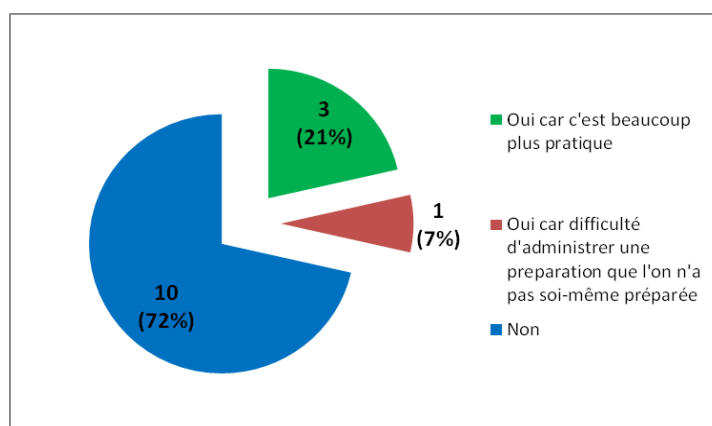


Figure n°8 : Changement des pratiques IDE avec la centralisation des préparations au CHM

Les avis des IDE dans les réponses au questionnaire sont variés, mais un consensus reste présent : aucun IDE ayant répondu ne considère la centralisation des préparations de

médicaments injectables à la PUI comme dangereuse. La plupart, soit 56%, ne considèrent pas qu'il y ait une réelle différence de sécurité entre la préparation dans le service de soin et à la PUI. Tout de même 31% des IDE considèrent trouver la centralisation des préparations très sécurisante, probablement du fait de la connaissance de ce procédé de fabrication par exemple en onco-hématologie par la préparation des chimiothérapies, ou bien par les situations de stress liées à l'urgence de la préparation comme dans les services d'accueils des urgences. Mais 13% des IDE considèrent qu'une préparation réalisée à la PUI est moins sécurisante qu'une préparation réalisée par leurs soins dans le service, conformément à leurs bonnes pratiques IDE (cf. Figure n°9 ci-dessous).

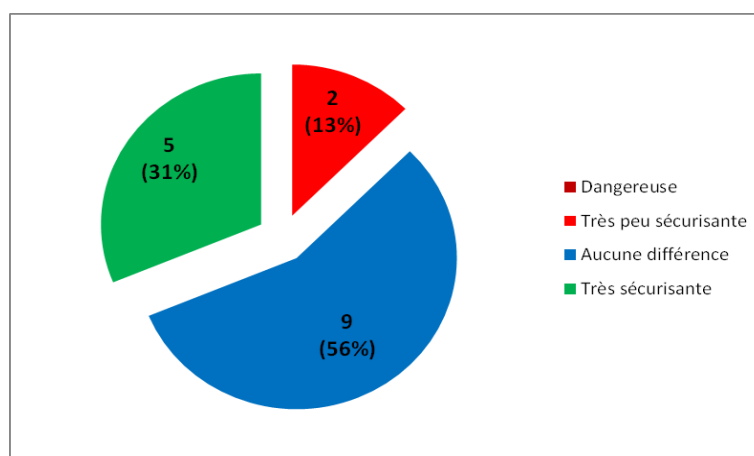


Figure n°9 : Avis IDE sur impact de la centralisation à la PUI sur la sécurité des préparations de médicaments injectables

Le niveau de satisfaction des IDE sur la centralisation à la PUI des préparations de médicaments injectables est là aussi très disparate, et là aussi aucun IDE ayant répondu au questionnaire n'a semblé totalement insatisfait. La plupart, soit 44%, sont assez satisfaits par la centralisation, et même 37% disent en être très satisfaits. Mais encore une fois, une proportion non négligeable de 19% des IDE disent être assez peu satisfaits par la centralisation, probablement toujours par le fait de ne plus préparer eux-même la préparation qu'ils vont injecter au patient, mais aussi par le simple fait que l'activité en est encore à ses prémices avec une organisation précaire et par vague en parallèle de la préparation des chimiothérapies (cf. Figure n°10 ci-dessous).

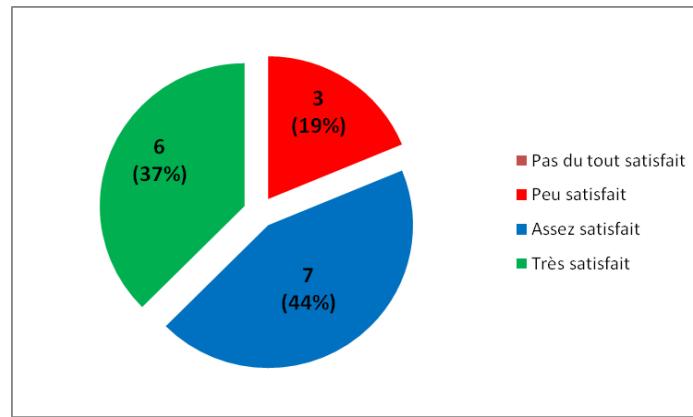


Figure n°10 : Niveau de satisfaction IDE sur la centralisation à la PUI des préparations de médicaments injectables

La dernière question posée aux IDE via ce questionnaire est la principale, car celle-ci synthétise toutes leurs opinions sur le futur de la centralisation des médicaments injections à la PUI du CHM. Et 94% soit la quasi-totalité des IDE ont répondu être favorables à la mise en place d'une CIVAS avec d'autres médicaments injectables préparés. Seul un unique soignant reste contre cette démarche (cf. Figure n°11 ci-dessous).

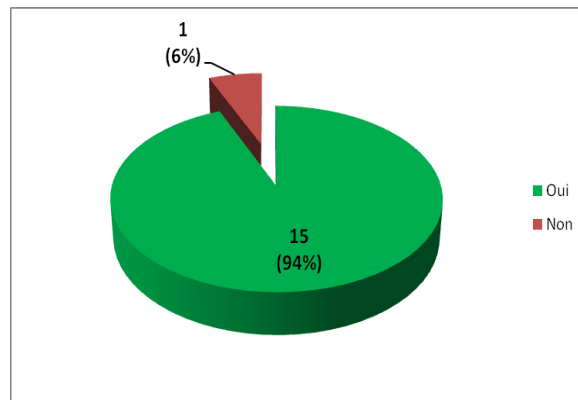


Figure n°11 : Avis favorable des IDE sur la mise en place d'une CIVAS au CHM

Malgré la résistance d'un faible pourcentage de soignants à la mise en place d'une CIVAS au CHM, ce questionnaire nous a permis de récolter dans l'ensemble des opinions positives à cette démarche, ce qui nous conforte sur le fait que cette démarche soit un atout pour les patients mais aussi pour les soignants. Ce questionnaire a également permis de diffuser l'information de la probable mise en place d'une unité de centralisation des préparations de médicaments injectables au CHM.

D. Étude économique

1. Dépenses

La réutilisation des locaux et des équipements de l'UCRC par la CIVAS permet de faire une économie conséquente pouvant s'élever jusqu'à un ou plusieurs millions d'euros sur l'installation d'une ZAC. En effet, au CHM l'installation de :

- La Centrale de Traitement d'Air (CTA) a coûté entre 150 000 et 175 000 € toutes taxes comprises (TTC) ;
- L'isolateur double poste a coûté environ 100 000 € TTC ;
- L'isolateur simple poste a coûté environ 45 000 € TTC.

Une ZAC possède aussi un coût non négligeable dû à l'entretien des locaux et des équipements, mais également en fonctionnement par les dépenses salariales en personnel qualifié.

Le coût de l'entretien de la ZAC du CHM peut être estimé aux alentours de 50 000 € TTC par an, avec 9 000 € TTC supplémentaire la première année pour la requalification, en prenant en compte :

- Les dépenses provenant de la CTA :
 - o Le coût énergétique pour un moteur de 5,5 KWatt et un moteur de 1,1 KWatt pouvant s'élever à plusieurs milliers d'euros par an ;
 - o Le coût de maintenance de la ventilation s'élevant à environ 1 600 € TTC par an ;
 - o Le coût du réseau d'eau glacée permettant le refroidissement de la CTA s'élevant à environ 1 700 € TTC par an.
- Le coût de la maintenance préventive et des réparations de la ZAC, par les ingénieurs et les techniciens biomédicaux hospitaliers et des isolateurs par l'entreprise Sieve[®], s'élevant à environ 20 000 € TTC par an ;
- Le coût du bionettoyage s'élevant entre 15 000 et 20 000 € TTC par an en comptant le prix des produits d'entretien fournis par le CHM ;
- Le coût de la requalification et de décontamination chimique des surfaces s'élevant à environ 9 000 € TTC mais uniquement à l'ouverture de la CIVAS.

Le coût de fonctionnement initial de la CIVAS du CHM proviendra également des ressources humaines détachées des autres secteurs de la PUI vers la CIVAS. Celui-ci peut être estimé à environ 40 000 € par an pour l'hôpital lors de l'ouverture avec 0.2 ETP pharmacien

et 0.4 ETP PPH. Ce faible temps investi en RH est permis, grâce à la production principalement en séries de médicaments injectables sous forme de DS, de collyres et d'IVT permettant de lisser l'activité de pharmacotechnie sur la semaine.

L'équipe logistique de la PUI effectuera sans surcoût les commandes, les réceptions et la facturation des médicaments et des dispositifs médicaux utilisés dans la CIVAS. Enfin, il n'y aura pas de surcoût de transport dans les unités de soins par un coursier vaguemestre, car la livraison des médicaments prêts à l'emploi dans les services de soin se fera via le circuit existant du renouvellement des dotations plein-vide pour les DS ou quotidiennement via le circuit existant des demandes urgentes nominatives pour les rares préparations nominatives.

En prenant toutes ces dépenses en compte, le coût estimé de la CIVAS du CHM serait d'environ 100 000 € TTC la première année puis d'environ 90 000 € TTC les années suivantes. Il faudra également probablement prévoir une diversification des préparations dans les années à venir et donc une augmentation d'activité, ce qui impactera certes à la hausse le coût en ressources humaines mais sera contrebalancé par la valeur ajoutée de cette prestation dont pourront bénéficier l'ensemble des services de l'établissement. Dans l'avenir, il sera même possible de prétendre à la réalisation d'une sous-traitance vers les autres établissements du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT).

Bien que le CHM voit partir au CCS les services d'oncologie et d'hématologie adulte et par la même occasion l'activité de préparation des chimiothérapies injectables, le service de d'hématologie pédiatrie reste au CHM. Il a donc été prévu d'établir une convention de sous-traitance des préparations de chimiothérapies injectables du service d'hématologie pédiatrique par le CCS. Du reste, il en sera de même des préparations cytotoxiques faites dans les autres services de soins :

- Le cyclophosphamide pour des indications non oncologiques ni hématologiques (les sclérodermies, les vascularites associées aux anticorps anticytoplastes des polynucléaires neutrophiles, les néphrites lupiques, ...)
- Les amétycines intravésicales dans la tumeur de la vessie et la prévention des récurrences des cancers superficiels de la vessie après une résection transurétrale ;
- Les chimioembolisations palliatives par doxorubicine et maintenant presque exclusivement par idarubicine dans le carcinome hépatocellulaire pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif (65), dans les tumeurs neuro-endocrines avec métastases hépatiques (66) ou dans les rechutes de greffes hépatiques (67) ;

- Les collyres à la mitomycine 0.2 mg/mL et 0.4 mg/mL dans le traitement de la chirurgie du glaucome, des néoplasies et dysplasies de cornée, prévention des récurrences de ptérygium ;
- Les seringues de méthotrexate à 100 mg/4 mL utilisées pour le traitement des grossesses extra utérine (63) (64).

1. Économie

La recherche perpétuelle d'économies dans la situation financière de nos hôpitaux est une des missions du pharmacien hospitalier. En plus de l'amélioration de la qualité, de la sécurité (dilution précise du principe actif, meilleure asepsie, etc.), du gain de temps des soignants par l'économie d'une ressource en personnel IDE devenue rare pour accomplir des tâches dont elle n'est pas spécialiste, il est également possible d'économiser sur les produits de santé parfois très onéreux, comme certains médicaments avec l'utilisation des reliquats de flacons grâce à la centralisation des préparations et au concept de DS (68). Ce qui représente d'environ 15 000 € Hors Taxes (HT) par an d'économie potentielle avec la centralisation de seulement deux anticorps monoclonaux : l'infliximab et le rituximab, comme expliqué ci-dessous.

a) Exemple de l'infliximab

En analysant les prescriptions entre 01/01/2020 et le 25/08/2022, quasiment 12 000 flacons d'infliximab 100 mg ont été utilisés. Or sur cette même période, 132 flacons auraient pu être économisés avec l'utilisation des reliquats, par la fabrication dans une CIVAS par exemple, soit une économie de 1,1% des flacons (*cf.* figure n°12 ci-dessous). Cette valeur étant très probablement largement sous-estimée par l'arrondi quasi systématique de la prescription au flaconnage disponible. En prenant en compte le prix des différents flacons (princeps ou biosimilaires) au marché, l'économie s'élève potentiellement à plus de 12 000 € HT soit plus de 4 500 € HT par an, seulement pour l'infliximab.

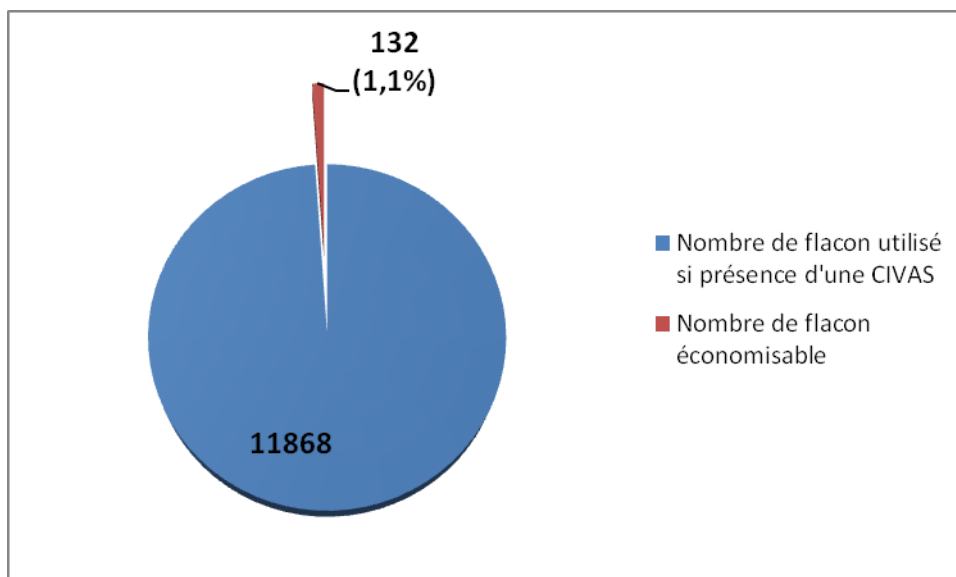


Figure n°12 : Nombre de flacons d'infliximab 100 mg utilisé du 01/01/2022 au 25/08/2022 au CHM

b) Exemple du rituximab

En analysant les prescriptions entre 01/01/2020 et le 25/08/2022 hors indication de chimiothérapie, environ 2600 flacons de rituximab 500 mg ont été utilisés. Or sur cette même période, 147 flacons de 500 mg auraient pu être économisés avec la mise à disposition dans les services de soins de flacons de 100 mg (au nombre de 303), soit une économie possible de 43 200 mg, donc de 86 flacons 500 mg de rituximab. Cela représente une économie potentielle en prenant en compte le prix des différents flacons de biosimilaires au marché de plus de 25 400 € HT, soit environ de 9 600 € HT par an.

Mais avec l'utilisation des reliquats des flacons de rituximab de 500 mg, par la fabrication dans une CIVAS, cela représente une économie de 95 flacons de 500 mg, c'est-à-dire une économie possible de 47 500 mg de rituximab soit environ 3,7% des flacons (cf. figure n°13 ci-dessous). En prenant en compte le prix des différents flacons de biosimilaires au marché, l'économie s'élève potentiellement à plus de 28 100 € HT, soit plus de 10 600 € HT par an, seulement pour le rituximab hors indication onco-hématologique.

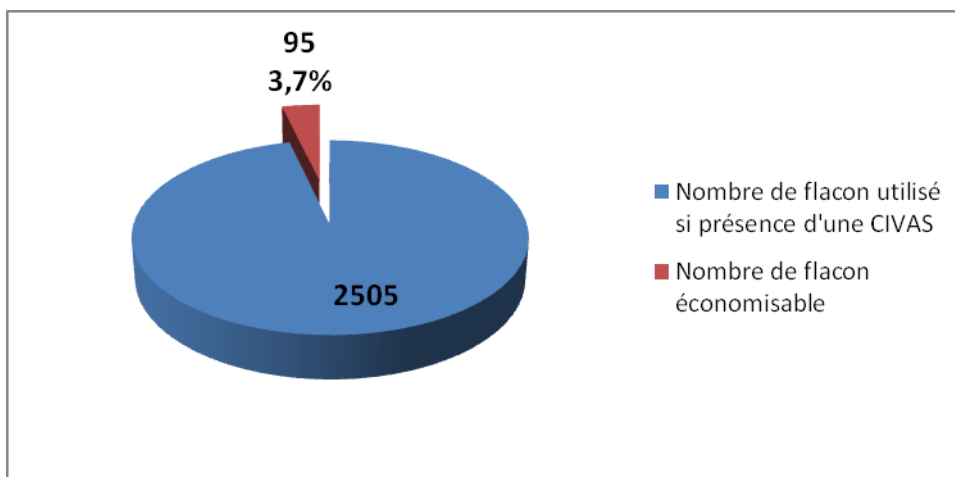


Figure n°13 : Nombre de flacons de rituximab 500 mg utilisé du 01/01/2022 au 25/08/2022 au CHM

Il y a donc une différence non négligeable de 2 700 € HT entre la simple dispensation de flacon de 100 mg dans les services de soins et l'utilisation des reliquats de flacons de 500 mg de rituximab dans une CIVAS sur cette période, soit environ 1 000 € HT par an d'économie potentielle. Du reste, cela permettrait aussi de n'avoir plus qu'un seul dosage de rituximab au marché, c'est-à-dire seulement les flacons de 500 mg, afin de rationaliser le livret thérapeutique du CHM.

2. Coût d'une sous-traitance

En cas de fermeture de la ZAC, le CHM sera alors contraint de sous-traiter les préparations de médicaments hors chimiothérapie mais devant être préparées en salle propre pour garantir leurs asepsies. Elles sont à l'heure actuelle préparées dans l'UCRC mais dans un isolateur une place, indépendant qui est spécifique aux préparations non cytotoxiques. Le CHM devra adhérer à des sous-traitances spécifiques pour :

- S'approvisionner en formes prêtes à l'emploi de collyres non disponibles via l'industrie pharmaceutique ;
- Acheter des seringues de Lucentis® à la place de la réalisation de la préparation de seringues d'Avastin® pour réaliser les IVT ;
- Mettre en place certains essais cliniques avec une indication non oncologique ou hématologique.

Le CHM, comme expliqué dans le chapitre précédent, laissera également passer une économie potentielle annuelle de minimum 15 000 € HT en ne centralisant pas la préparation de certains injectables non cytotoxique onéreux.

Cela représente une perte potentielle annuelle d'un peu moins de 70 000 € HT en ne prenant en compte que le coût de la sous-traitance des collyres, la perte en principe actif en infliximab et en rituximab ainsi que l'achat des seringues de Lucentis[®], comme expliqué ci-dessous.

Le coût global du maintien de la ZAC du CHM en fonctionnement étant d'environ 90 000 € TTC par an, celui-ci n'est pas très éloigné des 70 000 € HT annuel potentiellement évités, à l'établissement et à la sécurité sociale, grâce aux économies réalisables par la mise en place d'une CIVAS au CHM détaillées ci-dessous.

a) *Des collyres*

Certains collyres comme l'amikacine 25 mg/mL et 50 mg/mL, l'amphotéricine B 5 mg/mL, la ceftazidime 40 mg/mL, la ciclosporine 10 mg/mL et 20 mg/mL, la vancomycine 50 mg/mL, ... ne seront plus fabriqués par le CHM malgré le besoin réel de ces préparations.

Le coût annuel de cette sous-traitance a été calculé en fonction des consommations annuelles du CHM multiplié par le prix auquel le CHM vend ses collyres aux autres établissements qui en ont besoin :

- La consommation moyenne de collyres d'amikacine 25 mg/mL ou 50 mg/mL est de 30 unités par an pour un coût unitaire de sous-traitance de 116,93 € HT, soit un coût annuel de sous-traitance estimé à plus de 3 500 € HT (*cf.* Annexes n°7).
- La consommation moyenne de collyres d'Amphotéricine B 5 mg/mL est de 10 unités par an pour un coût unitaire de sous-traitance de 124,31 € HT, soit un coût annuel de sous-traitance estimé à environ 1 250 € HT (*cf.* Annexes n°8).
- La consommation moyenne de collyres de Ceftazidine 40 mg/mL est de 110 unités par an pour un coût unitaire de sous-traitance de 116,99 € HT, soit un coût annuel de sous-traitance estimé à environ 12 900 € HT (*cf.* Annexes n°9).
- La consommation moyenne de collyres de Ciclosporine 10 mg/mL ou 20 mg/mL est de 65 unités par an pour un coût unitaire de sous-traitance de 119,33 € HT, soit un coût annuel de sous-traitance estimé à environ 7 800 € HT (*cf.* Annexes n°10).
- La consommation moyenne de collyres de Vancomycine 50 mg/mL est de 100 unités par an pour un coût unitaire de sous-traitance de 117,37 € HT, soit un coût annuel de sous-traitance estimé à environ 11 700 € HT (*cf.* Annexes n°11).

Le coût moyen annuel de la sous-traitance de l'ensemble des collyres cités ci-dessus reviendrait à plus de 37 000 € HT sans compter le coût du transport à la charge du CHM. Même sans parler du côté financier, la perte de la fabrication de ces collyres engendrerait une perte de réactivité en cas de demande urgente du service d'ophtalmologie, qu'il faudra alors contrebalancer en augmentant les stocks de ces collyres au risque de les voir se périmier.

b) De certains médicaments injectables

Certain médicaments injectables (influximab, rituximab, alglucosidase alpha, ...) seront préparés dans les services de soins avec les pertes de principes actifs de plus de 15 000 € par an, seulement pour l'influximab et le rituximab, sans oublier les risques supplémentaires que cela implique (*cf.* Chapitre III. D. 2. a. & b.).

c) Des seringues d'Avastin® pour IVT

Les seringues d'Avastin® à 3 mg/0.12 mL en IVT pour traiter le glaucome néovasculaire, est certes une indication hors AMM mais son efficacité thérapeutique et sa sécurité clinique sont justifiées par de nombreuses publications (69). La seringue d'Avastin® à 3 mg/0.12 mL pour IVT est aussi fabriquée pour traiter la forme néovasculaire de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA), les biosimilaires du bévacizumab n'ayant pas ces indications de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) (70) (71). Le CHM a ainsi économisé 170 flacons d'Avastin® 100 mg de 2015 à 2022 avec l'utilisation des reliquats d'Avastin® lors de la centralisation de la préparation de ces seringues intravitréennes. Soit une économie de plusieurs dizaines de milliers d'euros sur 7 ans, entre 30 000 et 60 000 € HT, en fonction du prix du flacon d'Avastin® 100 mg variant au cours de ces dernières années. Ou plus de 100 000 € HT en cas de l'utilisation du Ranibizumab (Lucentis®) en seringue prête à l'emploi, à la place des préparations d'Avastin® en IVT, soit en moyenne 15 000 € HT par an.

Il est vrai qu'avec le départ au CCS de l'activité d'oncologie, il ne pourra plus être préparé à moindre coût les seringues d'Avastin® en IVT. Cela représente 165,12 € HT pour l'utilisation d'un flacon de 100 mg d'Avastin® tous les 2 mois, soit un coût d'environ 1 000 € HT par an. Sur une économie potentielle d'environ 15 000 € HT par an, cela représente au total un bénéfice potentiel d'environ 14 000 € HT par an.

Il est aussi à noter que la réalisation de préparation en série de DS d'Avastin® à 3 mg/0.12 mL a entraîné l'élimination de 247 seringues donc 57% de la production totale des 7 années (cf. Figure n°14 ci-dessous), soit en moyenne environ 35 seringues par an, pour une utilisation moyenne d'environ 24 seringues par an. Il est possible de penser qu'une augmentation de cette activité permettrait de diminuer la proportion et par conséquent le nombre de seringues jetées. Il a évidemment été envisagé de diminuer le nombre de seringues par série, mais celles-ci résultant de reliquats destinés à être détruits, il a été privilégié de ne réaliser de série que tous les 2 mois, soit leur durée de stabilité validé au CHM (72) (73), au risque de surproduire et de gaspiller des consommables et du temps PPH.

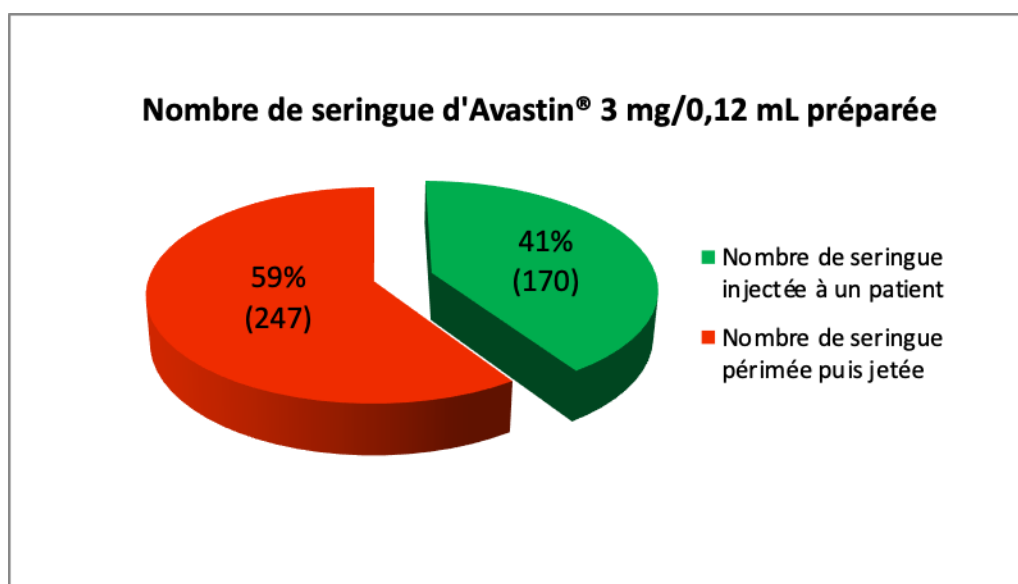


Figure n°14 : Nombre de seringue d'Avastin® 3 mg/0.12 mL préparée au CHM entre 2015 et 2022

d) *Des essais cliniques stériles mais non cytotoxiques*

La préparation stérile des essais cliniques de médicaments injectables, hors chimiothérapie, peut devoir répondre à des exigences de 3 niveaux :

- Celles devant être réalisées dans un isolateur ou sous hôte de classe A ;
- Celles devant être réalisées dans une ZAC de classe C ou D ;
- Celles pouvant être réalisées hors d'une ZAC, mais ne pouvant pas être réalisées dans les services de soin. En effet, pour répondre aux BPP ainsi que pour maintenir l'aveugle des essais en double aveugle, ses préparations devront être réalisées sur paillasse au préparatoire de la PUI.

Les essais cliniques devant être réalisés dans une ZAC de classe A sont pour le moment au nombre de six et peuvent représenter environ une centaine de préparations pour cinq services cliniques différents du CHM. La fin de la réalisation de ces préparations dans la ZAC du CHM impacterait donc ces cinq services. Cette liste d'essais cliniques est synthétisée dans le tableau n°5 ci-dessous.

Tableau n°5 : Liste des essais non onco-hématologique préparés dans la ZAC

Essais	Service clinique	Nombre de patients prévus	Nombre de préparations prévues par patient
209978	Rhumatologie	Non défini	Non défini
I6T-MC-AMAM1 / VIVID-1	Gastro-entérologie	Non défini	12
E-MERGE	Médecine polyvalente	1	13
RITUX-MMP	Dermatologie	2 à 4	4
I6T-MC-AMBI	Gastro-entérologie	Non défini	Non défini
SAATELLITE-2 / AR-320-003	Réanimation	10	1

De plus, l'inconvénient de certaines de ces études est l'inclusion et la réalisation en urgence des préparations médicamenteuses. Or actuellement au CHM, il est impossible de faire des préparations 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 par contraintes organisationnelles dues au manque de personnel et de budget dédié. Avec l'abandon de la ZAC du CHM, ces inclusions et préparations urgentes, aux horaires d'ouverture de la PUI, ne pourront plus être réalisées.

E. L'impact environnemental

1. Les déchets liés médicaments

Beaucoup de chemin a été parcouru depuis le décret du 24 novembre 1883 de Monsieur Eugène Poubelle, préfet du département de la Seine (renommé préfecture de la ville de Paris), exigeant de placer les ordures dans des boîtes spéciales qui seront désignées par la suite par boîtes Poubelle, avant de devenir une antonomase et donc l'éponyme des boîtes à ordures (74). Bien que la loi n° 75-633 du 15 juillet 1975 relative à l'élimination des déchets et à la récupération des matériaux (75) ait été profondément modifiée depuis, elle a le mérite d'être le premier texte de loi de son genre dans l'hexagone et de jeter les bases de toutes les réglementations futures sur la gestion des déchets, avec par exemple les lois Grenelle 1 et Grenelle 2 promulguées entre 2008 et 2010, posant les engagements centraux du gouvernement et amorçant le pas vers une transition énergétique et écologique (76).

Un process de maîtrise des déchets validé et appliqué par l'ensemble des opérateurs de la CIVAS engendrerait une diminution des déchets liés aux médicaments. En effet, l'utilisation des reliquats de flacons et d'ampoules, l'utilisation de conditionnements multiples à la place des unitaires, ainsi que l'approvisionnement en dosages et en concentrations plus élevés permettrait une diminution des déchets médicamenteux par une diminution de l'utilisation des emballages primaires (ampoules et flacons) et secondaires (supports plastiques pour ampoules, boîtes cartonnées et notices). Il est cependant vrai qu'une centralisation des préparations engendrerait dans notre process actuel, l'utilisation d'une pochette plastique supplémentaire pour emballer chaque préparation séparément dans la ZAC.

Une procédure sur la « Gestion des déchets issus du médicament à la PUI », rédigée en Juin 2016 par le service environnement du CHM en partenariat avec la PUI, contient 3 fiches récapitulatives qui décrivent schématiquement les grandes étapes sur la gestion de l'élimination des déchets issus du médicament, conformément aux conditions sanitaires réglementaires (77) (78) et selon les mesures d'hygiène et de sécurité (79) (80) définies par le CHM :

- Gestion des déchets issus de la préparation des chimiothérapies à l'URC (*cf.* Annexe n°12) ;
- Gestion des déchets de médicaments et produits spécifiques en pharmacie (*cf.* Annexe n°13) ;

- Gestion des déchets du médicament en pharmacie (hors médicaments spécifiques) (cf. Annexe n°14).

Les cartons d'emballages (carton ondulé marron) dans lesquels sont livrés la plupart des médicaments et des dispositifs médicaux sont recyclables. Il en est de même pour les boîtes cartonnées, aussi appelées cartonnettes, et les notices papier des médicaments qui sont rassemblées directement par le personnel du CHM, via un système de carton de recyclage. Leur tri sélectif et leur recyclage est réglementairement obligatoire : ils sont donc récupérés et recyclés par une entreprise, qui les rachète à un prix très modique. Mais tous les déchets liés au médicament ne sont pas si simples à recycler. En effet les ampoules, les flacons, les plaquettes de médicaments non vides représentent au moins 200 kg de médicaments par mois à éliminer.

L'incinération des déchets provenant de médicaments anticancéreux, l'emballage primaire du médicament anticancéreux ou le matériel souillé par celui-ci, se fait à haute température, à minimum 1200°C, car ceux-ci comportent un danger de toxicité chimique élevé, avec un impact environnemental et sur la santé des êtres vivants non négligeables. Il y a donc lieu de les gérer spécifiquement pour leur assurer une élimination dans une filière de traitement dédiée (81). Quant aux déchets provenant des autres médicaments, compte tenu de leur nature de déchets de soins et de leur contamination chimique, ceux-ci doivent suivre la filière des Déchets Assimilés aux Ordures Ménagères (DAOM) subissant une incinération à minimum 850°C, comme pour la filière de traitement des Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux (DASRI). Tout ceci coûte environ 2000 € la tonne au CHM, soit au moins 400 € tous les mois. S'y ajoute le prix du transport de ces déchets, d'environ 400 € par mois (ou au minimum 250 € par mois quand le transport est commun aux autres hôpitaux membres du GHT) pour les 2 à 2.5 tonnes de déchets à incinérer que produit le CHM tous les mois. Soit au prorata, environ 40 € par mois liés exclusivement aux déchets médicamenteux. S'ajoutent au prix du transport la Taxe Générale sur les Activités Polluantes (TGAP) (82) d'environ 13% en 2022, ainsi que le coût des seaux et des fûts de collecte des déchets médicamenteux. Soit au total presque 500 € par mois liés à la gestion des déchets liés aux médicaments au CHM, sans compter le coût en temps personnel pour gérer la logistique et le transport en interne de ces déchets. Le procédé d'incinération des déchets reste un producteur et un diffuseur de substances polluantes dans l'environnement, malgré une valorisation énergétique effectuée dans une installation dédiée, construite et opérée afin de minimiser les impacts environnementaux et sanitaires (83).

La probable surutilisation par les services de soin de la filière DASRI, représentant environ un quart du poids des déchets totaux des établissements de santé, sous forme de sacs-poubelles ou boîtes en plastiques rigides jaunes incinérés à minimum 850°C pour environ 500 € la tonne, par rapport à la filière DAOM, sous forme de sacs-poubelles noirs incinérés également à minimum 850°C pour environ 100 € la tonne, entraîne un surcoût non négligeable. En effet, la gestion de l'incinération des DAOM est beaucoup moins onéreuse que les DASRI qui sont traités dans une chaîne permettant aux opérateurs de ne pas être en contact direct avec les déchets, mais dont l'utilisation plus efficiente pourrait diminuer les coûts liés à la gestion des déchets médicamenteux (84).

Il est malheureusement impossible à l'heure actuelle d'évaluer précisément l'impact écologique, par exemple via l'empreinte carbone, de la mise en place de la centralisation de la préparation des médicaments injectables par rapport à la réalisation des préparations dans les services de soins.

2. Les résidus médicamenteux dans l'environnement

Les progrès des travaux d'évaluation scientifique sur les risques des médicaments ont permis de signaler la présence de résidus médicamenteux dans notre environnement. L'introduction de médicaments dans l'environnement peut être due à la dispersion de médicaments inutilisés ou périmés, qui n'ont pas suivi les filières d'élimination dédiées comme les DAOM ou les DASRI cités précédemment ou via l'association Cyclamed en ville (85). Mais cette introduction dans l'environnement peut aussi être due aux excréta, humain ou animal, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites plus ou moins actifs rejetés dans le réseau d'eau public (86).

Le développement de matériaux d'analyse physico-chimique permet désormais de détecter des molécules médicamenteuses dans le milieu aquatique, les boues de stations d'épuration urbaines et les sols. La première mise en évidence de présence de médicaments dans les eaux remonte aux années 1970 (87). C'est à cette période que des études ont été menées en matière de biodiversité, révélant les effets nuisibles des médicaments à travers la mise en place d'indicateurs. Ces indicateurs émergent notamment à la suite de l'affaire de l'empoisonnement de vautours au Pakistan par le Diclofénac, présent dans le bétail pouvant constituer l'alimentation des vautours. Les enquêtes scientifiques ont prouvé que les vautours amassaient dans leur organisme l'anti-inflammatoire qui, par la suite, entraînait une insuffisance rénale et incontestablement la mort (88). Le phénomène de féminisation des

poissons dû aux œstrogènes rejetés par les femmes sous pilule est un autre exemple indéniable de l'impact des substances médicamenteuses sur l'environnement.

Aujourd'hui, l'impact s'est propagé sur tout l'écosystème dans la mesure où la concentration des résidus médicamenteux dépasse désormais certains seuils et se retrouvent *in fine* dans les eaux de boisson. Cette concentration représente une réelle menace, à la fois pour la qualité de la ressource en eau, ressource non renouvelable, ainsi que pour notre santé et celle des générations futures. Ces résidus sont présents dans l'environnement à toutes les étapes du cycle de vie du médicament : de sa conception (89) à son élimination de l'organisme à travers le rejet des eaux usées (90).

Malheureusement les stations de traitement et d'épuration des eaux usées actuelles ne les dégradent pas en totalité, avec un taux d'élimination qui varie fortement en fonction des molécules. L'ibuprofène y est éliminé à un taux supérieur à 90% (91) alors que le Diclofénac l'est seulement entre 20 et 40% (92). Comme elles ont pour but d'éliminer les substances biodégradables et nutritives telles que le phosphore et l'azote, les traitements physiques et chimiques s'avèrent donc insuffisants pour les médicaments. Par conséquent, les résidus pharmaceutiques, même à une très faible concentration, peuvent être détectés dans les eaux de surface comme les rivières et les lacs, voire dans l'eau destinée à la production d'eau potable, et peuvent même s'étendre jusqu'à la chaîne alimentaire (93).

Conscients de l'impact sanitaire et environnemental généré par les résidus médicamenteux rejetés par les établissements de soins, une équipe propose la réalisation d'un prétraitement des eaux usées des établissements de soins avant rejet dans le réseau d'assainissement public. Ce projet pilote propose de raccorder les eaux usées d'une maison de retraite de réadaptation à une station d'épuration à base de plantes, avant rejet des eaux usées dans le réseau public. Cette station serait capable de traiter les eaux chargées en résidus médicamenteux. A l'issue de cette station d'épuration, l'établissement pourra subséquemment réduire une grande partie des rejets pollués principalement chargés de résidus de médicaments anticancéreux (94).

En France, l'étude de A. Togola menée à Marseille (à la calanque de Cortiou) et au bassin versant de l'Hérault a permis d'analyser l'eau du robinet, les eaux de surface, l'eau maritime, et les eaux rejetées par les stations d'épuration (95). Les résultats de l'étude rapportent des concentrations de divers principes actifs. Des teneurs comprises entre 0,1 et 1,5 ng/L pour l'eau du robinet, entre 0,1 et 2,5 ng/L pour les eaux de surface, entre 1,2 et 2,6 ng/L

pour l'eau marine et entre 3,2 et 28,6 ng/L pour les eaux usées sont identifiées (cf. Annexe n°15).

Une autre étude menée en 2009 par le laboratoire d'hydrologie de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recherchait 45 résidus médicamenteux dans des eaux de surface et souterraines non traitées. Les prélèvements concernent les eaux brutes (besoins de potabilisation) et les eaux destinées à la consommation humaine produites en sortie de station de potabilisation. Les résultats révèlent la présence de 30 molécules dans les eaux brutes, les concentrations allant de 2 et 856 ng/L et la présence de 19 molécules dans les eaux traitées, avec des teneurs maximales comprises entre 3 et 115 ng/L (96) (cf. Annexe n°16).

Les études citées précédemment permettent de prendre conscience de l'émergence des résidus médicamenteux dans l'environnement. En sachant que certains médicaments ont des posologies thérapeutiques à quelques dizaines de µg la prise comme la lévothyroxine ou le fentanyl ou à quelques mg par heure en cas d'administration continue comme pour l'iloprost, le tréprostinil et le rémifentanil. Sans parler du LysergSäureDiethylamid (LSD) ou acide lysergique diéthylamide en français, qui provoque des effets hallucinogènes à quelques dizaines de µg la prise, il semble donc légitime de se poser la question des effets à court et surtout sur le long terme de ces principes actifs dans les eaux à usage agricole et pouvant être destinées à la consommation humaine.

Bien que plusieurs travaux de recherche aient été lancés sur les niveaux de concentration et le devenir de ces molécules dans les écosystèmes aquatiques et terrestres, de nombreuses incertitudes persistent quant à leur présence et leurs effets sur ces écosystèmes. Devant la complexité de l'expertise scientifique et l'enjeu véhiculé par ces incertitudes, les autorités françaises (97) et européennes ont été contraintes de recourir au principe de précaution vis-à-vis de l'émergence de cette nouvelle forme de pollution (98).

3. L'antibiorésistance

L'antibiorésistance est selon Santé publique France : la résistance aux antibiotiques rendant inefficace un ou plusieurs antibiotique(s) contre une infection bactérienne. Les bactéries résistantes sont apparues dans les années 1960-1970 avec les *Staphylococcus aureus* Résistants à la Métiline (SARM), puis dans les années 1980 apparaissent les EntéroBactéries produisant des β-Lactamases à Spectre Etendu (EBLSE). Enfin, dans les

années 2000 apparaissent les *Enterococcus faecium Résistant* aux Glycopeptides (ERG) et les Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes (EPC). Cette résistance est due à une utilisation inadaptée des antibiotiques, qui crée des conditions appelées « pressions de sélection ». Ces pressions de sélection entraînent une évolution des bactéries qui s'adaptent aux conditions environnementales pour survivre. Ce phénomène peut conduire à la difficulté, voire l'impossibilité de traiter certaines infections (99) suite à la contamination par des :

- Bactéries Multi-Résistantes (BMR) comme les :
 - *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline ;
 - EntéroBactéries produisant des β -Lactamases à Spectre Etendu ;
 - *Acinetobacter baumannii* (ABRI) multi-résistants aux antibiotiques ;
 - *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants aux antibiotiques ;
- Bactéries Hautements Résistantes émergentes (BMRe) (100) :
 - *Enterococcus faecium Résistant* aux Glycopeptides ;
 - Entérobactéries Résistantes aux Carbapénèmes.

Le risque d'antibiorésistance pouvant avoir lieu chez l'être humain par simple ingestion d'un poisson contaminé par des résidus de médicament dans l'eau (87). Le facteur d'apparition de ces phénomènes est principalement dû à la contamination environnementale par les molécules médicamenteuses.

La réalisation de préparations centralisées d'antibiotiques dans un isolateur lui-même dans une atmosphère contrôlée permet via l'air emprisonné dans la ZAC puis filtré avant d'être libéré dans l'environnement de limiter :

- le nombre de manipulateurs ;
- le risque de contamination des soignants préparant les médicaments ;
- le risque de contamination de l'environnement.

Un process de maîtrise des déchets et un process d'hygiène, avec un lavage simple des mains au savon doux et à l'eau, puis un séchage minutieux, puis une friction avec un produit hydro-alcoolique, validés et appliqués par l'ensemble des opérateurs permettent également de diminuer la dissémination d'antibiotique dans l'environnement et ainsi contribuer à diminuer l'antibiorésistance dans la population générale.

Selon l'OMS, la résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement

(101). La réalisation de préparations centralisées d'antibiotiques est une arme supplémentaire à ajouter au combat mené contre l'antibiorésistance au niveau mondial, pouvant permettre d'éviter l'un des plus grands fléaux, avec le réchauffement climatique, qui menace le futur l'humanité.

IV. Application au CHM

Une utilisation d'une « méthode des 5 M » personnalisée nous a semblé pertinente pour ne pas oublier de dimensions aux problèmes posés, et ainsi pouvoir mettre en forme des points importants grâce au diagramme d'Ishikawa (cf. Figure n°15 ci-dessous). Ces différents items vont permettre d'articuler de ce chapitre pour aider à l'analyse du cheminement vers la préparation centralisée des médicaments injectables au CHM. Ces 5 items, les 5 M de cette méthode, sont les suivants :

- Le Milieu : la ZAC et sa requalification ;
- Le Matériel : les équipements et leur requalification ;
- La Matière : les matières premières de qualité pharmaceutique ;
- La Main d'œuvre : le personnel formé et qualifié ;
- La Méthode : la validation du procédé de fabrication.

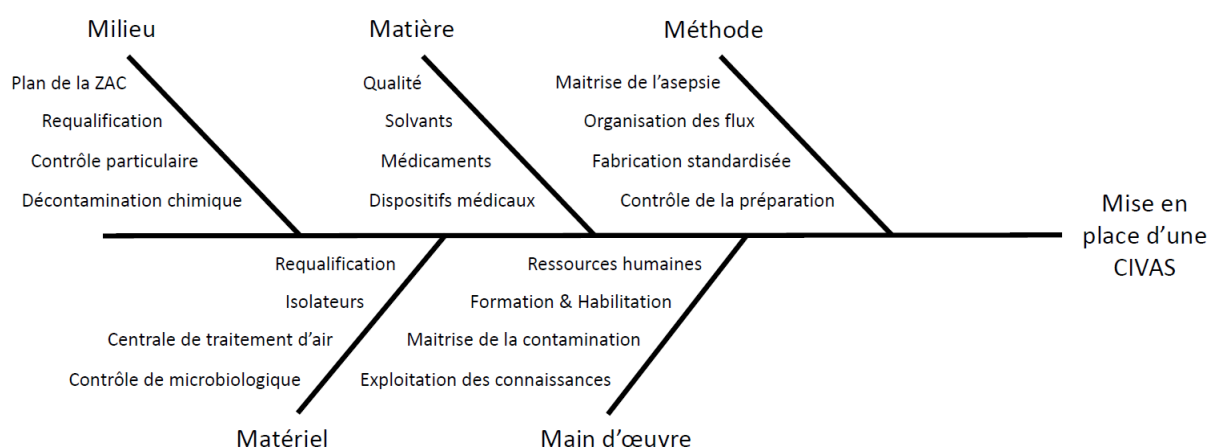


Figure n°15 : Diagramme d'Ishikawa ou « Méthode des 5 M »

La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbiologique, particulaire et chimique des préparations ainsi que de l'environnement. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de fabrication ou sur les préparations terminées. Mais également de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, de la validation et la maîtrise des procédés de préparation et des contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel impliqué, via l'organisation de sa formation et son évaluation

régulière. Outre les moyens adaptés en locaux, matériels ou en personnel qualifié, la qualité dépend de la mise en place d'un système de gestion de la qualité comprenant notamment des procédures, tant sur les méthodes de préparation que sur la qualification et la maintenance des installations et des appareils (2).

A. Requalification de ZAC et validation des installations

La ZAC déjà existante du CHM n'a pas été conçue comme une CIVAS. Elle doit donc être requalifiée pour la réalisation de préparations aseptiques non cytotoxiques. Les isolateurs du CHM effectuent les étapes de décontamination avec de l'acide peracétique, qui est l'agent stérilisant le plus recommandé pour les CIVAS étant donné que certains peptides sont sensibles au peroxyde d'hydrogène. Avec une quantité de production inférieure à 300 unités par lot (2) ou ne dépassant pas 250 patients traités pour une durée de traitement de 28 jours par lot (8), leur fabrication est régie par les BPP. Les ZAC sont définies par les BPP comme étant « constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulières sont maîtrisées » (2).

1. Les locaux

La protection du produit, du personnel et de l'environnement est assurée, notamment par la mise en place d'un système d'assurance qualité. Il est écrit dans les BPP, que « pour ces préparations contenant des substances dangereuses, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises en termes de validations préalables et d'application des procédures de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et des matériels utilisés » (2). Il est donc possible de requalifier une salle conçue à la base et utilisée comme UCRC en une CIVAS, à condition d'appliquer une procédure de nettoyage, de décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et du matériel.

a) *Les isolateurs*

La requalification démarre par une procédure de « grand nettoyage » ou de « mise à blanc » des isolateurs afin d'éliminer toute trace de contamination chimique des isolateurs n°1 et 2 par les cytotoxiques. L'isolateur n°3 n'étant pas utilisé pour la préparation de cytotoxiques doit seulement subir une stérilisation générale. Pour réaliser cette étape de « grand nettoyage » le personnel qualifié devra s'équiper avec le même Equipement de Protection Individuel (EPI) que s'il devait effectuer une préparation stérile.

Il faudra tout d'abord vider l'isolateur, pour réaliser une décontamination chimique à l'aide d'un détergent alcalin (pH 11) adapté contenant un séquestrant afin d'inactiver les particules cytotoxiques, puis après un rinçage à l'eau, une décontamination microbiologique à

l'aide d'un détergent/désinfectant (102). Ensuite, il faudra réaliser cette décontamination sur les paniers, les planchers, les tringles, les crochets soit à l'aide de détergent/désinfectant ou en passant ces instruments au laveur, puis à l'autoclave de la stérilisation.

En parallèle il faudra réaliser une décontamination chimique et microbiologique du sas et de l'intérieur de chaque isolateur, en veillant à bien décontaminer les zones à risques comme les coins, la vitre, les ports Double Porte pour Transfert Étanche (DPTE), le hublot entre les manchettes et les manchettes de l'isolateur, ainsi que les boutons et les poignées de porte à l'aide de détergent/désinfectant. Suite à la décontamination de l'isolateur, des sas et du matériel, il faudra remplacer les manchettes dans l'isolateur ainsi que le reste du matériel stérile, afin d'effectuer une stérilisation générale de même que le nettoyage par un détergent des surfaces externes de l'isolateur (103).

Après la décontamination chimique et microbiologique, il faudra effectuer un contrôle d'étanchéité à l'ammoniac. Ce test a pour objet de localiser les éventuelles fuites en utilisant l'ammoniaque. Cette méthode est basée sur l'emploi d'un tissu révélateur NH_3 au bleu de bromophénol qui vire du jaune au bleu en présence d'ammoniac. Pour réaliser ce test à l'ammoniac, le personnel qualifié devra s'équiper avec le même EPI que s'il devait effectuer une préparation stérile.

Il faudra tout d'abord introduire les tissus témoins en sachet dans l'isolateur avec une solution d'ammoniaque versée sur des contons dans des cupules afin d'avoir une large surface d'évaporation. Le nombre de cupules est fonction de la taille de l'isolateur. Dans notre cas ayant un isolateur 2 postes avec 2 sas, il faudra 3 cupules. Mettre une pression positive et attendre au moins 5 min pour que les tissus témoins virent de couleur. Prendre un nouveau tissu révélateur NH_3 et le passer pendant 15-20 secondes sur toutes les surfaces extérieures de l'isolateur, y compris les connexions comme les portes, les raccordements manchettes, les soudures et les joints. Un tissu témoin virant au bleu est signe d'une fuite, donc d'un manque d'étanchéité au niveau de ce point de contrôle. Après le test, il faudra changer le filtre évaporateur et faire une stérilisation générale (104).

La requalification complète des isolateurs doit également passer par le changement des filtres de l'isolateur, afin d'éviter de contaminer l'isolateur venant de subir une décontamination chimique et microbiologique lors de l'allumage et l'arrêt de la centrale de traitement d'air. Ensuite il faudra réaliser un comptage particulaire, qui s'effectue en évaluant la concentration de particules entre 0.5 et 5 mm en suspension dans l'isolateur, à l'aide d'un

compteur de particules. Ce test permet de vérifier la classe de propreté de l'isolateur au repos et/ou en activité lorsque l'application l'impose, ou tous les mois selon les BPP de 2022 (8). Le compteur particulaire est donc placé dans l'isolateur au niveau des emplacements des points de contrôle, en fonction de l'analyse des points critiques comme les filtres d'entrée d'air et les postes de travail. Le nombre minimum de prélèvement sera de deux avec deux échantillons par point, quel que soit le volume de l'isolateur (105).

La dernière étape de la requalification complète des équipements est le contrôle microbiologique de l'isolateur, en évaluant les performances des cycles de stérilisation. Cette dernière étape a pour objet de vérifier l'efficacité d'un cycle de stérilisation de surface en utilisant un test des portes germes inoculés contenant chacun 6 log de spores de *Geobacillus stearothermophilus* répartis à des emplacements distincts dans l'isolateur (7) (cf. Figure n°16 & Figure n°17 ci-dessous).

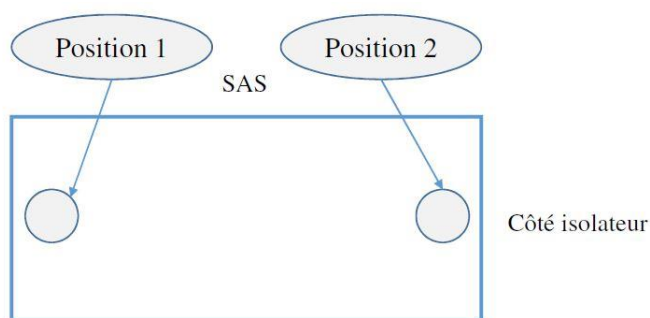


Figure n°16 : Exemple de placement des portes germes dans un sas (106)

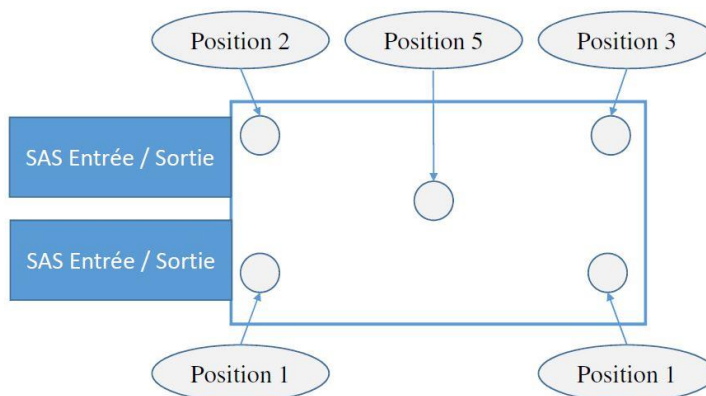


Figure n°17 : Exemple de placement des portes germes dans un isolateur (106)

Il faudra s'assurer de disposer les portes germes de manière à ce que la face où se trouvent les spores soit en contact avec le gaz stérilisant. Il faudra également mesurer l'hygrométrie et la température dans la salle avant de lancer la stérilisation. L'isolateur sera testé en cycle de stérilisation de sas et en cycle de stérilisation générale. Le test sera positif, s'il y a une réduction logarithmique supérieur ou égale à 6 log de la charge microbienne initiale, sur deux essais consécutifs. Si au moins l'un des deux résultats est non-conforme, il faudra envisager deux nouveaux essais consécutivement, après analyse de risque dont les faux positifs. A la fin de la stérilisation, il faudra récupérer les portes germes sans toucher à la face où se trouvent les spores puis les mettre dans un sac de suremballage stérile (106).

b) La ZAC ou salle propre

La ZAC a été conçue de manière à respecter la marche en avant des préparations médicamenteuses. Tout d'abord, les matières premières sont débarrassées de leurs conditionnements secondaires dans une zone de décartonnage, puis passées dans la zone de production par l'intermédiaire d'un passe-plat sécurisé, permettant de garantir le gradient de pression à +15-20 Pa avec l'extérieur de la ZAC. À l'autre extrémité de la ZAC, les produits finis (poches, seringues et collyres) sont transférés dans une zone de libération par l'intermédiaire d'un autre passe-plat sécurisé. Cette salle de libération est également la zone de stockage des préparations en attente de départ après leur libération. Enfin, il existe une zone d'habillage pour l'entrée et la sortie du personnel, séparée de la ZAC par un sas sécurisé pour le personnel également en surpression à +15-20 Pa (*cf.* Annexe n°1).

Le niveau de contamination ne pouvant être vérifié à 100% sur le produit fini, les ZAC faisant partie des équipements de fabrication qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit et l'appartenance d'une salle à une classe devant être démontrée, il est nécessaire de réaliser une qualification de ces zones (107) :

- Une qualification de conception est requise pour l'acquisition d'un équipement ;
- Une qualification d'installation est requise après construction mais avant la mise en route des équipements ;
- Une qualification opérationnelle, aussi appelée qualification au repos, est requise après la mise en route des équipements mais sans présence du personnel ;
- Une qualification de performance, aussi appelée qualification en activité, est requise avec les équipements et le personnel en activité ;
- Une qualification de maintenance est requise après une maintenance.

L'UCRC devra être subit une requalification en CIVAS une fois le déménagement effectué au CSS. Mais la CIVAS ne sera pas dispensée de qualification opérationnelle, puis de performance au début d'activité, puis de façon périodique afin de démontrer la conformité aux contrôles particuliers, microbiologiques et du gradient de pression obtenu dans les différentes zones.

Pour la requalification de la ZAC, il faudra également réaliser une procédure de « grand nettoyage » par une décontamination chimique de la salle. Les surfaces de travail de la ZAC étant lisses, imperméables, sans fissures et facilement nettoyables, une simple décontamination chimique avec un détergent adapté puis microbiologique à l'aide d'un détergent/désinfectant sera nécessaire. En effet, les flacons d'anticancéreux ne sont pas ouverts et percus ou ponctionnés dans la ZAC, mais seulement dans l'isolateur de la ZAC. Celle-ci est donc moins contaminée par les projections de cytotoxiques lors de leur fabrication et a donc moins de chance de contaminer les prochaines préparations pour la même raison.

2. La centrale de traitement d'air et le contrôle de l'environnement

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux dont le renouvellement d'air est associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules de l'air, High Efficiency Particulate Air (HEPA), qui permet de répondre aux classes d'empoussièrement, de classe A dans les isolateurs et de classe D dans le reste de la ZAC. Le système de traitement d'air muni de filtres appropriés est aussi conçu pour que la totalité des effluents gazeux soient rejetés à l'extérieur de la pièce, à distance de présence humaine et doivent protéger les opérateurs et l'environnement (2). Les filtres HEPA adaptés à une classe A doivent subir des contrôles de débit, de vitesse et d'intégrité au moins tous les 6 mois, alors que ceux adaptés à une classe C le sont au moins tous les 12 mois via une sous-traitance indépendante de l'établissement.

La température ambiante, recommandée dans une salle propre à $21 \pm 2^\circ\text{C}$, et l'hygrométrie, recommandée dans une salle propre est inférieure à 50% d'humidité relative, sont maîtrisées et contrôlées quotidiennement, afin notamment de limiter le risque de développement et de prolifération microbienne et donc le niveau de contamination, ainsi que pour le confort du personnel.

Les locaux de la ZAC sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur empêchant les polluants extérieurs (bactéries, poussières, ...) d'entrer dans la salle de

production. Les écarts de pression entre locaux adjacents relevant de classes différentes sont de 10 à 15 Pascals et sont surveillés quotidiennement (cf. Annexe n°1).

La problématique du confinement préconisé par les BPP est respectée. En effet, la mise en surpression, par rapport à la ZAC, des systèmes de transfert étanches entre l'intérieur et l'extérieur de la CIVAS (les passe-plats et le sas d'entrée/sortie du personnel), permet d'éviter la dissémination des particules médicamenteuses (antibiotiques, antivirales, antifongiques, ...) dans les autres locaux de l'établissement.

Un isolateur en surpression est à privilégier dans une CIVAS pour protéger la stérilité de la préparation, mais avec un potentiel risque de contamination chimique du personnel en cas de fuite. Ce risque de contamination chimique du personnel avec des isolateurs en surpression restera moins élevé qu'avec la préparation de cytotoxique dans l'UCRC actuel. Afin de maintenir une différence de pression en permanence satisfaisante, les différentes zones sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient de pression est régulièrement relevé. Du reste, les isolateurs sont reliés à un système d'alarme sonore et visuelle. Ainsi les portes des passe-plats, ou celles du sas entre les vestiaires et la ZAC, ne peuvent pas être ouvertes en même temps. Une surveillance en routine de la ZAC est effectuée et comprend des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres (2).

Les locaux et les équipements sont régulièrement soumis à des contrôles pour garantir la qualité de la zone de production (contrôles microbiologiques et particulaires). Ces contrôles sont définis par des procédures et par des modes opératoires (périodicité, fréquence, conformité), respectant les recommandations des BPP (2) et de la Pharmacopée Américaine (16).

La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés. Le risque d'exposition lors de la manipulation de substances dangereuses dans cette CIVAS est de niveau modéré par la préparation de médicaments parfois sous forme d'ampoule, mais surtout par l'injection dans des contenants ouverts comme les seringues en polypropylène (cf. Tableau n°6 ci-dessous).

En effet, selon les BPP il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile non toxique à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant l'utilisation de flacons avec

un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent et/ou l'utilisation de dispositifs de transfert quand ils sont disponibles, doit être préférée (2).

Tableau n°6 : Risque d'exposition lors de la manipulation d'une substance dangereuse selon les BPP (2)

Risque faible (forme liquide)	Risque modéré (forme liquide)	Risque élevé (forme pulvérulente)
<ul style="list-style-type: none"> - Injection dans un contenant clos - Dissolution dans un contenant clos - Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants - Filtration en ligne dans un récipient clos 	<ul style="list-style-type: none"> - Ouverture des ampoules - Injection dans un contenant ouvert - Dissolution dans un contenant ouvert - Filtration dans un contenant ouvert 	<p>Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pesée - pulvérisation - répartition

Les méthodes de préparation et les mesures de protection des contaminations chimiques et microbiologiques sont adaptées en fonction de ces trois niveaux. Les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier. Un système de protection adapté est utilisé, l'isolateur en surpression au CHM, pour protéger les personnes, le produit et l'environnement. La séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier pour éliminer les risques de contact. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale. Les méthodes de nettoyage doivent être appropriées et validées (2) (108).

B. Contrôles de stérilité de la ZAC

La stérilisation terminale et la filtration stérilisante n'étant pas possible pour l'ensemble des molécules, la préparation en milieu aseptique devient le moyen de choix pour assurer le contrôle de la stérilité indispensable à la préparation aseptique. La préparation en milieu aseptique démarre par le choix des matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles, qui sont soit des matières premières à usage pharmaceutique, soit des spécialités pharmaceutiques stériles. Les matières premières utilisées doivent donc répondre aux spécifications de la pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes. Ceci doit être prouvé par l'industriel en fournissant le certificat d'analyse des matières premières aux clients. Il est préférable d'utiliser des matières premières stériles, mais dans le cas de préparations réalisées à partir de matières premières non stériles, le niveau de contamination initial des matières premières doit être minimal (2). Pour la réalisation des préparations dans la CIVAS du CHM, il ne sera utilisé comme matière première que des spécialités pharmaceutiques stériles afin de fortement réduire le risque de contamination chimique, particulière et microbiologique.

1. Contrôles particulières

Les locaux d'une ZAC sont différenciés en quatre classes selon leur niveau de contamination particulière : A, B, C et D de la plus stérile à la plus contaminée selon les BPP (2). Ces classes sont déterminées lors de la qualification et correspondent à la criticité de l'activité présente dans ces salles (cf. Tableau n°7 ci-dessous).

Tableau n°7 : Caractéristiques particulières des différentes ZAC selon les BPP (2)

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille ≥ à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Il existe une correspondance entre la classification NF EN ISO 14644-1 et la classification des BPP (cf. Tableau n°8 ci-dessous).

Tableau n°8 : Correspondance entre la classification NF EN ISO 14644-1 (12) et BPP (2)

Classe BPP	Classe NF EN ISO 14644-1
A (en activité et au repos)	ISO 5
B (au repos)	ISO 5
B (en activité) ou C (au repos)	ISO 7
C (en activité) ou D (au repos)	ISO 8

Les spécifications en vue de démontrer le maintien des caractéristiques de la salle en fonction de sa classification NF EN ISO 14644-1 sont définies par la norme NF EN ISO 14644-2 (109). Ainsi cette norme définit la fréquence des contrôles particuliers selon 2 catégories (*cf.* Tableau n°9 ci-dessous), soit au moins tous les six mois pour l'atmosphère des isolateurs et au moins tous les douze mois pour l'atmosphère de la ZAC.

Tableau n°9 : Fréquence des contrôles particuliers selon la norme NF EN ISO 14644-2 (109)

Classe NF EN ISO 14644-1 (BPP)	Fréquence des contrôles particuliers
ISO 5 (classe A ou B)	Au moins tous les 6 mois
Supérieur à ISO 5 (classe C ou D)	Au moins tous les 12 mois

Comme recommandé dans les BPP (2) (*cf.* Tableau n°10 ci-dessous) l'atmosphère au niveau de la zone de préparation, c'est-à-dire l'isolateur, est de classe A dont les caractéristiques particulières sont définies dans les BPP (*cf.* Tableau n°7 ci-dessus). La préparation aseptique est réalisée en système clos, qui selon les BPP est un « procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile, dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement » (2). L'environnement immédiat, c'est-à-dire le reste de la ZAC, est de classe D et donc n'a pas besoin de réaliser un comptage particulier en activité, mais seulement au repos (*cf.* Tableau n°7 ci-dessus).

Le risque de contamination est considéré comme faible par les BPP car la préparation est réalisée en système clos, avec du matériel stérile et non réutilisable (seringues, aiguilles, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles (2). Aucune étape de la préparation n'est réalisée en système ouvert, le risque de contamination n'est donc

pas considéré comme élevé (2), un environnement de classe D est donc suffisant autour de l'isolateur de classe A (cf. Tableau n°10 ci-dessus)..

Tableau n°10 : Critères de choix de la ZAC et de l'équipement de préparation pour les préparations aseptiques avec un risque de contamination microbiologique faible (2)

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe C

2. Contrôles microbiologiques

La requalification de la ZAC et des isolateurs a été permise par une décontamination microbiologique à l'aide d'un détergent/désinfectant et une stérilisation générale des isolateurs. Du reste, les préparations aseptiques sont fréquemment surveillées au repos et en activité par des contrôles microbiologiques de l'environnement : par air test via des prélèvements actifs d'air, par sédimentation à l'aide de boîtes de Pétri, par des contrôles de surface ou de gants à l'aide de géloses contact et/ou d'écouvillons. La CIVAS du CHM devra s'accorder avec les recommandations des BPP de 2022 (8) sur les fréquences minimum de surveillance microbiologique, qui sont synthétisées dans le tableau n°11 ci-dessous.

Tableau n°11 : Fréquence et surveillance microbiologique selon les BPP de 2022 (8)

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 toutes les zones classées (aérobicollecteur)	Mensuel	- Si classe B : mensuel - Si classe C : trimestriel - Si classe D : semestriel

En effet, avant la parution des BPP de 2022 (8), la surveillance microbiologique des surfaces était contrôlée selon une périodicité définie par les recommandations de la Pharmacopée Américaine (16), car elle n'est pas définie explicitement dans la Pharmacopée Européenne. Celle-ci conseillant de réaliser des contrôles microbiologiques :

- À chaque « cession de travail », terme qui prête à l'interprétation dans les zones de classe A, c'est à dire les isolateurs ;
- D'une fréquence hebdomadaire dans l'environnement immédiat, c'est-à-dire dans la ZAC et sur les surfaces externes des isolateurs.

Par respect des recommandations des BPP de 2022 (8) une décontamination microbiologique complète de l'intérieur de l'isolateur, ainsi que l'extérieur de l'isolateur et du reste de la ZAC à l'aide d'un détergent/désinfectant adapté sera réalisée lors de la requalification. Un nettoyage et une décontamination microbiologique devra aussi être réalisé au début et à la fin de chaque nouvelle session de travail, c'est-à-dire au minimum deux fois par jours. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en-dehors des phases de préparation, par exemple après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection (2).

Les ZAC sont soumises à une surveillance microbiologique en activité, afin de détecter un niveau inhabituel de contamination. Des seuils d'alerte mesurés en Unité Formant Colonie (UFC) permettent d'effectuer une analyse de tendance des contaminations microbiologiques, et d'établir des actions appropriées préalablement définies pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, c'est-à-dire être franchement au-dessus de la moyenne des prélèvements précédents, des procédures imposent des mesures correctives. Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la libération des préparations terminées (2) (cf. Tableau n°12 ci-dessous).

Tableau n°12 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des ZAC selon les BPP (2)

Classe	Limites moyennes recommandées de contamination microbiologique			
	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4h	Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) UFC/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

La répartition des points de prélèvements de contrôles microbiologiques doit respecter un certain nombre de prélèvements par m² indiqués (cf. Tableau n°13 ci-dessous) tirés des normes NF EN ISO 14644-1 (12).

Tableau n°13 : Stratégie d'échantillonnage pour le contrôle microbiologie dans une ZAC (11)

Surface ≤ à (m ²)	Nombre de points à prélever (en 2015)	Nombre de points à prélever (en 1999)
1	1	1
2	1	2
4	2	2
6	3	3
8	4	3
10	5	4
24	6	5
28	7	6
32	8	6
36	9	6
52	10	8
56	11	8

De plus ces différents points de prélèvements ne doivent pas être choisis de n'importe quelle façon. Ils doivent essayer de répondre à deux critères : se trouver chacun dans une zone différente du cadrage séparant les différents points de prélèvement de l'environnement, ainsi que d'être un point d'intérêt, c'est-à-dire un point à risque élevé de contamination (poignées des passes plats ou des réfrigérateurs, téléphone, clavier d'ordinateur, sortie des DPTE ou des sas, ...). En prenant l'exemple de la ZAC du CHM faisant environ 60 m², les points de prélèvement peuvent être ces onze-ci lors d'une session de prélèvements (*cf.* Figure n°18 ci-dessous). Il en sera de même pour l'intérieur des isolateurs en ciblant les points à haut risque comme les coins de l'isolateur, les manchettes, les doigts des gants, les DPTE, les grilles d'évacuation de l'air, ...

Plan de l'Unité Centralisée de Reconstitution des Chimiothérapies « UCRC »

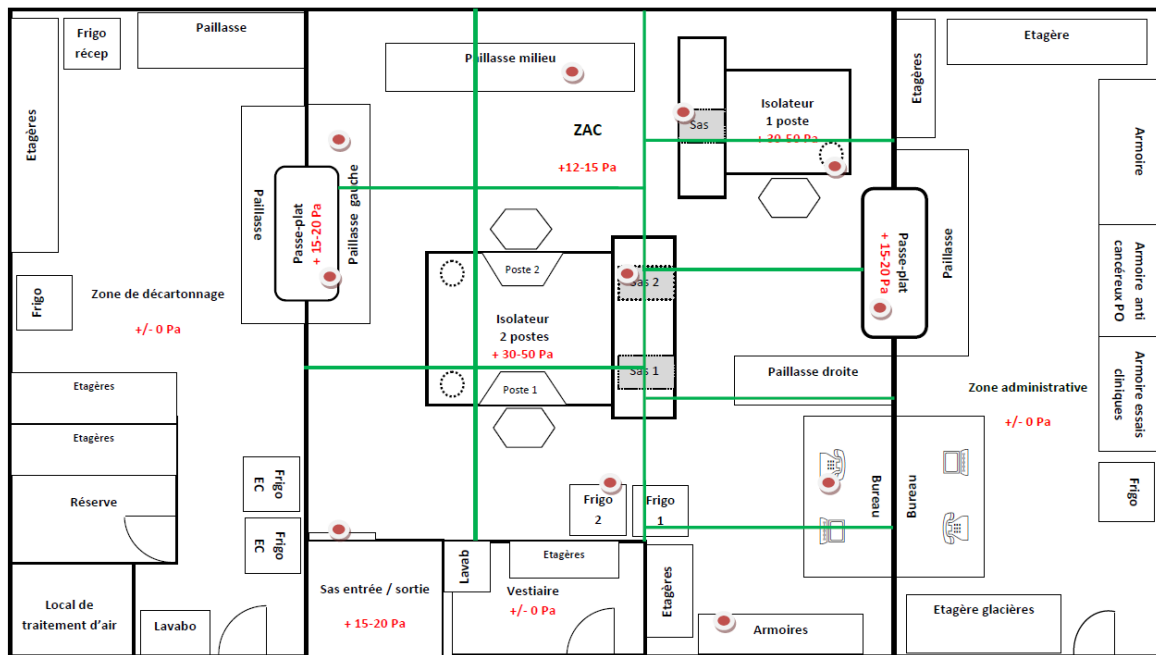


Figure n°18 : Plan de l'UCRC avec des exemples de points de prélèvements microbiologiques

3. La contamination chimique

La détection ou le contrôle des contaminations chimiques ne sont pas réalisables en routine en réalisant des dosages au niveau des surfaces de l'isolateur et de la ZAC ou au niveau des préparations par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.

Par mesure de précaution, une décontamination chimique à l'aide d'un détergent adapté contenant un séquestrant, afin d'inactiver les particules cytotoxiques, à l'intérieur et l'extérieur de l'isolateur et au reste de la ZAC est à réaliser lors de la requalification, ainsi qu'à l'intérieur de l'isolateur à chaque fin et début de journées d'activités (102). Cette routine permet donc d'assurer d'avoir des locaux sans contaminations chimiques, sans effectuer de contrôles chimiques, pour les prochaines préparations à effectuer.

C. Personnel

1. Formation

Les PPH reçoivent une formation théorique et pratique de 4 semaines avant de pouvoir travailler en zone de production, qui est renouvelée si celui-ci n'a pas réalisé de préparation stérile pendant plus de 6 mois conformément aux BPP de 2022 (8). Un système de formation continue est également appliqué pour permettre de suivre l'évolution des compétences du personnel et d'adapter pour chacun la fréquence de renouvellement des formations. Elle comprend une partie sur les règles d'hygiène et d'habillement et une partie sur les règles de manipulations en isolateur et sur paillage des produits anticancéreux. Les agents d'entretien reçoivent également une formation adaptée sur les règles d'hygiène et d'habillement et à l'entretien des ZAC.

Les PPH doivent aussi savoir gérer certains dysfonctionnements des isolateurs, avant de contacter les services techniques du CHM, ainsi que comment se déplacer dans la ZAC afin de ne pas perturber le schéma aérodynamique, en entraînant des particules vers une zone de plus haut risque vers la préparation.

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Les membres du personnel participant à la préparation de médicaments stériles signalent toute affection qui pourrait constituer un risque de contamination. Il convient de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter la contamination des locaux et des préparations par toute personne présentant une infection.

Les tenues et les EPI (les gants, les masques et autres protections), et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Ils sont portés de façon à protéger le produit des contaminations. Le personnel entrant dans une ZAC de classe D doit (2) :

- Se couvrir les cheveux avec une charlotte ou un calot, et la barbe avec un masque chirurgical ou un cache barbe ;
- Porter des vêtements protecteurs propres comme un pyjama de bloc, et des chaussures comme des sabots en plastique ou des couvre-chaussures comme des surchaussures ;
- Appliquer le « zéro bijou », donc laisser les téléphones portables, les badges, les montres, les bracelets, les bijoux et se démaquiller dans le vestiaire ;
- Effectuer un lavage simple des mains au savon doux et à l'eau, puis un séchage minutieux, puis une friction avec un produit hydro-alcoolique, selon la procédure définie par le CHM avant d'enfiler des gants. Cette opération est à renouveler au

minimum toutes les 4h, en remplaçant les gants souillés par des neufs (*cf.* Annexe n°17 & Annexe n°18).

2. Validation

Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et de maintenance) employées dans ces zones reçoivent une formation appropriée et évaluée. Cette formation comporte notamment des éléments d'hygiène et de microbiologie. Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex. : personnel de sociétés d'entretien ou des services techniques) est formé et supervisé. L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien. Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation doit être minimal. L'accès aux différentes zones est limité, le déplacement du personnel dans ces zones est maîtrisé (2).

L'évaluation du personnel se fait via 2 grilles d'évaluation (*cf.* Annexe n°19 & Annexe n°20) où il faudra cocher tous les éléments des grilles pour être validé et finir sa formation. Les grilles devront être complétées pour la partie concernant la préparation par un PPH habilité à former ses collègues, et les parties restantes seront validées par un pharmacien sur le secteur de l'UCRC.

D. Validation et maîtrise des procédés de fabrication

1. Méthode de fabrication

La méthode de fabrication doit, avant sa mise en œuvre, être adaptée à la pratique ainsi qu'approuvée et validée par le personnel, en l'inscrivant dans des procédures. Celles-ci doivent stipuler de façon précise les opérations à effectuer et être mises à disposition du personnel pour être rigoureusement suivies. Elles doivent être mises à jour de façon régulière en fonction de l'évolution des réglementations et de l'état des connaissances. Il en est de même pour le process de nettoyage de la ZAC et de l'intérieur et l'extérieur de l'isolateur effectué par différents types de personnels, des PPH au personnel de sociétés d'entretien.

Les fiches de fabrication seront standardisées car générées via le module DS du logiciel Chimio[®] appartenant à Computer Engineering. Pour les molécules restant en prescription nominative le logiciel Chimio[®] permet à la fois de prescrire les ordonnances en partant de protocoles incrémentés et validés par les pharmaciens et les médecins. Le logiciel Chimio[®] permet également d'imprimer des fiches de fabrication adaptées aux caractéristiques du patient mais cette fois-ci sans passer par le module DS.

Tous les équipements et installations de la ZAC sont qualifiés et vont être requalifiés avant la mise en route de la CIVAS selon les textes, les normes et les référentiels en vigueur. A l'issue de la qualification ou de la requalification des installations et des équipements, les fréquences de contrôle d'air et de surface sont alors à prédéfinir en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées. Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétabli, afin d'affecter un minimum le fonctionnement de la ZAC.

Il existe des tests de simulation de préparation en isolateur pour détecter les possibles contaminations microbiologiques au cours d'une préparation en routine. Les simulations doivent être les plus proches possibles des procédés et avec toutes les étapes afin de valider le process. Les simulations suivantes doivent être répétées, comme dans le cas de la mise en place de la CIVAS au CHM, après toute modification importante de l'équipement et du procédé (nouvelle installation, nouvel équipement, intervention majeure, perte de maîtrise de procédé en cas contamination) :

- Le Media Fill Test (MFT) ou Test de Remplissage Aseptique (TRA) en français consiste avant tout à vérifier un procédé aseptique, souvent en le reproduisant dans les conditions les plus désavantageuses permettant d'évaluer un manipulateur (PPH ou

pharmacien). En effet, après remplissage, les contenants de produit fini avec le milieu doivent ensuite être incubés pour permettre la croissance microbiologique. Les contenants avec contamination sont censés présenter la preuve observable d'une croissance microbiologique dont l'origine, environnementale ou humaine, après une incubation adéquate est détectable. Le TRA est intéressant sur le papier pour mettre en évidence les failles de nos procédés aseptiques, semble être une fausse sécurité car il est souvent satisfaisant lors des tests, mais moins dans la pratique quotidienne (110) ;

- Les essais de stérilité de la Pharmacopée Européenne (7) sont des simulations du procédé de répartition aseptique en utilisant des milieux de culture (trypticase soja bouillon pour les micro-organismes aérobies, thioglycolate pour les microorganismes anaérobies et certains aérobies) qui permettent de qualifier les opérateurs en démontrant l'absence de contamination microbiologique de leur préparation. Or si nos contraintes techniques de service ne permettent pas de les réaliser, il faudra par mesure de sécurité diminuer la durée de stabilité des préparations en DS.

2. Contrôles des préparations

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations soient libérées pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante.

L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles de matières premières et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final.

L'activité de contrôle doit préférablement être indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent. Or au CHM les contrôles des préparations faites à l'UCRC sont placés sous l'autorité d'un pharmacien ou d'un interne en pharmacie, qui a le plus souvent décidé lui-même de donner le feu vert pour la fabrication de la préparation. L'effectif limité en ressources humaines au lancement de la CIVAS ne pourra pas permettre cette indépendance totale entre préparation et contrôle, mais devra être réévalué au cours de années, de surcroît si l'activité augmente (2).

Il existe de nombreux types de méthode de contrôle des préparations : visuel, vidéonumérique, gravimétrique, analytique (spectrophotométrie UV ou Infrarouge (IR), spectroscopie Raman, HPLC, ...)... Les principaux critères de choix étant une méthode rapide, répétable, exhaustive, autonome, ne requérant pas de compétence spécifique pour la manier, à faible coût et fonctionnant avec les essais cliniques.

Le contrôle visuel vidéonumérique par l'utilisation de Drugcam[®] déjà présent au CHM semble un très bon compromis sur les critères cités précédemment. En effet, son coût certes élevé est compensé par sa réutilisation après le départ de l'UCRC au CCS. Néanmoins un projet de coopération avec Eurokam[®] devra voir le jour avant l'utilisation de Drugcam[®] pour la CIVAS du CHM. Si Drugcam[®] n'est pas encore utilisable en routine pour une CIVAS, il sera toujours possible de procéder à un double contrôle par un pharmacien ou un PPH. Ce qui est très coûteux en temps PPH, mais reste moins onéreux que d'acheter un appareil de contrôle analytique et d'apprendre à s'en servir, le temps que Drugcam[®] incrémente dans sa bibliothèque de données de plus nombreux flacons de médicaments non cytotoxiques. Pour des raisons similaires comme le coût et la mise en place progressive de l'activité, il n'a pas été choisi de procéder à une automatisation de la production qui pourrait réduire les tâches dangereuses et/ou répétitives des PPH.

Enfin, le contrôle terminal libératoire de la préparation sera effectué avant toute dispensation aux services de soins.

S'ajoutent aux contrôles de la préparation, les contrôles de l'environnement cités précédemment (*cf.* Chapitre IV.B.1. & IV.B.2.) :

- Particulaire de l'air des isolateurs et de la ZAC à la fois en activité et au repos ;
- Microbiologiques des surfaces intérieures et extérieures des isolateurs et intérieures de la ZAC.

3. Stockage

Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont mis en quarantaine immédiatement après leur réception ou leur préparation et jusqu'à leur libération en vue de leur usage, leur stockage ou leur dispensation. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont stockés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

Il donc est indispensable de définir des règles de stockage dans les trois conditions de température dans lesquelles peuvent se conserver les préparations aussi bien à la pharmacie que dans les services de soins :

- A température ambiante : entre +20 et +25°C ;
- Au réfrigérateur : entre +2 et +8°C ;
- Au congélateur : entre -25 et -15°C.

Il apparaît évident que la mise en place d'une conservation des préparations au congélateur dans les unités de soins semble complexe déjà du point de vu matériel. En effet très peu d'unités de soins disposent d'un congélateur dimensionné pour contenir des préparations en poches ou en seringues, tout en étant équipées d'une sonde de détection et d'enregistrement des variations de températures. Et surtout le manque de place disponible dans les unités de soins et tout particulièrement dans les salles de soins infirmiers, qui sont des espaces à forte densité de matériel et de soignants, ne permet pas l'ajout de matériel encombrant.

Même avec l'utilisation du système de dotation en « plein-vide », qui permet de réduire les volumes en dotation tout en limitant le surstock, mis en place sur la majorité des services de l'hôpital, ce choix de condition de conservation des préparations reste difficilement adapté pour les raisons citées précédemment. Il sera donc dans un premier temps exclu de réaliser la préparation de médicaments devant se conserver au congélateur dans l'attente de moyens techniques adaptés.

Il sera testé au démarrage de la CIVAS un système de stockage des DS principalement à la PUI, avec quelques dotations probablement de petit volume dans les unités de soins les plus consommatrices du médicament initial non prêt à l'emploi, via le circuit existant du renouvellement des dotations plein-vide. Puis au fur et à mesure de l'utilisation des DS et de l'évaluation plus précise des besoins, le nombre de service et la quantité de préparation en dotation pourra s'accroître si les contraintes techniques de production le permettent.

Les préparations nominatives quant à elles seront bien préparées sur toute la durée de prescription, si les durées de stabilité le permettent, avant d'être transportées quotidiennement par un coursier pour une durée de prescription de 24h via le circuit existant des demandes urgentes nominatives.

V. Conclusion

Les enjeux multiples de la réalisation des préparations injectables à la PUI à l'aide d'une CIVAS ont été expliqués précédemment et s'incluent dans une démarche qualité en plein développement sur la préparation des médicaments au sein des structures de santé.

Cette étude de faisabilité de mise en place d'une CIVAS au CHM s'est avérée concluante, avec la potentielle centralisation de sept molécules dont deux préparées à plus de 90% avec un panel de DS avec un intervalle de dose de seulement 5%, un process répondant aux BPP de 2007 et de 2022, un retour apprécié des soignants, un financement conséquent grâce aux économies qu'elle engendre, des impacts écologique et sanitaire positifs... Il est à espérer que la CIVAS puisse répondre grâce à un process sécurisé aux objectifs économiques, logistiques et de sécurité clinique qui entourent le développement de ce projet. En effet, un impact organisationnel important est à prévoir au sein de la PUI et une nouvelle logique de prescription sera aussi à appréhender par les médecins prescripteurs hors onco-hématologie avec le concept de DS. Il n'est pas impossible d'avoir un engouement de soignants pour la centralisation de nouvelles molécules, or les caractéristiques et les données de stabilité de celles et les moyens logistiques limités ne permettront pas de répondre favorablement à toutes demandes. Il faudra alors faire preuve de pédagogie, afin de ne pas susciter de la frustration chez les soignants.

Ce travail constitue une première ébauche de ce que pourra être la CIVAS du CHM, ainsi il aura au moins eu le mérite d'avoir mis en lumière les prérequis indispensables à sa mise en œuvre. En effet, les volets pharmaco-technique et pharmaco-économique seront à affiner lors de la concrétisation de ce beau projet.

VI. Références bibliographiques

1. Sautou V. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Clermont-Ferrand] [Pau: SFCP GERPAC; 2013.
2. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
3. MH237_Dossier_2505.pdf [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: https://pharmacie.hug.ch/rd/dev/MH237_Dossier_2505.pdf
4. 14:00-17:00. ISO 26825:2020 [Internet]. ISO. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/07/66/76678.htm>
1
5. Cinquième partie : Produits de santé (Articles L5111-1 à L5542-2) - Légifrance [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006125349/#LEGISCTA000006125349
6. La Pharmacopée française - ANSM [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
7. Pharmacopée européenne (Ph. Eur) - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - Liferay DXP [Internet]. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
8. Actualité - L'ANSM publie les nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-les-nouvelles-regles-des-bonnes-pratiques-de-preparation>
9. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
10. Référentiel de Pharmacie Hospitalière. Version 2010. Grenoble: Société Française de Pharmacie Clinique; 2011.
11. Toutes les normes françaises, européennes et internationales en vente aux formats pdf, html et papier sur la boutique en ligne afnor éditions. [Internet]. Afnor EDITIONS. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/>
12. NF EN ISO 14644-1 [Internet]. Afnor EDITIONS. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146441/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-1-classificati/fa162637/46904>
13. PIC/S [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://picscheme.org/>
14. PICS guide to good practices for the preparation of medical products in healthcare establishments.pdf.

15. 3443.pdf [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur:
<https://picscheme.org/docview/3443>
16. What is the U.S. Pharmacopeia? | Quality Matters | U.S. Pharmacopeia Blog [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://qualitymatters.usp.org/what-us-pharmacopeia>
17. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur:
<https://www.ich.org/page/mission>
18. GERPAC [Internet]. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/>
19. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur:
<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
20. Hecq JD, Krämer I, Vigneron J. European Databases on Stability and Compatibility of Injectable Medicinal Products in Europe. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 1 sept 2019;4(3-4):113-7.
21. Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products. 2006;9.
22. Santé et sécurité au travail - INRS [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur:
<https://www.inrs.fr/>
23. PubChem. PubChem [Internet]. [cité 24 sept 2022]. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
24. Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/>
25. 2009_injectables_martignoni.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur:
https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/ens/travmaitrise/2009_injectables_martignoni.pdf
26. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 sept 2001;58(18):1760-4.
27. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
28. Chatelut E, White-Koning ML, Mathijssen RH, Puisset F, Baker SD, Sparreboom A. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer*. 25 sept 2012;107(7):1100-6.
29. Galanti L, Lebitasy MP, Hecq JD, Cadrobbi J, Vanbeckbergen D, Jamart J. Long-term stability of 5-Fluorouracil in 0.9% sodium chloride after freezing, microwave thawing, and refrigeration. *Can J Hosp Pharm*. janv 2009;62(1):34-8.
30. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract*. 1 mars 1998;4(1):10-4.

31. Bonan B, Martelli N, Berhoun M, Maestroni ML, Havard L, Prognon P. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. févr 2009;21(1):44-50.
32. Zhang Y, Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL. Stability of acyclovir sodium 1, 7, and 10 mg/mL in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mars 1998;55(6):574-7.
33. Legeron R, Bougouen G, Berroneau A, De-Germay S, Bernadou JM, Djabarouti S, et al. Long-term physicochemical stability of acyclovir 5 mg/mL solution stored in polypropylene bags as a simulated hospital stock preparation. *Am J Health Syst Pharm*. 1 mai 2021;78(9):806-12.
34. DeAngelis M, Ferrara A, Gregory K, Zammit K, Zhao F. Stability of 2 mg/mL Adenosine Solution in Polyvinyl Chloride and Polyolefin Infusion Bags. *Hosp Pharm*. avr 2018;53(2):73-4.
35. Stability of amikacin sulfate in AutoDose Infusion System bags - ProQuest [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/31e589cc8a8baebac0c40ccf5257aeec/1?pq-origsite=gscholar&cbl=32986>
36. Vinks AA, Touw DJ, van Rossen RC, Heijerman HG, Bakker W. Stability of aztreonam in a portable pump reservoir used for home intravenous antibiotic treatment (HIVAT). *Pharm World Sci PWS*. avr 1996;18(2):74-7.
37. Caspofungin infusion solutions (50 mg/100 mL): chemical stability and antifungal activity against *Candida* spp - PubMed [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29441986/>
38. Feutry F, Simon N, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Décaudin B, et al. Stability of 10 mg/mL cefuroxime solution for intracameral injection in commonly used polypropylene syringes and new ready-to-use cyclic olefin copolymer sterile vials using the LC-UV stability-indicating method. *Drug Dev Ind Pharm*. 2 janv 2016;42(1):166-74.
39. Li M, Coursol C, Leclair G. Stability of cyclosporine diluted with 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in ethylene-vinyl acetate containers. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 nov 2013;70(22):1970-2.
40. Stability Study for Clindamycin 9.52mg/mL in 0.9% wv Sodium Chloride 50mL Infusion Bags - Simms D, Roberts J, Rigge D. - Quality Control North West, Stockport NHS Foundati 2021.pdf.
41. Physical and Chemical Stability of Dexamethasone Sodium Phosphate in Intravenous Admixtures Used to Prevent Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting - Ina Buga, Joy I. Uzoma, Kristin Reindel, Kateryna Rashid, Tuong Diep, Pamela McCartan, Fang Zhao, 2021 [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0018578719888912>

42. Stability of Dexmedetomidine in 0.9% Sodium Chloride in Two Types of Intravenous Infusion Bags [Internet]. IJPC. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=4375>
43. Gilliot S, Henry H, Carta N, Genay S, Barthélémy C, Décaudin B, et al. Long-term stability of 10 mg/mL dobutamine injectable solutions in 5% dextrose and normal saline solution stored in polypropylene syringes and cyclic-oleofin-copolymer vials. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 19 mai 2021;ejhpharm-2021-002748.
44. Stability of Furosemide 5 mg/mL in Polypropylene Syringes [Internet]. IJPC. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=4667>
45. Long-term stability of ganciclovir in polypropylene containers at room temperature - Nicolas Guichard, Pascal Bonnabry, Serge Rudaz, Sandrine Fleury-Souverain, 2019 [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155217732629>
46. Cote D, Lok CE, Battistella M, Vercaigne L. Stability of Trisodium Citrate and Gentamicin Solution for Catheter Locks after Storage in Plastic Syringes at Room Temperature. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 2010 [cité 22 sept 2022];63(4). Disponible sur: <https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/934>
47. Stability of infliximab solutions in different temperature and dilution conditions - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708517325773?via%3Dihub>
48. Gu J, Qin W, Chen F, Xia Z. Long-Term Stability of Tramadol and Ketamine Solutions for Patient-Controlled Analgesia Delivery. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 26 août 2015;21:2528-34.
49. Anderson C, MacKay M. Stability of Fentanyl Citrate, Hydromorphone Hydrochloride, Ketamine Hydrochloride, Midazolam, Morphine Sulfate, and Pentobarbital Sodium in Polypropylene Syringes. *Pharm Basel Switz.* 16 déc 2015;3(4):379-85.
50. Raphael CD, Zhao F, Hughes SE, Juba KM. A Pilot Chemical and Physical Stability Study of Extemporaneously Compounded Levetiracetam Intravenous Solution. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(4):370-3.
51. Gilliot S, Masse M, Feutry F, Barthélémy C, Décaudin B, Genay S, et al. Long-term stability of ready-to-use 1-mg/mL midazolam solution. *Am J Health Syst Pharm.* 27 avr 2020;77(9):681-9.
52. Hammer C, Perello L, Dory A, Levêque D, Ubeaud-Sequier G. NALBUPHINE STABILITY AT 1mg/mL CONCENTRATION. :1.
53. Stability of Nitroglycerin 100 mcg/mL Stored in Polypropylene Syringes [Internet]. IJPC. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=3750>
54. Hossain MA, Friciu M, Aubin S, Leclair G. Stability of penicillin G sodium diluted with 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in polyvinyl

- chloride bag containers and elastomeric pump containers. *Am J Health Syst Pharm*. 15 avr 2014;71(8):669-73.
55. Stability Study for PiperacillinTazobactam 56.9 mg/mL in Sodium Chloride 0.9% wv in 50mL Infusion Bags - SimmsD, Roberts J, Rigge D - Quality Control North West, Stockport NHS Foundati 2021.pdf.
 56. Stability Study for PiperacillinTazobactam 56.9 mg/mL in Glucose 5.0% wv in 50mL Infusion Bags - Simms D, Roberts J, Rigge D - Quality Control North West, Stockport NHS Foundati 2021.pdf.
 57. Hook R, Riss V, Scharrer E, Law S, Walker SE. Stability of 4 and 10 mcg/mL Remifentanil Solutions Stored in Syringes at Room Temperature (23°C). :1.
 58. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312006631?via%3Dihub>
 59. Paul M, Vieillard V, Jaccoulet E, Astier A. Long-term stability of diluted solutions of the monoclonal antibody rituximab. *Int J Pharm*. 15 oct 2012;436(1):282-90.
 60. Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. *J Clin Pharm Ther*. 1995;20(6):319-25.
 61. Griffiths W, Favet J, Ing H, Sadeghipour F, Bonnabry P. Chemical stability and microbiological potency of intravenous vancomycin hydrochloride in polypropylene syringes for use in the neonatal intensive care unit. 12:5.
 62. Cadrobbi J, Hecq JD, vanbeckergen daniele, Jamart J, Galanti L. Long-term stability of Voriconazole 4 mg/ml in dextrose 5 % polyvinyl chloride bags at 4 °C. *European J Hosp Pharm Sci*. 1 janv 2006;12:57-9.
 63. methotrexate_geu_rtu_has_2016_vf.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/methotrexate_geu_rtu_has_2016_vf.pdf
 64. methotrexate_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval510_2020-09-18_16-13-55_171.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/methotrexate_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval510_2020-09-18_16-13-55_171.pdf
 65. Chimioembolisation du carcinome hépatocellulaire : le retour ? [Internet]. FMC-HGE. 2004 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/chimioembolisation-du-carcinome-hepatocellulaire-le-retour/>
 66. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.

67. Marie-Andrée Fournier, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, la chimioembolisation pour le traitement des tumeurs primaires - article publié dans Pharmactuel d'août 2014;47(4).pdf.
68. mz_loader. Pharmacoeconomic aspects of dose-banding [Internet]. Hospital Pharmacy Europe. 2006 [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://hospitalpharmacyeurope.com/news/editors-pick/pharmacoeconomic-aspects-of-dose-banding/>
69. Al Sarireh F, Alrawashdeh HM, Al Zubi K, Al Salem K. Role of bevacizumab intraocular injection in the management of neovascular glaucoma. Int J Ophthalmol. 2021;14(6):855-9.
70. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'Avastin dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire (ANSM 04-09-2015).pdf.
71. Actualité - Décision du 31/08/2021 - renouvellement du cadre de prescription compassionnelle d'AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire - ANSM [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-31-08-2021-renouvellement-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-davastin-25-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-dans-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage-neovasculaire>
72. Vieillard V, Cauvin A, Roumi E, Despiau M, Laurent M, Voytenko S, et al. STABILITE PHYSICOCHEMIE DU BEVACIZUMAB A 25 MG/ML CONSERVE A 4°C EN SERINGUE POLYPROPYLENE. :1.
73. Moine M, Vieillard V, Astier A, Paul M. STABILITE PHYSICOCHEMIE DU BEVACIZUMAB 5 MG/ML DILUE DANS LE CHLORURE DE BENZALKONIUM 0.1 MG/ML. :1.
74. Economiste L nouvel. 24 novembre 1883, Eugène Poubelle entre dans l'histoire [Internet]. Le nouvel Economiste. 2017 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lenouveleconomiste.fr/24-novembre-1883-eugene-poubelle-entre-lhistoire-61832/>
75. Loi n° 75-633 du 15 juillet 1975 relative à l'élimination des déchets et à la récupération des matériaux.
76. Grenelle de l'environnement en France : enjeux, mesures et bilan 2022 [Internet]. Selectra. 2019 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://selectra.info/energie/guides/environnement/grenelle>
77. Section 1 : Déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés. (Articles R1335-1 à R1335-8-7) - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA00006190977/#LEGISCTA000006190977
78. Arrêté du 27 juin 2016 modifiant l'arrêté du 24 novembre 2003 relatif aux emballages des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques d'origine humaine.

79. Admin. Guide Pratique: Pour une bonne gestion des déchets produits par les établissements de santé et médico-sociaux. 18 mai 2016 [cité 9 août 2022]; Disponible sur: https://www.fehap.fr/jcms/activites-services/rse/actualites/guide-pratique-pour-une-bonne-gestion-des-dechets-produits-par-les-etablissements-de-sante-et-medico-sociaux-fehap_208120
80. Guide_Dasri_BD.pdf [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_Dasri_BD.pdf
81. Circulaire DHOS-E4-DGS-SD.7B-DPPR n°2006-58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux.pdf.
82. Taxe générale sur les activités polluantes (TGAP) [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F23497>
83. Économie circulaire, Déchets, Passer à l'action, Valorisation énergétique [Internet]. Agence de la transition écologique. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://expertises.ademe.fr/economie-circulaire/dechets/passer-a-laction/valorisation-energetique>
84. Gestion des médicaments non utilisés (MNU) des établissements de santé et médico-sociaux [Internet]. La librairie ADEME. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://librairie.ademe.fr/dechets-economie-circulaire/1541-gestion-des-medicaments-non-utilises-mnu-des-etablissements-de-sante-et-medico-sociaux.html>
85. CYCLAMED | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/cyclamed/>
86. Mater N. Evaluation de l'impact (éco) toxicologique de résidus médicamenteux présents dans les effluents hospitaliers, urbains et dans l'environnement à l'aide d'une batterie de bioessais et de biomarqueurs. :286.
87. Fortané N. Le problème public de l'antibiorésistance en élevage : essai de généalogie et caractérisation. *Quest Commun.* 2016;29(1):49-66.
88. Shultz S, Baral HS, Charman S, Cunningham AA, Das D, Ghalsasi GR, et al. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. *Proc Biol Sci.* 7 déc 2004;271 Suppl 6:S458-460.
89. Ternes T, Bonerz M, Schmidt T. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* déc 2001;938(1-2):175-85.
90. dialoguesmédicamentsbd.pdf [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.asef-asso.fr/wp-content/uploads/2018/12/dialoguesm%C3%A9dicamentsbd.pdf>
91. Bendz D, Paxéus NA, Ginn TR, Loge FJ. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *J Hazard Mater.* juill 2005;122(3):195-204.

92. Joss A, Keller E, Alder AC, Göbel A, McArdell CS, Ternes T, et al. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Res.* sept 2005;39(14):3139-52.
93. Soulier C, Gabet V, Lardy S, Lemenach K, Pardon P, Esperanza M, et al. Zoom sur les substances pharmaceutiques : présence, partition, devenir en station d'épuration. *Tech Sci Méthodes.* 2011;1/2:63-77.
94. 1-2-3-7.pdf [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <http://www.prse-paca.fr/IMG/pdf/1-2-3-7.pdf>
95. Togola A, Budzinski H. Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples. *J Chromatogr A.* janv 2008;1177(1):150-8.
96. LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-EtudeMedicamentsEaux.pdf>
97. Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-2015 - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015>
98. ANTRI-BOUZAR C. La gestion juridique des risques liés à la pollution médicamenteuse (2017).pdf.
99. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
100. HCSP. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juill [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>
101. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
102. Bédard S. Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. :202.
103. MANUEL UTILISATEUR _ Isolateur Sieve GAMME IM (mise à jour le 18 MARS 2022).pdf.
104. R2-D-32 Procédure et Rapport d'essai TQ Test d'étanchéité à l'ammoniaque - Sieve France (mise à jour 01-06-2017[91]).pdf.
105. R2-D-27 Protocole et Rapport d'essai TQ Comptage particulière - Sieve France (mise à jour le 05-01-2018)[59].pdf.
106. R2-D-28 Protocole et rapport Contrôle microbiologique - Sieve France (mise à jour 12-2017) [92].pdf.

107. Les isolateurs : fiche technique qualification et maintenance - Aspec [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.aspec.fr/publications/guides-techniques/isolateurs.htm>
108. NF S90-351 [Internet]. Afnor EDITIONS. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-s90351/etablissements-de-sante-zones-a-environnement-maitrise-exigences-relatives-/fa168416/1332>
109. Norme NF EN ISO 14644-2 [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146442/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-2-surveillance/fa162636/46900>
110. Tests de remplissage aseptique en pharmacie hospitalière : intérêts et limites [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/tests-de-remplissage-aseptique-en-pharmacie-hospitaliere-interets-et-limites>

VII. ANNEXES

Annexe n°1 : Plan de l'Unité Centralisée de Reconstitution des Chimiothérapies au CHM

Plan de l'Unité Centralisée de Reconstitution des Chimiothérapies « UCRC »



QUESTIONNAIRE SUR LES PREPARATIONS STERILES EN FRANCE :

Ce questionnaire a pour but de réaliser un état des lieux sur la réalisation des préparations injectables (hors chimiothérapie et nutrition parentérale) par les PUI dans une unité dédiée.

Nom de l'établissement :	Ville :
--------------------------	---------

1°) Préparez-vous à la PUI des préparations injectables stériles (hors chimiothérapie et hors nutrition parentérale) ?

- Oui Non

Si oui, quelle(s) molécule(s)?

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

2°) Pensez-vous que cette activité a un(des) intérêt(s) ? Oui Non

Si oui, le(s)quel(s) ?

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

3°) Faites-vous des préparations nominatives ou préparations de doses standards (DS) ?

- Nominative DS
 Nominative & DS Je ne fais pas ce type de préparation

Si oui, quels sont vos dosages et vos concentrations validées en DS ?

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

4°) Dans quel type de ZAC préparez-vous ces préparations ?

- CIVAS Salle de préparation des nutritons parentérales
 UCRC Autre :

5°) Quels sont les moyens nécessaires au bon fonctionnement de cette activité en équivalent temps plein (ETP) :

- ETP pharmacien
- ETP PPH
- ETP d'une autre catégorie professionnelle :

6°) Quelle(s) est(sont) votre(vos) méthode(s) de contrôle validée(s) pour ces préparations ?

- Double contrôle par un 2nd professionnel de santé
- Double contrôle par vidéo-numérique (DrugCam®)
- Méthode gravimétrique
- Méthode analytique type HPLC
- Méthode analytique type spectromètre (IR, UV, Raman, ...)

7°) Quel est le circuit de gestion de ces préparations ?

- Dotation Dispensation nominative Les 2

Qui fait la commande de ces préparations pour le service ? IDE PPH

Si vous utilisez un système de dotation, lors du stockage dans l'unité de soin avez-vous rencontré des difficultés ?

.....
.....

8°) Avez-vous estimé les gains économiques de la centralisation à la PUI de vos préparations ?

- Oui Non

Si oui, par quels moyens et à combien estimez-vous votre économie annuelle :

- En produits de santé ?
- soit environ € / an
- En temps soignant ?
- soit environ € / an
- Autres ?
- soit environ € / an

9°) Avez-vous rencontré des problématique(s) liées à la centralisation des préparations dans votre établissement ?

- Oui Non





Si oui, la(es)quelle(s) ?

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

10°) Avez-vous évalué la satisfaction des équipes soignantes sur la centralisation des préparations ?

- Si oui, comment ?
-
.....
- Quels sont les résultats de satisfaction ?
-
.....

Grille de cotation pour les "molécules classiques"

Cotation A OU A+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode séparative et validation "complète" de la méthode (linéarité, répétabilité, reproductibilité, capacité indicatrice de stabilité) et variabilité faible (CV<5%) - Stabilité chimique établie avec 95% de la concentration initiale et stabilité physique étudiée (aspect visuel)
Cotation B OU B+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none"> - Critères identiques à A mais stabilité physique non étudiée - OU stabilité établie avec 90% de la concentration initiale avec méthode analytique validée et variabilité faible
Cotation C OU C+ si aspect subvisuel compris	
	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité établie avec 95% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant jusqu'à 2 critères défaillants <ul style="list-style-type: none"> - Capacité indicatrice de stabilité insuffisamment évaluée - Variabilité des résultats (CV > 5%) - Répétabilité et/ou reproductibilité non précisée(s) ou supérieure(s) aux bornes fixées ¹ - Expression des résultats non chiffrée - Séparation des produits de dégradation et de l'étalon interne insuffisamment évaluée - OU choix non justifié d'une méthode autre que CLHP et stabilité établie avec 95% de la concentration initiale
Cotation D	
	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité établie avec 90% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant un ou plusieurs critères défaillants - OU stabilité établie avec 95% de la concentration initiale mais méthode séparative comportant plus de 2 critères défaillants - OU choix non justifié d'une méthode autre que CLHP et stabilité établie avec 90% de la concentration initiale

¹ Répétabilité (précision intra-série) : CV < 2% et Reproductibilité (précision inter-série) : CV < 4%



Joker attribué lorsque plusieurs molécules sont analysées dans un même article avec un niveau de preuve différent pour chacune d'elle



Hors cotation : informations issues des laboratoires fabricants



Méthodes biologiques

Grille de cotation pour les protéines

Cotation A ou A+ si une des méthodes physique est la turbidimétrie (subvisuel)
- Aspect physique : 2 méthodes au minimum ²
- Aspect chimique : 3 méthodes minimum par cartographie peptidique, chromatographie par échange d'ions et chromatographie d'exclusion de gel ³
- Aspect biologique : une méthode au minimum
Cotation B ou B+ si une des méthodes physique est la turbidimétrie (subvisuel)
Critères identiques à A mais aspect biologique non étudié
Cotation C
Seulement 3 ou 4 méthodes au total dont physique, chimique et/ou biologique
Cotation D
Méthode physique uniquement ou moins de trois méthodes au total

² Méthodes physiques pouvant être employées : Turbidimétrie, Chromatographie d'exclusion de gel, Diffusion dynamique de la lumière, Courbe d'agrégation en fonction de la température

³ Mais des méthodes alternatives comme la spectrophotométrie UV et dérivée seconde, la spectrophotométrie IR et dérivée seconde, la spectrométrie de masse et l'électrophorèse capillaire peuvent être utilisées



Joker attribué lorsque plusieurs molécules sont analysées dans un même article avec un niveau de preuve différent pour chacune d'elle



Hors cotation : informations issues des laboratoires fabricants



Méthodes biologiques

**QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION APRES LA PREPARATION PAR LA PHARMACIE
DES SERINGUES PRETES A L'EMPLOI**

Pendant la Pandémie du COVID-19, la pharmacie a été amenée à préparer des seringues prêtes à l'emploi de :

- * MIDAZOLAM 10g/10mL en seringue de 10 mL
- * COMIRNATY dose vaccinale en seringue de 0,3 mL

Merci de prendre 5 minutes de votre temps pour répondre à ce questionnaire afin de recueillir votre satisfaction et vos besoins potentiels.

Identification du service :	UF :
------------------------------------	-------------

1°) La centralisation (= préparation par la pharmacie des seringues prêtes à l'emploi) vous paraît-elle avoir sécurisé le circuit du médicament dans les différentes étapes suivantes ?

- Lors de la vérification du respect de la prescription ? Oui Non
- Lors de la préparation des poches ou des seringues ? Oui Non
- Lors du stockage de ces préparations ? Oui Non
- Lors de l'administration des traitements ? Oui Non

2°) La centralisation vous paraît-elle avoir sécurisé les critères suivants ?

- L'hygiène/ l'asepsie ? Oui Non
- L'identification du médicament (étiquetage) ? Oui Non
- La réduction du nombre d'erreurs de préparation ? Oui Non
- L'identitovigilance ? Oui Non
- La recherche de données de stabilité ? Oui Non
- Les modalités d'administration des médicaments ? Oui Non
- Autres ?

3°) Après la mise en place de la centralisation, comment estimez-vous l'évolution du temps passé pour :

a. Les commandes de ces médicaments ?

Moins important Inchangé Plus important

b. La préparation de ces médicaments ?

Moins important Inchangé Plus important

c. L'administration de ces médicaments ?

Moins important Inchangé Plus important

4°) La mise en place de la centralisation a-t-elle changé vos pratiques ?

Oui Non

Si oui, comment ?

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

5°) Comment évaluez-vous l'impact de cette centralisation sur la sécurité de l'administration ?

Très sécurisante Aucune différence par rapport à la préparation dans le service
 Très peu sécurisante Dangereuse

6°) Comment évaluez-vous votre niveau de satisfaction de cette centralisation ?

Très satisfait Assez satisfait Peu satisfait Pas du tout satisfait

7°) Seriez-vous favorable à ce que la pharmacie fournisse aux services de soin d'autres préparations prêtes à l'emploi sous forme de poches ou de seringues ?

Oui Non

8°) Avez-vous des commentaires / des suggestions d'amélioration ?

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

Annexe n°6 : Score de priorisation de la dobutamine

Dimension	Facteur de risque	Pondération	Dobutamine
Sécurité	Calcul complexe	1,5	1,5
	Processus de préparation	0,5 par geste	2
	Consommation	2	0
	Sujet à confusion	1,5	0
	Indication inhabituelle	1,5	0
	Marge thérapeutique étroite	2	2
Asepsie	Nombre de manipulation	0,5 par manip.	2
	Voie d'administration	De 0,5 à 3	1
	Préparation à l'avance	2	2
	Administration sur 24h	1	1
	Patient fragile	1,5	1,5
	Milieu favorable à la croissance	2	0
Economie + Sécurité	Médicament préparé à l'avance	1,5	1,5
	Conditionnement mal adapté	1,5	1,5
Facilité d'emploi	Médicament d'urgence	3	3
	Dilution standardisée ?	1	0
	Total du score	31	19

Annexe n°7 : Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre d'Amikacine 25 mg/ml ou 50 mg/mL

Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre d'Amikacine 25 mg/mL ou 50 mg/mL					
1/ Forfait groupe					
Coûts moyen de personnel				Sous total	71,17 €
Temps préparateur	60	mn			28,46 €
Temps pharmacien (contrôle, libération, préparation envoi)	30	mn			30,82 €
Temps agent d'entretien	10	mn			3,52 €
Temps Technicienne de lab. : dosage de la solution	15	mn			8,37 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (30%)				Sous total	21,35 €
Sous-total Forfait					92,52 €
2/ Coûts des produits et consommables nécessaires à la production					
Coûts des Composants				Sous total	0,85 €
Principe actif :					
Spécialité :					
	Prix unitaire TTC (TVA 2,1%)			0,850 €	1 unité(s) 0,85 €
Excipient stérile :					
	Prix unitaire TTC				1 unité(s)
Coûts article de conditionnement				Sous total	19,49 €
Flacon compte gouttes stérile	1	unité	19,490 €	1	unité(s) 19,49 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (20%)				Sous total	4,07 €
Sous-total Coûts des produits et consommables nécessaires à la production					24,41 €
			Nombre de préparation moyenne par an	Coût moyen de la sous-traitance annuelle	
Prix HT d'une unité	116,93 €	la seringue	30	3 507,77 €	
Prix TTC d'une unité	119,38 €	la seringue	30	3 581,44 €	

Annexe n°8 : Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre d'Amphotéricine B 5 mg/mL

Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre d'Amphotéricine B 5 mg/mL						
1/ Forfait groupe						
Coûts moyen de personnel				Sous total	71,17 €	
Temps préparateur	60	mn				28,46 €
Temps pharmacien (contrôle, libération, préparation envoi)	30	mn				30,82 €
Temps agent d'entretien	10	mn				3,52 €
Temps Technicienne de lab. : dosage de la solution	15	mn				8,37 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (30%)				Sous total	21,35 €	
Sous-total Forfait					92,52 €	
2/ Coûts des produits et consommables nécessaires à la production						
Coûts des Composants				Sous total	7,00 €	
Principe actif :						
Spécialité :						
	Prix unitaire TTC (TVA 2,1%)			7,000 €	1	unité(s) 7,00 €
Excipient stérile :						
	Prix unitaire TTC				1	unité(s)
Coûts article de conditionnement				Sous total	19,49 €	
Flacon compte gouttes stérile	1	unité		19,490 €	1	unité(s) 19,49 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (20%)				Sous total	5,30 €	
Sous-total Coûts des produits et consommables nécessaires à la production					31,79 €	
				Nombre de préparation moyenne par an	Coût moyen de la sou-traitance annuelle	
Prix HT d'une unité		124,31 €	la seringue	10	1 243,06 €	
Prix TTC d'une unité		126,92 €	la seringue	10	1 269,16 €	

Annexe n°9 : Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre de Ceftriaxone 40 mg/mL

Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre de Ceftriaxone 40 mg/mL						
1/ Forfait groupe						
Coûts moyen de personnel				Sous total	71,17 €	
Temps préparateur	60	mn				28,46 €
Temps pharmacien (contrôle, libération, préparation envoi)	30	mn				30,82 €
Temps agent d'entretien	10	mn				3,52 €
Temps Technicienne de lab. : dosage de la solution	15	mn				8,37 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (30%)				Sous total	21,35 €	
Sous-total Forfait					92,52 €	
2/ Coûts des produits et consommables nécessaires à la production						
Coûts des Composants				Sous total	0,90 €	
Principe actif :						
Spécialité :						
	Prix unitaire TTC (TVA 2,1%)			0,900 €	1	unité(s) 0,90 €
Excipient stérile :						
	Prix unitaire TTC				1	unité(s)
Coûts article de conditionnement				Sous total	19,49 €	
Flacon compte gouttes stérile	1	unité	19,490 €	1	unité(s)	19,49 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (20%)				Sous total	4,08 €	
Sous-total Coûts des produits et consommables nécessaires à la production					24,47 €	
				Nombre de préparation moyenne par an	Coût moyen de la sous-traitance annuelle	
Prix HT d'une unité		116,99 €	la seringue	140	16 378,01 €	
Prix TTC d'une unité		119,44 €	la seringue	140	16 721,94 €	

Annexe n°10 : Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre de Ciclosporine 10 mg/mL ou 20 mg/mL

Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre de Ciclosporine 10 mg/mL ou 20 mg/mL						
1/ Forfait groupe						
Coûts moyen de personnel				Sous total	71,17 €	
Temps préparateur	60	mn				28,46 €
Temps pharmacien (contrôle, libération, préparation envoi)	30	mn				30,82 €
Temps agent d'entretien	10	mn				3,52 €
Temps Technicienne de lab : dosage de la solution	15	mn				8,37 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (30%)				Sous total	21,35 €	
Sous-total Forfait					92,52 €	
2/ Coûts des produits et consommables nécessaires à la production						
Coûts des Composants				Sous total	2,85 €	
Principe actif :						
Spécialité :						
	Prix unitaire TTC (TVA 2,1%)			2,850 €	1	unité(s) 2,85 €
Excipient stérile :						
	Prix unitaire TTC				1	unité(s)
Coûts article de conditionnement				Sous total	19,49 €	
Flacon compte gouttes stérile	1	unité	19,490 €	1	unité(s)	19,49 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (20%)				Sous total	4,47 €	
Sous-total Coûts des produits et consommables nécessaires à la production					26,81 €	
					Nombre de préparation moyenne par an	Coût moyen de la sous-traitance annuelle
Prix HT d'une unité		119,33 € la seringue		65		7 756,17 €
Prix TTC d'une unité		121,83 € la seringue		65		7 919,05 €

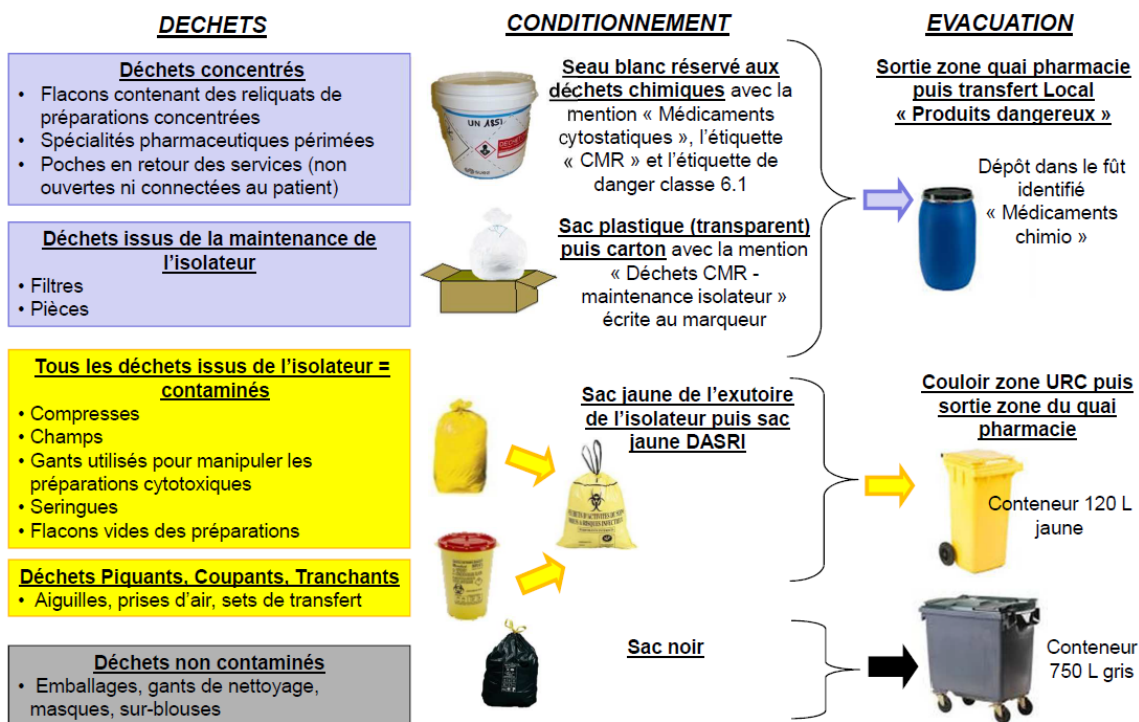
Annexe n°11 : Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre de Vancomycine 50 mg/mL

Coût de préparation stérile sous isolateur d'un collyre de Vancomycine 50 mg/mL						
1/ Forfait groupe						
Coûts moyen de personnel				Sous total	71,17 €	
Temps préparateur	60	mn				28,46 €
Temps pharmacien (contrôle, libération, préparation envoi)	30	mn				30,82 €
Temps agent d'entretien	10	mn				3,52 €
Temps Technicienne de lab. : dosage de la solution	15	mn				8,37 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (30%)				Sous total	21,35 €	
Sous-total Forfait					92,52 €	
2/ Coûts des produits et consommables nécessaires à la production						
Coûts des Composants				Sous total	1,22 €	
Principe actif :						
<i>Spécialité :</i>						
	Prix unitaire TTC (TVA 2,1%)			1,220 €	1	unité(s) 1,22 €
<i>Excipient stérile :</i>						
	Prix unitaire TTC				1	unité(s)
Coûts article de conditionnement				Sous total	19,49 €	
Flacon compte gouttes stérile	1	unité	19,490 €	1	unité(s)	19,49 €
Taux de gestion général, structure, amortissement matériel (20%)				Sous total	4,14 €	
Sous-total Coûts des produits et consommables nécessaires à la production					24,85 €	
				Nombre de préparation moyenne par an	Coût moyen de la soustraitance annuelle	
Prix HT d'une unité		117,37 €	la seringue	130	15 258,07 €	
Prix TTC d'une unité		119,83 €	la seringue	130	15 578,49 €	



GESTION DES DECHETS ISSUS DE LA PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES A L'URC

Se référer à la procédure « Gestion des déchets issus du médicament à la PUI » (réf. DEC/MED/01)




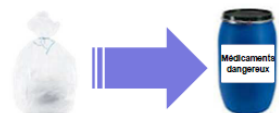










Service Environnement – 21/06/2016

Annexe n°13 : Gestion des déchets de médicaments et produits spécifiques en pharmacie



GESTION DES DÉCHETS DE MÉDICAMENTS ET PRODUITS SPÉCIFIQUES EN PHARMACIE

Se référer à la procédure « Gestion des déchets issus du médicament à la PUI » (réf. DEC/MED/01)

MÉDICAMENTS SOUS FORME D'AÉROSOLS PÉRIMÉS OU INUTILISABLES PETITS PRODUITS CHIMIQUES PRÉPARÉS EN PUI PÉRIMÉS OU INUTILISABLES Ex : eau oxygénée, eau oxygénée boratée, acide trichloracétique, solution iodo-iodurée Lugol®, produits à base de nitrate d'argent	SEAU BLANC GRAND VOLUME (≈ 10 litres) AVEC SAC TRANSPARENT À L'INTÉRIEUR 	CIRCUIT DÉCHETS CHIMIQUES MÉDICAMENTEUX 	INCINÉRATION 1200 °C
PRODUITS DE CONTRASTE PÉRIMÉS OU INUTILISABLES PRODUITS ANESTHÉSISQUES PÉRIMÉS OU INUTILISABLES	SEAU BLANC RÉSERVÉ AUX DÉCHETS CHIMIQUES avec la mention « Médicaments cytostatiques », l'étiquette « CMR » et l'étiquette de danger classe 6.1 	CIRCUIT DIMED CYTO Dépôt dans le fût identifié « Médicaments chimio » 	
PRODUITS ANTICANCÉREUX PÉRIMÉS OU INUTILISABLES	PETITES QUANTITÉS Sac jaune DASRI 	CIRCUIT DASRI Dépôt immédiat dans le conteneur jaune de l'URC 	
MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG (MDS) ET PRÉPARATIONS DE TOXINE BOTULIQUE	GRANDES QUANTITÉS Emballage combiné ou fût DASRI A demander auprès du service Collecte des déchets (DECT 37245) 	CIRCUIT DASRI A déposer à côté du conteneur jaune de l'URC 	
CARTOUCHES BICARBONATE DE DIALYSE PÉRIMÉES OU INUTILISABLES	SAC NOIR 	CIRCUIT DAOM 	INCINÉRATION 850 °C
CHAUX SODÉE DES RESPIRATEURS PÉRIMÉE OU INUTILISABLE	MISE EN DOUBLE SAC TRANSPARENT 	CIRCUIT DÉCHETS CHIMIQUES CORROSIFS Contacter le service Collecte des déchets (DECT 37245) pour la mise à disposition d'un emballage de sécurité selon le volume de déchets 	NEUTRALISATION PHYSICO-CHIMIQUE
STUPÉFIANTS PÉRIMÉS OU INUTILISABLES	Dénaturation chimique et/ou physique des stupéfiants avant leur élimination		
DÉCHETS DE RADIO-PHARMACEUTIQUES	Se référer au Plan de gestion des déchets et effluents radioactifs au CHM		
DÉCHETS DE MÉDICAMENTS ISSUS DES ESSAIS CLINIQUES	Se référer aux dispositions prévues dans les procédures relatives aux essais cliniques		

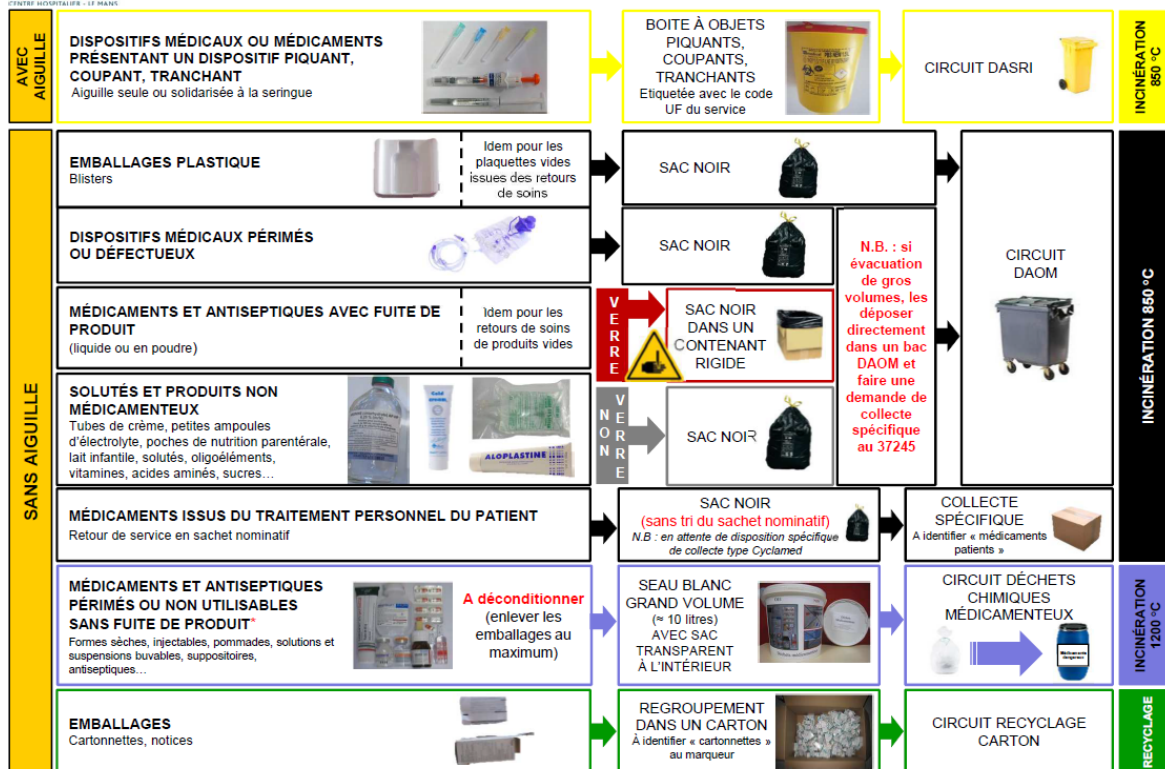
Service Environnement – 24/06/2016

Annexe n°14 : Gestion des déchets du médicament en pharmacie (hors médicaments spécifiques)



GESTION DES DÉCHETS ISSUS DU MÉDICAMENT EN PHARMACIE (HORS MÉDICAMENTS SPÉCIFIQUES)

Se référer à la procédure « Gestion des déchets issus du médicament à la PUI » (réf. DEC/MED/01)



* Pour suivre le circuit des déchets chimiques médicamenteux, les médicaments ou produits chimiques (liquide ou en poudre) doivent être hermétiquement fermés afin d'éviter les mélanges.

Annexe n°15 : Concentrations de résidus médicamenteux en ng/L au Sud de la France (95)

Concentration (ng/mL)	Eau du robinet	Eaux de surface	Eau marine	Eaux usées
Amitripliline	0,7	2,2	2,2	6,8
Aspirine	0,2	2,1	2,1	15,0
Caféine	1,5	2,5	2,3	28,6
Carbamazépine	0,8	1,4	2,2	22,3
Clenbutérol	0,6	0,3	1,2	4,0
Diazépam	0,4	1,4	1,9	13,8
Nordiazépam	0,4	1,4	1,9	13,8
Diclofénac	0,9	0,7	2,6	9,0
Doxépine	0,7	2,1	2,4	16,6
Gemfibrozil	0,1	0,3	1,2	3,2
Ibuprofène	0,1	0,1	1,7	4,8
Imipramine	0,7	1,2	1,6	12,7
Kétoprofène	0,3	0,7	1,8	11,6
Naproxène	0,1	1,0	2,1	6,2

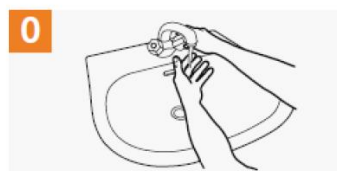
Annexe n°16 : Fréquence de détection et de quantification des différentes molécules dans les eaux destinées à la consommation humaine et dans les eaux brutes (96)

Molécules	Eaux brutes			Eaux traitées		
	Pourcentage de résultats quantifiables	Pourcentage de détection	Teneur maximale (ng/L)	Pourcentage de résultats quantifiables	Pourcentage de détection	Teneur maximale (ng/L)
Caféine	28,9%	49,6%	856	10,9%	28,1%	115
Oxazépam	18,7%	27,1%	161	4,0%	7,2%	91
Paracétamol	13,5%	23,6%	443	1,1%	4,1%	71
Carbamazépine	12,6%	29,8%	48	4,0%	9,0%	33
Epoxy-carbamazépine	11,3%	20,8%	8	7,6%	14,8%	6
Losartan	4,3%	10,0%	11	0,0%	0,7%	Traces
Gadolinium anthropique	2,8%	2,8%	19	1,4%	1,4%	12
Hydrochlorothiazide	2,6%	8,1%	48	0,0%	0,7%	Traces
Kétoprofène	1,8%	3,9%	258	0,4%	0,4%	36
Acide salicylique	1,6%	2,1%	57	1,0%	1,0%	102
Trimétazidine	1,5%	7,4%	31	0,0%	0,0%	
Hydroxyibuprofène	1,3%	5,0%	83	2,3%	5,8%	85
Diclofénac	1,1%	2,6%	16	0,0%	0,0%	
Ibuprofène	1,1%	2,5%	19	0,0%	1,4%	Traces
Naftidrofuryl	1,1%	1,8%	2	1,8%	5,5%	3
Sulfadimérazine	0,7%	1,4%	54	0,0%	0,0%	
Amlodipine besylate	0,0%	0,4%	Traces	0,0%	0,0%	
Amoxicilline	0,0%	0,9%	Traces	0,0%	0,0%	
Aténolol	0,0%	4,8%	Traces	0,0%	0,0%	
Danofloxacine	0,0%	3,8%	Traces	0,8%	3,5%	57
Doxycycline	0,0%	0,5%	Traces	0,0%	0,0%	
Erythromycine	0,0%	1,7%	Traces	0,0%	0,0%	
Florfénicol	0,0%	0,8%	Traces	0,0%	0,4%	Traces
Fluvoxamine	0,0%	0,4%	Traces	0,0%	0,0%	
Lincomycine	0,0%	1,4%	Traces	0,0%	0,0%	
Ofloxacine	0,0%	2,0%	Traces	0,8%	1,5%	35
Parconazole	0,0%	0,4%	Traces	0,0%	0,0%	
Ramipril	0,0%	0,7%	Traces	0,0%	0,0%	

Ramiprilate	0,0%	0,7%	Traces	0,0%	0,4%	Traces
Tylosine	0,0%	0,4%	Traces	0,4%	2,2%	20
17β-Estradiol	0,0%	0,0%		0,5%	0,5%	77
Altrénogest	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Ampicilline	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Clorsulon	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Cyclophosphamide	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Dicyclanil	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Estrone	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Furosémide	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Ifosfamide	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Lévamisole	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Lévonorgestrel	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Métrifonate	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Pravastatine	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Progestérone	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	
Ranitidine	0,0%	0,0%		0,0%	0,0%	

Technique pour le lavage des mains En 7 temps (identique friction/PHA)

🕒 Durée de la procédure : 40-60 secondes



0 Mouiller les mains abondamment ;



1 Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner ;



2 Paume contre paume par mouvement de rotation ;



3 Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume de la main droite, et vice versa ;



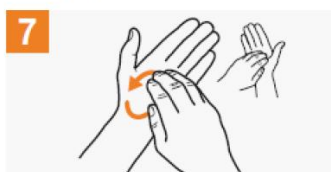
4 Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière ;



5 Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;



6 Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;



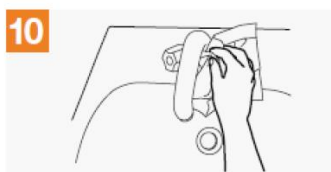
7 La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice versa ;



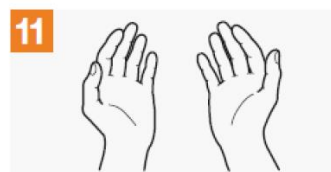
8 Rincer les mains à l'eau ;



9 Sécher soigneusement les mains à l'aide d'un essuie-mains à usage unique ;



10 Fermer le robinet à l'aide du même essuie-mains ;



11 Vos mains sont propres.



Eviter de toucher une surface souillée (poignée de porte, robinet, poubelle...)

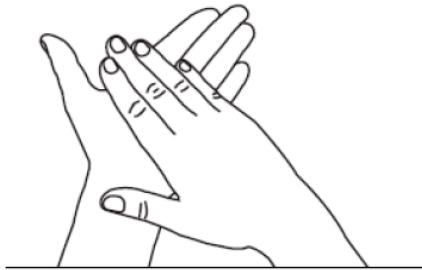
➔ **RISQUE DE RECONTAMINATION**

La friction en 7 temps :

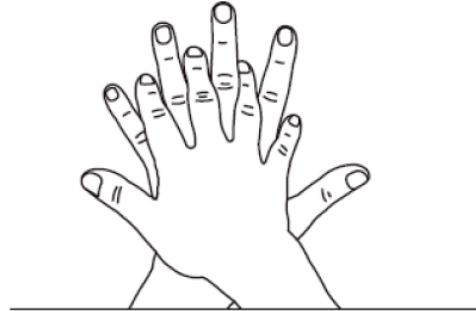
Prendre un volume* permettant de

- Couvrir de PHA complètement les mains et les poignets,
- Frictionner pendant 30 secondes jusqu'à séchage complet

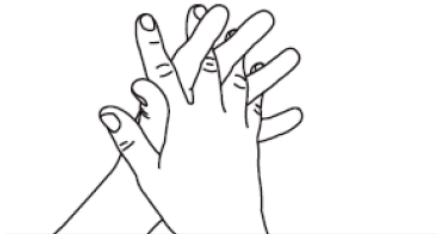
* Volume variable selon la taille des mains, la nature de peau et le type de produit (ex : Pompes Aniosgel® 85 NPC ou Aniosrub® 85 NPC : 1 coup de pompe, flacon poche 3ml)



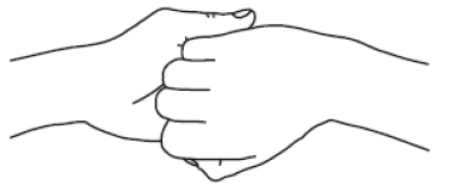
1 Paume sur paume
Désinfection des paumes



2 Paume sur dos
Désinfection des doigts
et des espaces interdigitaux



3 Doigts entrelacés
Désinfection des espaces
interdigitaux et des doigts



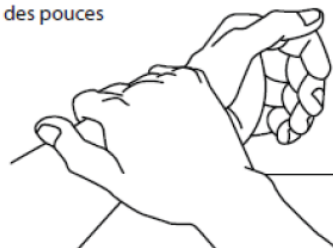
4 Paume/doigts
Désinfection des doigts



5 Pouces
Désinfection des pouces



6 Ongles
Désinfection des ongles



7 Poignets

Annexe n°19 : Fiche de validation à la préparation des chimiothérapies sur paillasse

Validation de la formation à la préparation des chimiothérapies <u>sur paillasse</u>

Date :

Manipulateur :

Evaluateur :

I - Lecture de la fiche de fabrication - Préparation du plateau

	Validé	Non validé	Commentaire
Compréhension de la fiche de fabrication			
Choix des produits et du matériel correct			
Vérification des numéros de lots (changement si nécessaire)			
Préparation du matériel			

II –Préparation du plan de travail

Organisation du plan de travail (Champ stérile, disposition du matériel)			
Mise de gants			

III – Manipulation

Pose et purge d'une tubulure (+clampage)			
Décapuchonnage d'une aiguille			
Utilisation d'une prise d'air			
Utilisation d'un spike			
Prélèvement dans un flacon avec une seringue et une compresse			
Absence de fuite ou d'aérosol lors du retrait de l'aiguille			
Ajustement du volume avec une compresse			
Demande de vérification du volume par le PPH assistant			
Injection dans la poche avec une seringue et une compresse			
Rinçage de la seringue			
Retrait de l'aiguille et recapuchonnage			
Essuyage du site d'injection avec une compresse			
Homogénéisation de la poche par retournement			
Etiquetage			
Essuyage des flacons contenant un reliquat			
Gestion du reliquat (étiquetage, stockage)			
Nettoyage du plan de travail			
Préparation d'un infuseur			
Utilisation du système clos			

Annexe n°20 : Fiche de validation à la préparation des chimiothérapies sous isolateur

Validation de la formation à la préparation des chimiothérapies sous isolateur

I - Lecture de la fiche de fabrication - Préparation du panier

	Validé	Non validé	Commentaire
Compréhension de la fiche de fabrication			
Choix des produits et du matériel correct			
Vérification des numéros de lots (changement si nécessaire)			
Préparation des paniers (disposition)			
Lancement de la stérilisation			

II – Préparation du plan de travail

Organisation du plan de travail (Champ stérile, disposition du matériel)			
Mise de gants			

III – Manipulation

Pose et purge d'une tubulure (+clampage)			
Décapuchonnage d'une aiguille			
Utilisation d'une prise d'air			
Utilisation d'un spike			
Prélèvement dans un flacon avec une seringue et une compresse			
Absence de fuite ou d'aérosol lors du retrait de l'aiguille			
Ajustement du volume avec une compresse			
Demande de vérification du volume par le PPH assistant			
Injection dans la poche avec une seringue et une compresse			
Rinçage de la seringue si volume injecté < 10ml			
Retrait de l'aiguille et recapuchonnage			
Essuyage du site d'injection avec une compresse			
Homogénéisation de la poche par retournement			
Étiquetage			
Gestion du reliquat (Essuyage des flacons, étiquetage et stockage)			
Nettoyage du plan de travail			
Préparation d'un infuseur			
Utilisation du système clos			

Commentaire :

F/CHIMIO/FORMATION/Préparateurs

Nom - Prénoms : Leclerc – Brad, Florian

Titre de la thèse : Étude de faisabilité de mise en place d'une Centralized IntraVenous Additive Service (CIVAS) au Centre Hospitalier du Mans

Résumé de la thèse :

Les enjeux multiples de la réalisation des préparations injectables à la PUI à l'aide d'une CIVAS, en s'appuyant sur des études de stabilité physico-chimique robustes, s'incluent dans une démarche qualité en plein développement sur la préparation des médicaments au sein des structures de santé.

Cette étude de faisabilité de mise en place d'une CIVAS au CHM s'est avérée concluante, avec la potentielle centralisation de sept molécules dont deux préparées à plus de 90% avec un panel de DS avec un intervalle de dose de seulement 5%, un process répondant aux BPP de 2007 et de 2022, un retour apprécié des soignants, un financement conséquent grâce aux économies qu'elle engendre, des impacts écologique et sanitaire positifs... Il est à espérer que la CIVAS puisse répondre grâce à un process sécurisé aux objectifs économiques, logistiques et de sécurité clinique qui entourent le développement de ce projet.

MOTS CLÉS : ETUDE DE FAISABILITÉ, PRÉPARATION INJECTABLE, CENTRALISATION, SECURITÉ, STABILITÉ PHYSICO-CHIMIQUE

JURY

PRESIDENT : M. Alain Faivre-Chauvet, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU de Nantes.

ASSESEURS :

- M^{me} Lobna JEMOUR, Pharmacien – Praticien Hospitalier au CH du Mans.
 - M. Frédéric LAGARCE, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier au CHU d'Angers
 - M. Gautier DOZIAS, Pharmacien – Assistant Hospitalier au CHRU de Brest.
-