



معهد صالح أزييز
INSTITUT SALAH AZAIZ

Unité centralisée de préparation des cytotoxiques de l'Institut Salah Azaiz (UPCC): Présentation, fonctionnement

Asma Thabti

Adel Hamdi

Pharmaciens AHU à l'institut Salah Azaiz

Plan

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration

Plan

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration

INTRODUCTION



- une marge thérapeutique étroite avec une toxicité élevée.
- Les protocoles de chimiothérapie sont souvent compliqués
- Circuit de médicaments cytotoxiques complexe avec multitude d'intervenants

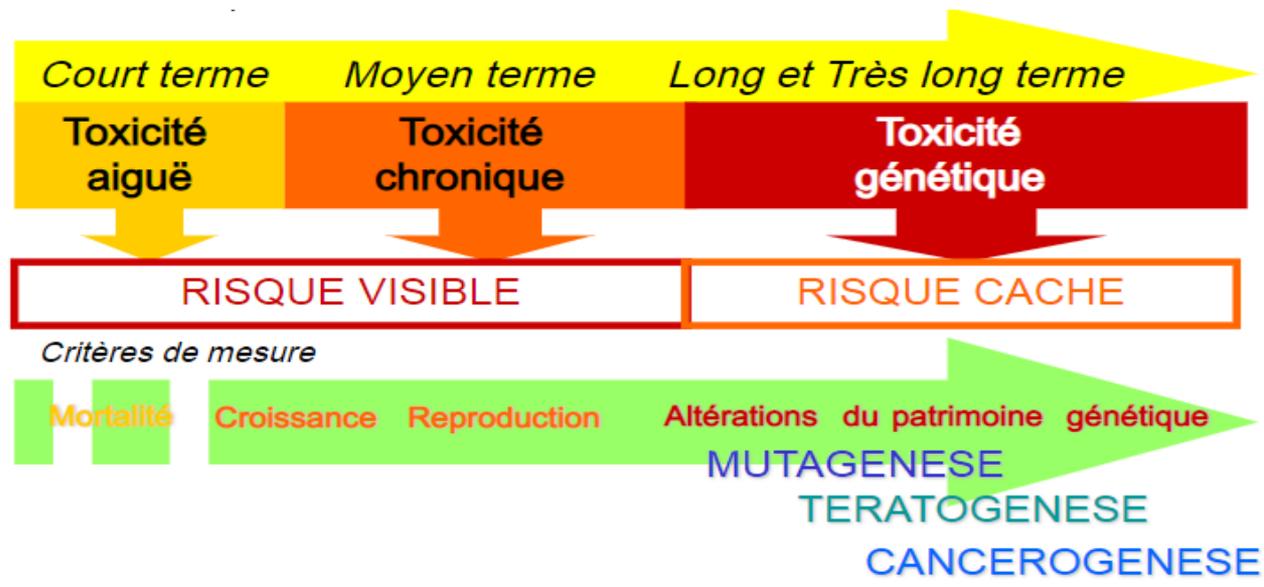
INTRODUCTION

- Ces substances présentent, au cours de leur manipulation, des risques potentiels :
 - ✓ de **toxicité aiguë** avec des réactions locales (rougeur, irritation,...) et générales (prurit, altérations hépatiques,...)
 - ✓ de **toxicité retardée** avec des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes.
 - ✓ Ces risques résultent d'un contact direct (peau, muqueuse, cornée,...) avec l'anticancéreux ou de son inhalation sous forme d'aérosol

INTRODUCTION



- Les traitements anticancéreux utilisés peuvent être nocifs pour le **personnel soignant** qui les manipule

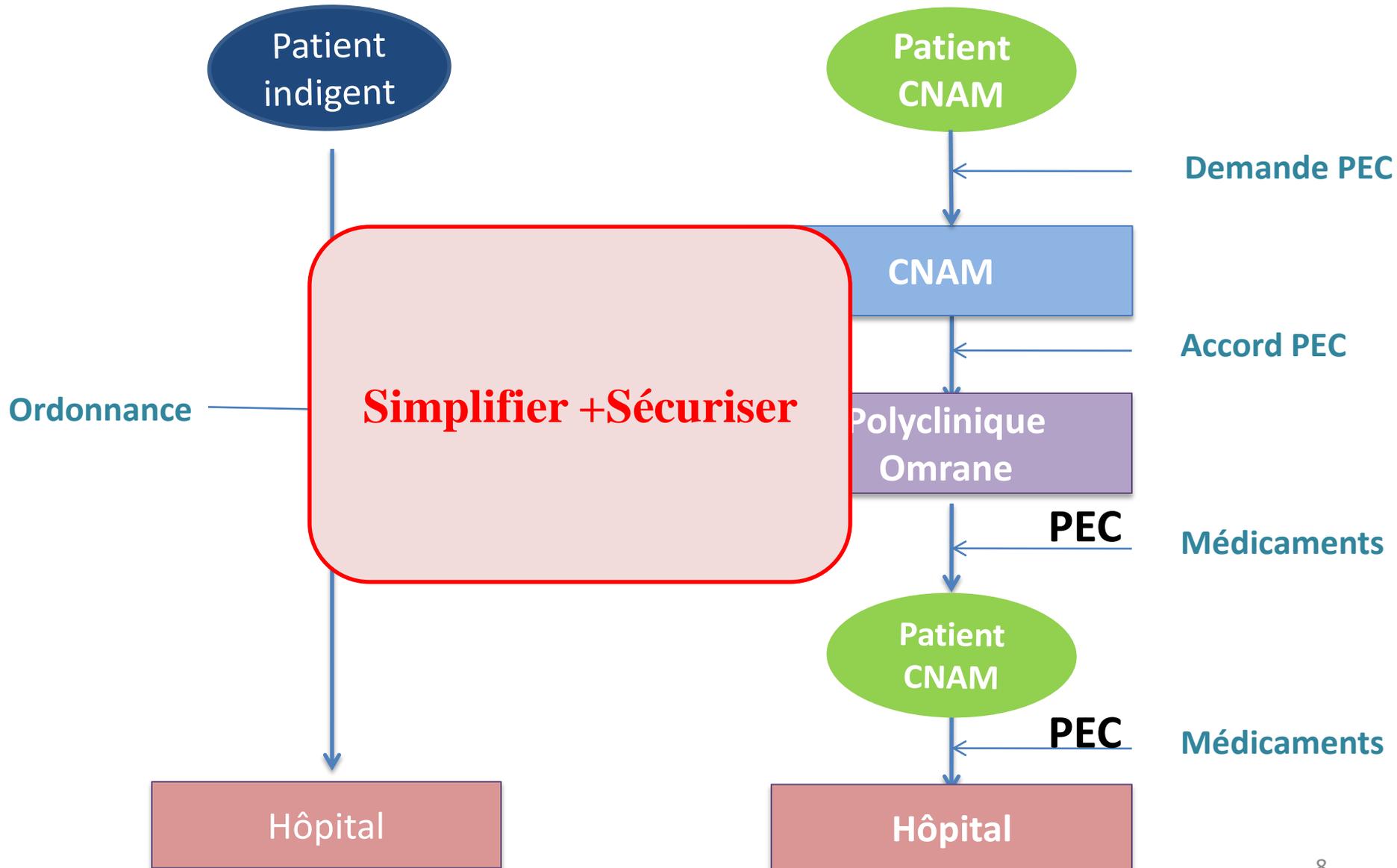


INTRODUCTION

- les **patients** souffrant du cancer:
 - population fragile avec une faible tolérance
 - Circuit complexe: CNAM+++



Circuit des médicaments



INTRODUCTION

■ Contexte économique:

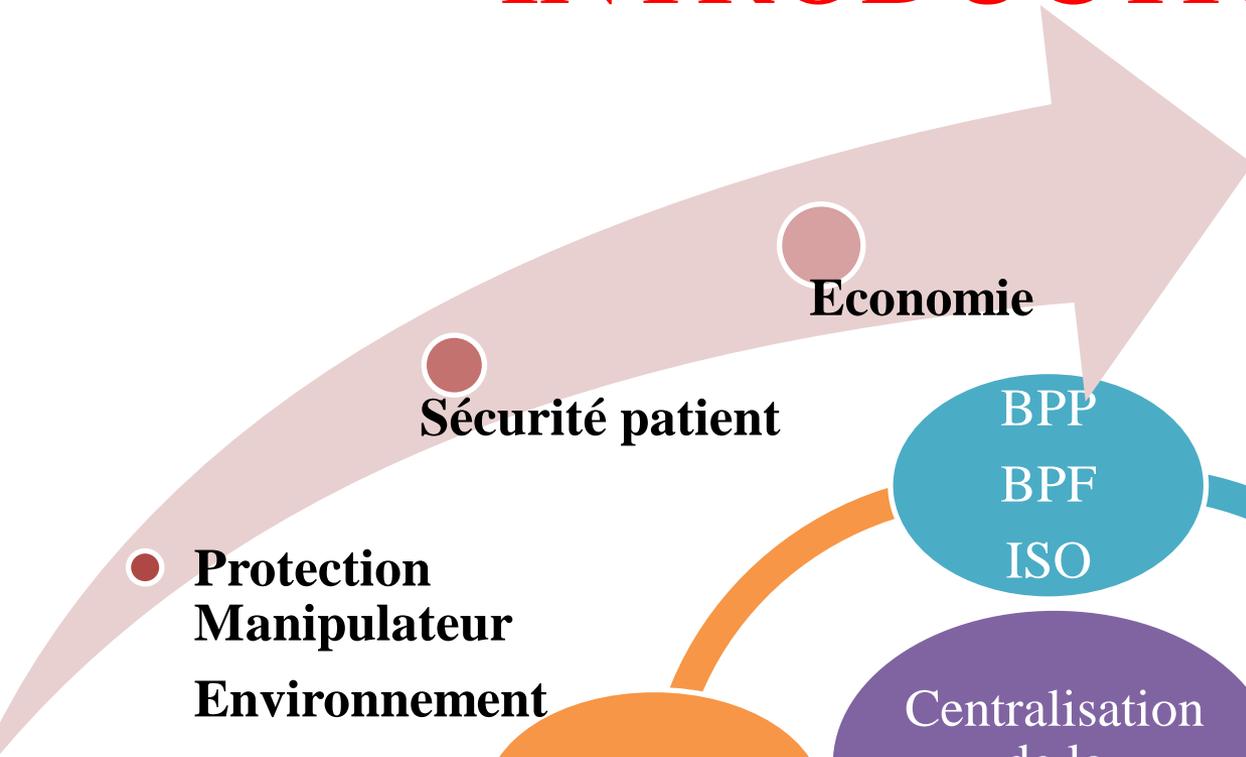


- ✓ Cout des médicaments cytotoxiques, Thérapie ciblée+++
- ✓ Risque de perte (non respect des conditions de stockage, reliquat...)
- ✓ Péremption en cas de non usage



Sécuriser le circuit
Protéger le soignant ainsi que l'environnement
Uniformiser les pratiques

INTRODUCTION



Unité centralisée de préparation des cytotoxiques UPCC

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration

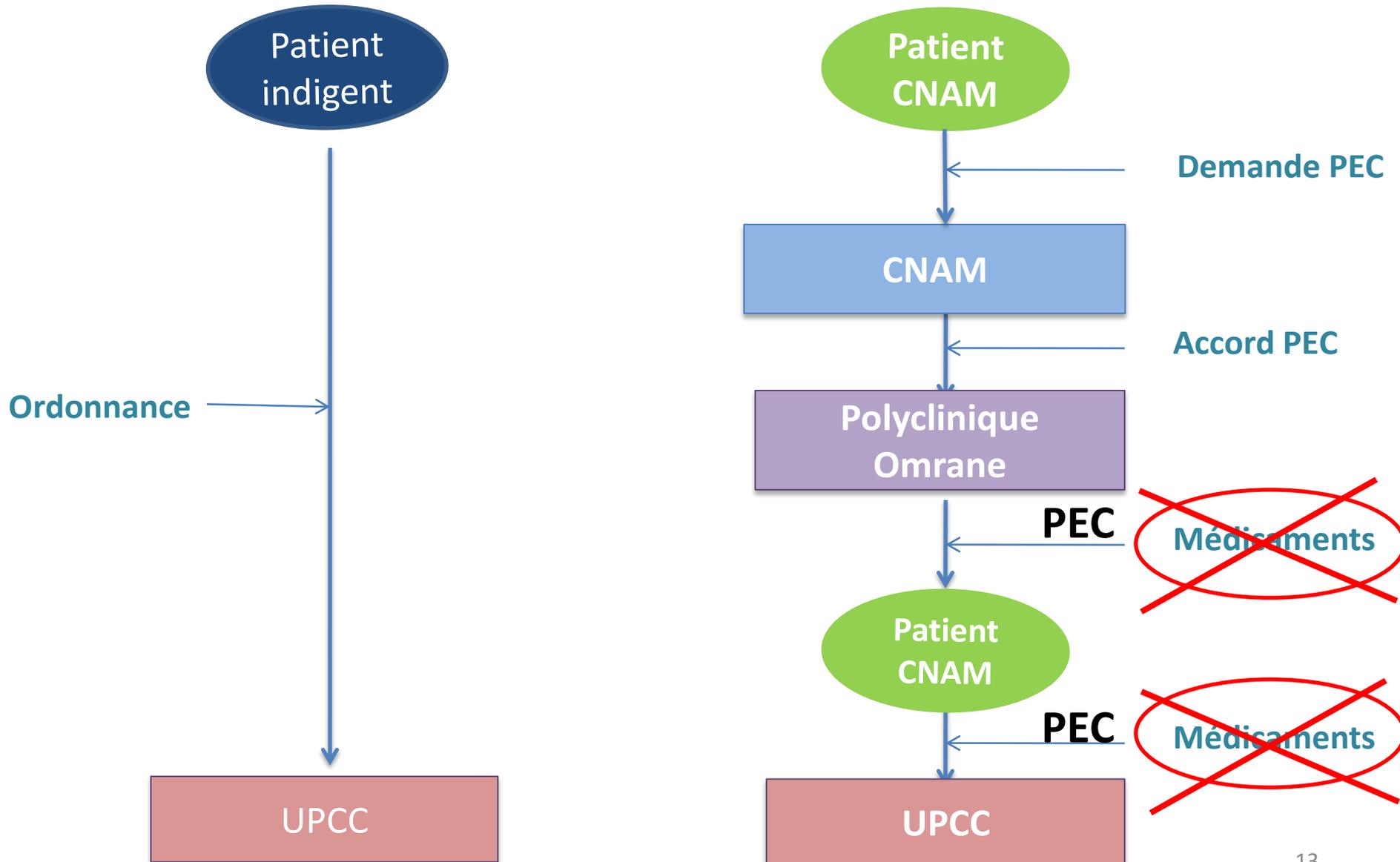


معهد صالح أزييز
INSTITUT SALAH AZAIZ

Présentation de l'UPCC

- 1ère unité centralisée de préparation des cytotoxiques en Tunisie
- Création en 2010
- Préparation des cures de chimiothérapies destinées aux **patients indigents** entre 2010 et 2017
- La centralisation de l'ensemble des préparations depuis Mars 2017

Circuit des médicaments





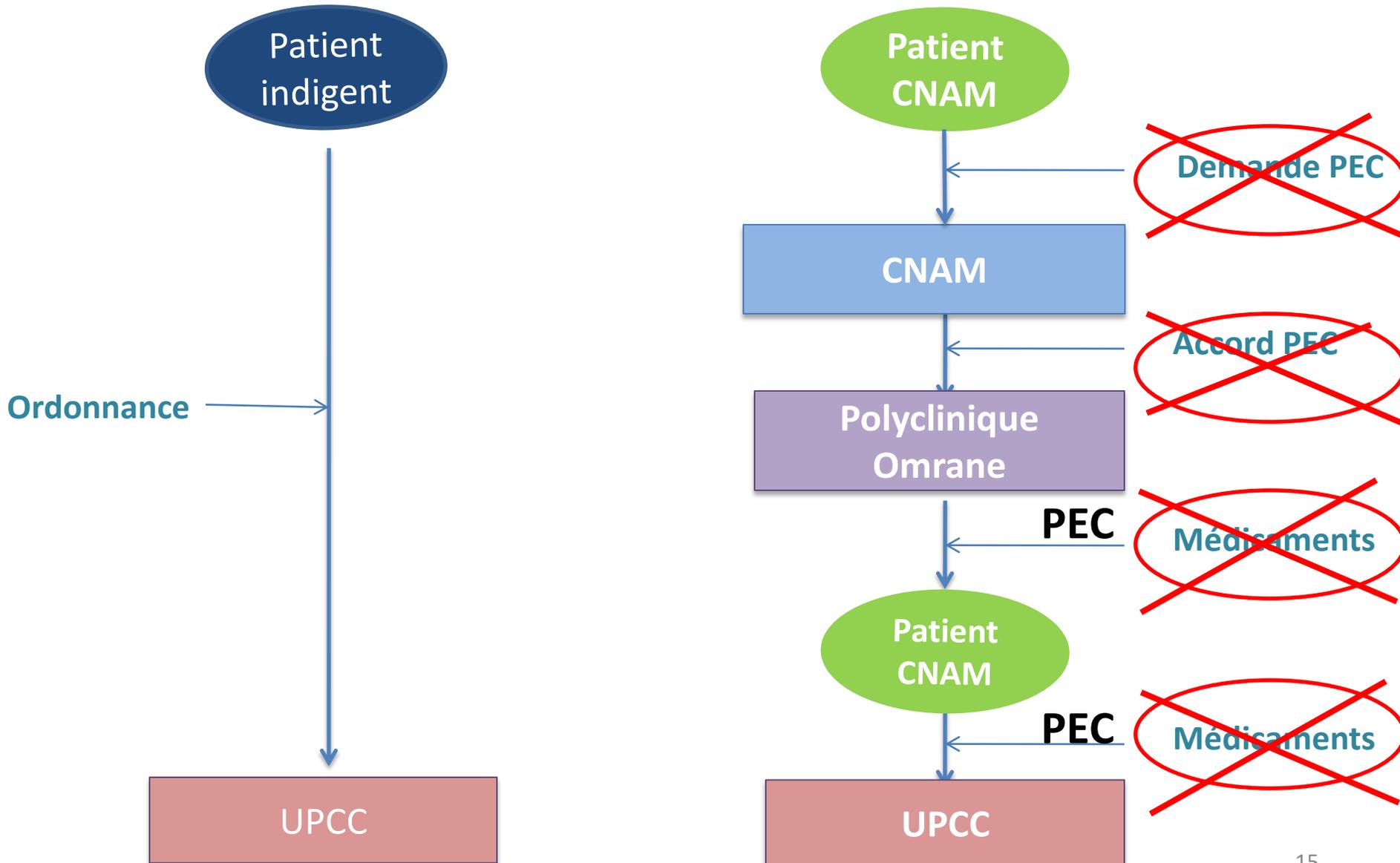
معهد صالح أزيز
INSTITUT SALAH AZAIZ

Présentation de l'UPCC

- 1ère unité centralisée de préparation des cytotoxiques en Tunisie
- Création en 2010
- Préparation des cures de chimiothérapies destinées aux **patients indigents** entre 2010 et 2017
- La centralisation de l'ensemble des préparations depuis Mars 2017
- Depuis Aout 2019: Facturation des cures de chimio au profit des patients CNAM



Circuit des médicaments



Présentation de l'UPCC

- **Activité :**

- Chiffres clés:

- ≈ 30 000 préparations / an

- ≈ 100 à 150 préparations / jour

- ≈ 70 à 80 patients / jour

- ≈ 3 000 patients / an

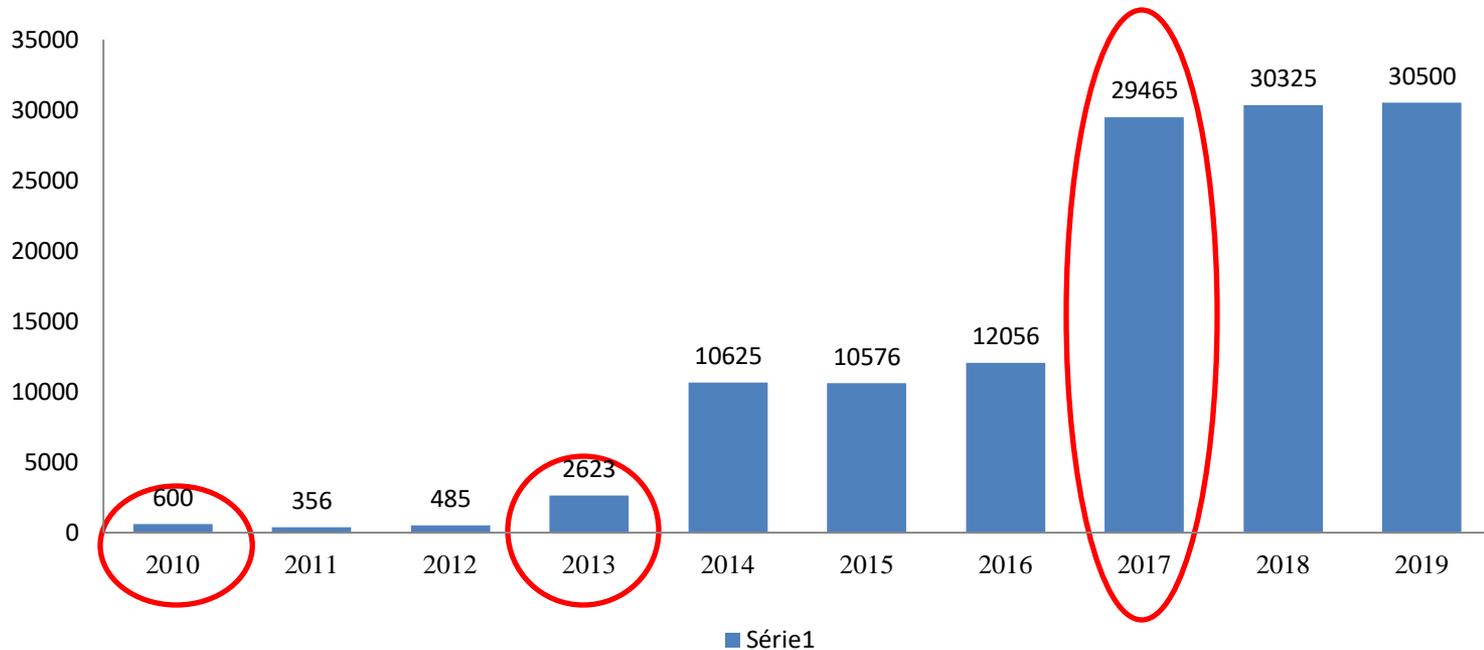
- ≈ 150 000 flacons utilisés / an

- Budget (hors CNAM)

- Médicaments ≈ 700 à 800 000 dt / an

- Dispositifs médicaux ≈ 100 à 150 000 dt / an

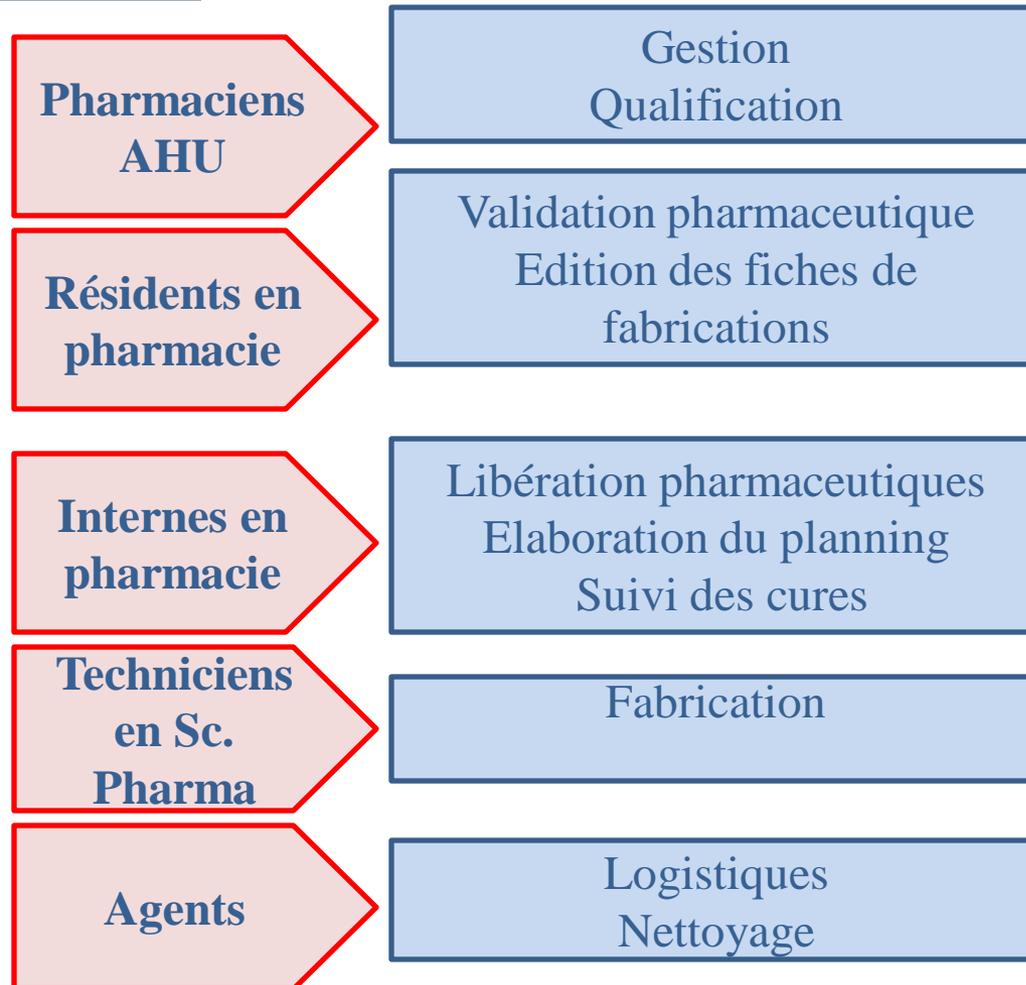
Evolution de l'activité de l'UPCC



- Depuis 2010, centralisation de **toutes les préparations** de l'ISA:
- Février 2010: Mise en service (patients indigents du service pédiatrie)
 - Elargissement de l'activité (Service médecine adulte, HDJ) patients ayant une couverture sociale
 - Préparation des traitements anticancéreux pour les patients indigents (30%)

Présentation de l'UPCC

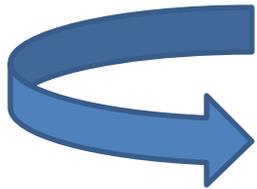
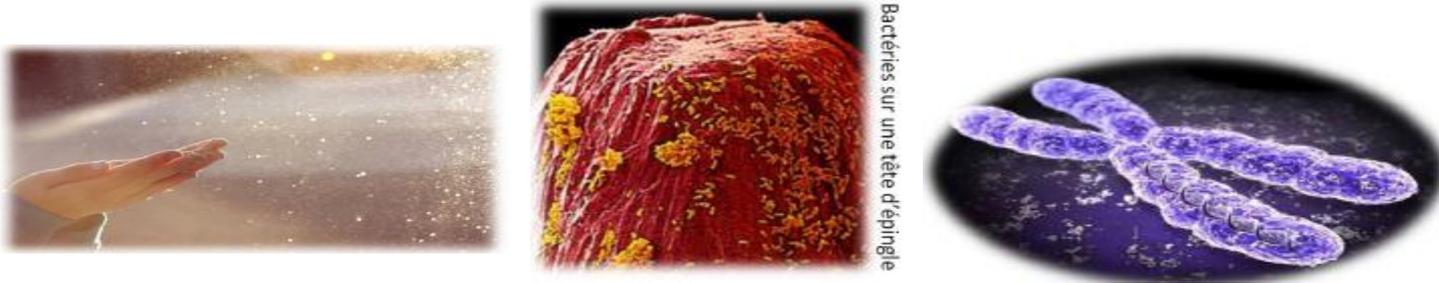
- Organigramme



Présentation de l'UPCC (IV)

Bonnes Pratiques de Préparation et Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments stériles

- Préparations magistrales de cytotoxiques:
 - Répondent aux exigences des médicaments stériles
 - Procédés de fabrication à haut risque de contamination



Fabrication aseptique: « Un traitement aseptique doit préserver la stérilité des composants et des produits préalablement stérilisés au moment de l'assemblage »

ISO 13408-1:2008

Bonnes Pratiques de Préparation et Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments stériles

• Protection du patient :

- ✓ Le bon médicament, au bon moment, à la bonne dose, pour le bon patient
- ✓ Une préparation stérile et apyrogène

• Protection du manipulateur :

- Contaminations possibles par voie cutanée, respiratoire ou digestive.
- ✓ Equipements de protection individuelle
- ✓ Formation et validation des connaissances et compétences

• Protection de l'environnement

- ✓ Locaux et matériels adaptés
- ✓ Procédures validées

Locaux et matériels adaptés

- ✓ Zone à atmosphère contrôlée: ZAC
- ✓ Procédures validées
- ✓ Equipements de protection individuelle
- ✓ Formation et validation des connaissances et compétences

Zone à atmosphère contrôlée ZAC

- Salles blanches ou salles propres
- Les ZAC sont classées entre autre en fonction de la qualité microbiologique et particulaire de l'air.



ISO 14644-1
Cleanroom Classifications

Find out the maximum level of particulate needed to achieve your cleanroom classification.

[Learn More](#)



Zone à atmosphère contrôlée ZAC

- La conception d'une telle zone fait appel à des données techniques élaborées et des spécificités précises à respecter notamment en termes:

- ✓ **Architecture pour la séparation des zones**

- 4.33. Les faux-plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.
- 4.34. Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins, d'orifices non scellés et de surfaces difficiles à nettoyer.
- 4.35. L'accès aux zones d'atmosphère contrôlée/confinées doit s'effectuer par un sas muni de portes à ouverture alternée ou par des contrôles procédurés et appropriés pour garantir que les portes ne s'ouvrent pas simultanément. Au repos, la dernière partie du sas doit être de la même classe que la zone à laquelle il mène.

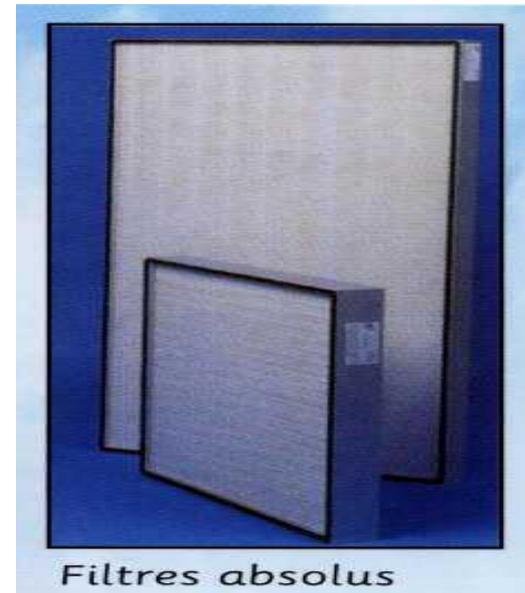
Zone à atmosphère contrôlée ZAC

✓ Centrale de traitement de l'air:

- 4.30. Les centrales de traitement d'air doivent être conçues, construites et entretenues afin de réduire au maximum le risque de contamination croisée entre les différentes zones de fabrication et peuvent nécessiter d'être dédiées à une zone. Selon les risques spécifiques liés au produit, il convient d'envisager l'utilisation de systèmes en « tout air neuf ».

Activer Windows

✓ Traitement de l'air par la filtration



Filtres absolus

Zone à atmosphère contrôlée ZAC

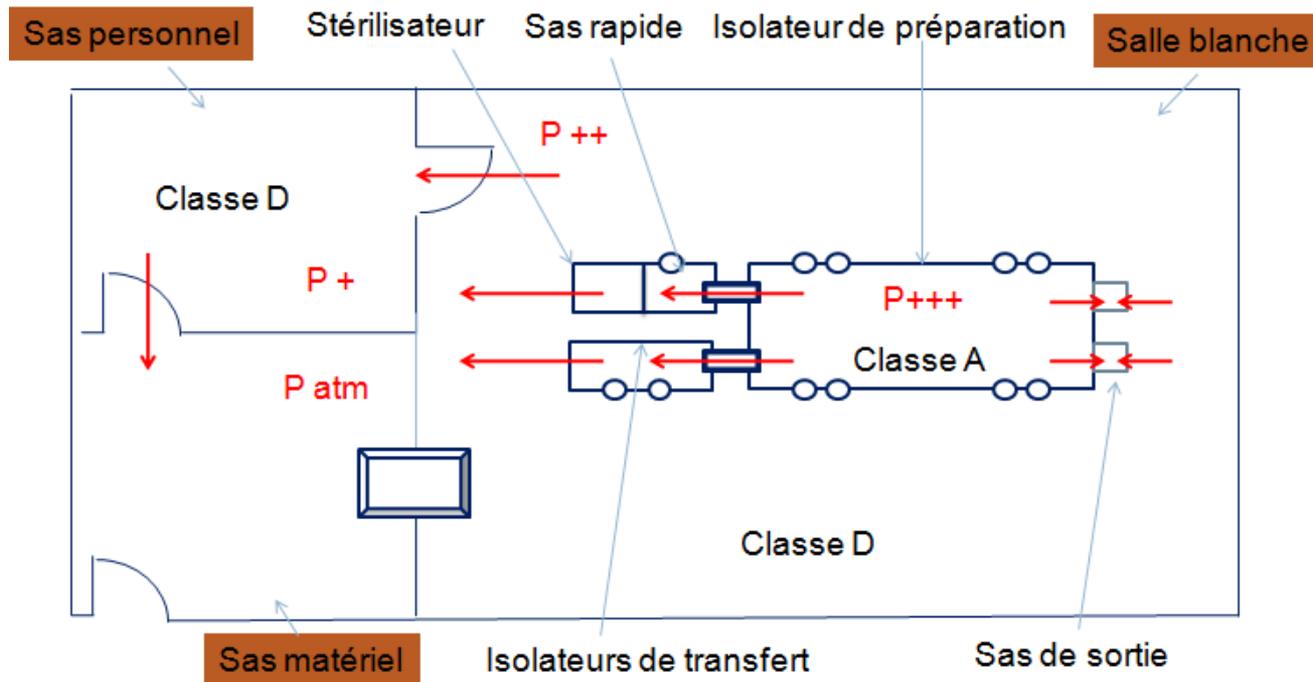
✓ Matériaux de construction et équipements

- pas de relargage de particules
- la fixation des micro-organismes
- Aptitude au nettoyage et à la désinfection
- Compatibilité chimique avec les activités concernées
- Durabilité

4.31. Dans les zones d'atmosphère contrôlée, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produit de nettoyage et, le cas échéant de désinfectants.

Zone à atmosphère contrôlée ZAC

- ✓ Différentiels de pression des locaux sont à concevoir :
- Garantir la stérilité du produit fini
- Confinement des contaminants chimiques toxiques



Zone à atmosphère contrôlée ZAC

BPF

Caractéristiques particulières des différentes classes ZAC

Classe	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle donnée ci-dessous					
	0,5 µm	2 µm	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
ISO 1	10	2	/	/	/	/

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

Zone à atmosphère contrôlée ZAC

Surveillance microbiologique des ZAC en activité

	Limites de contamination microbiologique			
CLASSE	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90mm) ufc/4 heures ou moins	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	-

Zone à atmosphère contrôlée ZAC

Qualification d'une ZAC

- Qualification de conception (QC):
avant le début des travaux
- Qualification de l'installation (QI):
 - Qualification fonctionnelle ou « au repos » (QF)
 - Qualification des performances ou « en activité » (QP)

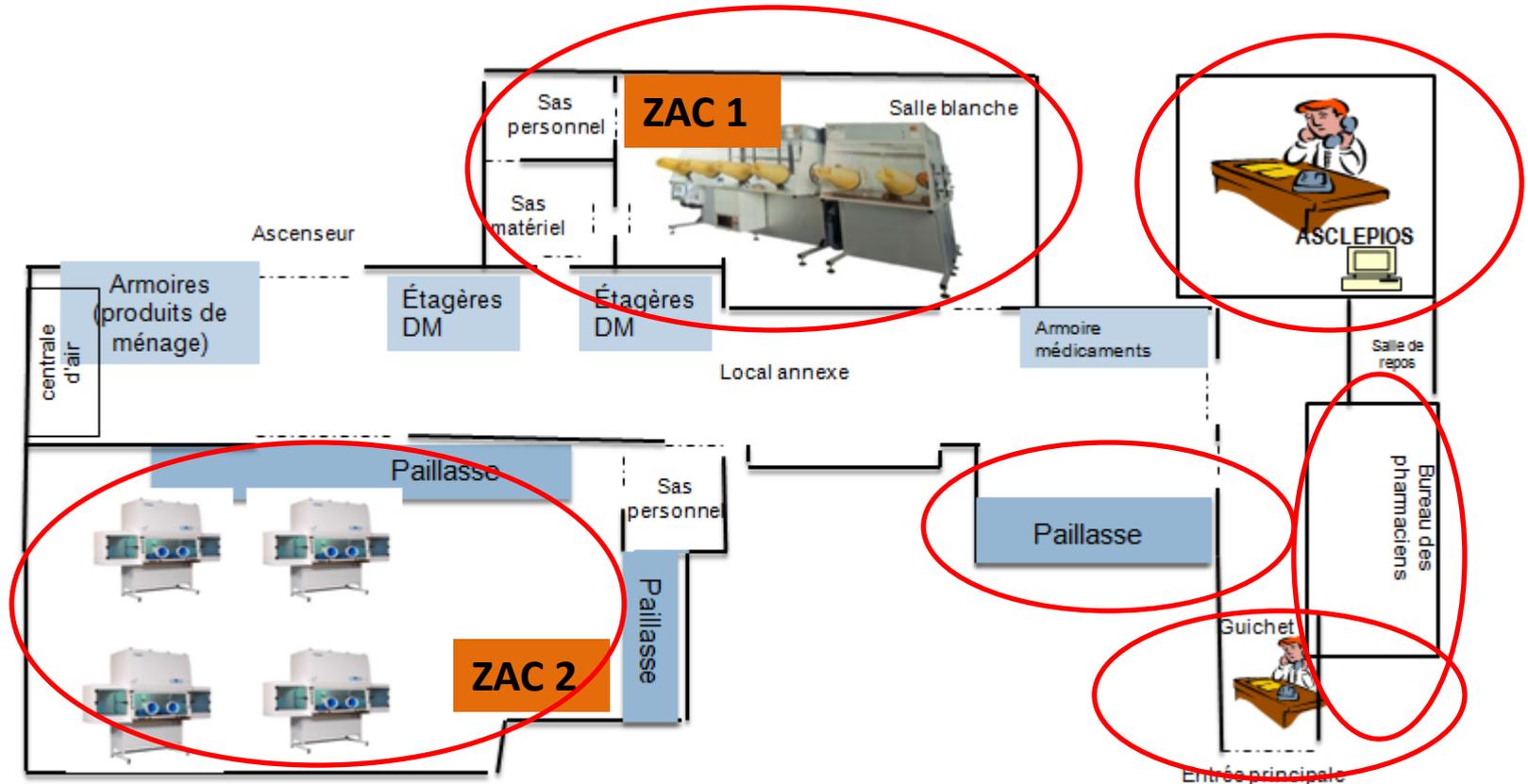
Zone à atmosphère contrôlée ZAC

- La norme ISO 14644-12 définit comme seul essai obligatoire pour la classification de la ZAC le comptage particulaire.
- un examen des débits d'air et des vitesses de l'air
- un examen des pressions différentielles
- un examen des fuites de confinement
- un essai de fuite sur le montage des filtres

Plan

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration

Plan de l'UPCC



■ Localisation:

- Proximité des services cliniques (médecine adultes et pédiatriques)
- Proximité de l'hôpital du jour

Présentation de l'UPCC

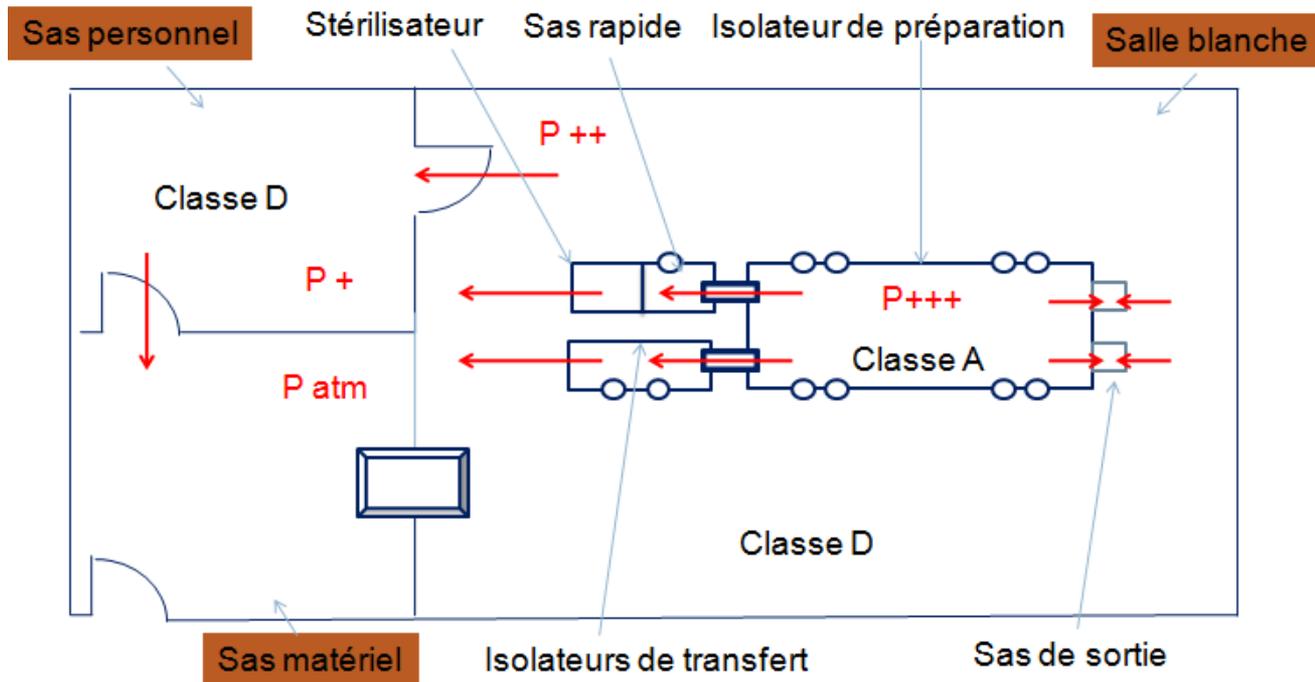
- **Locaux et équipements:**

- 2 salles blanches:

- ◆ Salle 1: Isolateur en surpression dans une ZAC classe D
- ◆ Salle 2: 4 postes de sécurité cytotoxique dans une ZAC classe C

Présentation de l'UPCC

ZAC 1



Présentation de l'UPCC

ZAC 1

■ L'Isolateur :

- Enceinte close
- Stérile
- En surpression
- Air filtré en circulation
- Isolement du milieu environnant pour diminuer la contamination



Barrière physique , étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement

Isolateur de préparation
(préparation aseptique)

SAS de stérilisation rapide
(stérilisation d'urgence de petite charge et temps relativement court)

Stérilisateur



Isolateur de transfert

(stérilisation de grande charge et temps relativement long)



Présentation de l'UPCC

ZAC 2

◎ 4 PSC de type III :

Les postes de sécurité cytotoxique de type III: des postes de sécurité entièrement fermés souvent qualifiés à tort de boîtes à gants. Les hottes de type III fournissent une protection totale à l'opérateur.



Barrière physique , étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement



Présentation de l'UPCC

Cout ZAC 2

- Création: Septembre 2016
- Coût total: **540 MDT**
 - 4 PSC type III: 210 M DT
 - Aménagement: 330 MDT



Plan

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration

Présentation de l'UPCC

SYSTÈME ASSURANCE QUALITE

Documents de références

- Dossier du CNHIM
- VIDAL
- Internet

Documents internes de références

- Manuel Qualité
- Procédures
- Instructions
- Fiches d'enregistrements
- Fiches produits

Présentation de l'UPCC

SYSTÈME ASSURANCE QUALITE

-Fiche de suivi des températures des

- Fiche de contrôle ZAC :

Organigramme

température
sion

✓ contrôle microb

✓ Reliquat

- Fiche de contrôle SAS

-Fiche d'inventaire

Qui

Fait quoi

Quand

Comment

Présentation de l'UPCC

Formation du personnel

- Formation théorique
- Formation pratique
- Evaluation

Présentation de l'UPCC

Analyse des non conformités

- Toute préparation jugée non-conforme est enregistrée sur un fichier Excel de non-conformité

- On note:
 - la date
 - le numéro d'ordonnancier
 - le service
 - le motif ou la cause de non-conformité
 - le produit concerné
 - la dose
 - le coût de la perte.

Unité centralisée de préparation des cytotoxiques UPCC

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC

Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmaceu
tique et
édition
fiche de

Préparation

Contrôle

Libération

- Personnel: technicien en sc.pharmaceutiques ou agent technique
- Logiciel: Access
- Tache:
 - ✓ Inscription des nouveaux patients: DMI, type de prise en charge type de protocole, nombre de cure, N° de téléphone
 - ✓ Gestion des anciens patients

Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet
UPCC

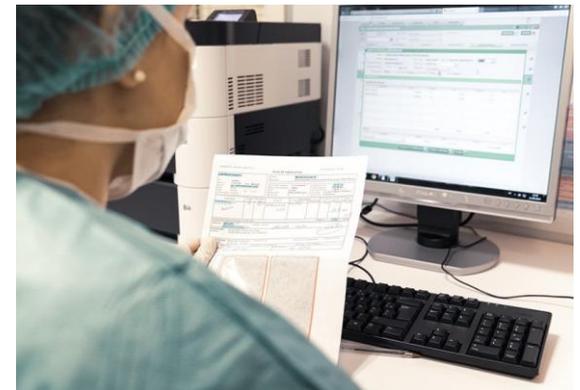
Validation
phar et
édition fiche
de fabrication

Préparation

Contrôle

Libération

- Personnel: Pharmacien AHU ou résident en pharmacie
- Logiciel: Asclepios
- Documents: CHNIM, stabilis, fiche produit..
- Tache:
 - ✓ Valider la cure de chimiothérapie
 - 1- Analyse réglementaire



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

Validation phar
et édition fiche
de fabrication

Double
contrôle

Préparati
on

Libération

■ Tache:

2- Analyse pharmaceutique :

- SC
- Adéquation protocole/pathologie
- Détail du protocole
- Calcul des doses
- Vérification des doses max /administration
- Doses cumulées



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

Validation phar
et édition fiche
de fabrication

Double
contrôle

Préparati
on

Libération

■ Tache:

2-Edition de la fiche de fabrication:

- ✓ Choisir le solvant de reconstitution et le volume
- ✓ Choisir le véhicule de dilution ainsi que le volume
- ✓ Vérifier la concentration de stabilité
- ✓ Choisir le conditionnement adapté

Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

Validation phar
et édition fiche
de fabrication

Double
contrôle

Préparati
on

Libération

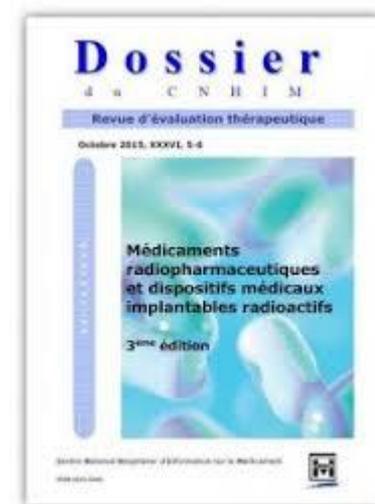
STABILIS
Dernière mise à jour : 14/10/2019

Rechercher

Doxorubicin hydrochloride

Stabilité des solutions : Doxorubicin hydrochloride

Forme	Concentration	Température	Exposition	Durée	Code
	2 mg/ml	-20°C		30	740 C
	2 mg/ml	4°C		180	740 C
	0,1 mg/ml	20-25°C		4	2258 M
	0,1 & 1 mg/ml	2-8°C		28	2258 M
	1 mg/ml	20-25°C		28	2258 M
	2 mg/ml	23°C		124	881 C
	2 mg/ml	4°C		124	881 C
	0,015 mg/ml	49°C		2	3708 D
					3402



Identification du patient →

Identification des produits (lyophilisat, solution prête à l'emploi, concentration)

PHARMACIE - Institut Salah Azaiz

FICHE DE FABRICATION (DUPLICATA N°1)

N° ordonnancier : 49 671

IPP: 18539 Né(e) le: 18/09/1990 Service: HDJ CNAM Sexe: Féminin Poids: 59 kg Taille: 165 cm SC: 1.65 m² Créatininémie:		Produit: Etoposide IV Protocole: BEACOPP Intensifié Version 1					
Jour d'administration: J2 (18/05/2017) Heure d'administration: Prs n°: 24 384.0 Prescripteur: Mokrani Amina N° de cure: 3		Dose prescrite: 165,00 mg Dose préparée: 170,00 mg Volume final (ml): 500,00 ml Condition: Flacon verre 500 ml Voie Adm.: IV Lente					
Présentation	Dosage (mg)	Quantité à souder	N° de lot	Reconstitution	Vol. Unit. (ml)	Volume total (ml)	Masse totale (mg)
Etoposide Mylan 100mg	100	1	1065 7119	Solvant	5,00	5,00	100,00
Etoposide Mylan 100mg	100	1/n		Prêt à l'emploi	5,00	3,50	70,00
Concentration finale de la poche: 0,3400 mg/ml					Total =>		170,00
Véhicule: NaCl 0,9% Flacon verre 500 ml		Volume: 491,5 ml		Volume à retirer: 8,5 ml			
Commentaire produit: Après ouverture: stabilisé 4 jours à Température ambiante Concentration de stabilisé: 0,2-0,4 mg/ml 0,2mg/ml: 4 j NaCl 0,9% T° Amb; 0,4mg/ml 1j NaCl ou 8H G5% (T° Amb)							
Caractéristiques de la poche: Date et heure de fabrication: 17/05/2017 10:25 Conservation: 15 à 25°C - Sensible au froid - Sensible au PVC				Date et heure de péremption: 18/05/2017 10:25			
Validation: kara Feriel		Ajustement: kara Feriel		Contrôle: kara Feriel			
Griffe préparation: ZT				Griffe vérification: AN			

← Numéro d'ordonnancier

← Volume produit à prélever

N° ordonnancier - 49 671
Prescripteur: Mokrani Amina
IPP: 18539 - Né(e) le: 18/09/1990 (F) - UF: HDJ CNAM

Etoposide IV
Dose: 165,00 mg
Véhicule: NaCl 0,9%
A administrer le: J2 (18/05/2017)
Conservation: 15 à 25°C - Sensible au froid - Sensible au PVC

N° ordonnancier - 49 671
Prescripteur: Mokrani Amina
IPP: 18539 - Né(e) le: 18/09/1990 (F) - UF: HDJ CNAM

Etoposide IV
Dose: 165,00 mg
Véhicule: NaCl 0,9%
A administrer le: J2 (18/05/2017)
Conservation: 15 à 25°C - Sensible au froid - Sensible au PVC

← Etiquettes d'identification

Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmaceut
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

- Personnel: technicien en sc.pharmaceutiques

- Locaux: Isolateur/D ou PSC/C

- Tache:

- 1- Nettoyage avant de démarrer l'activité

- 2-Préparation du plan de travail

Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmacien
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

■ Tache:

3-Préparation des plateaux

- * Désinfection des dispositifs médicaux
- * Désinfection des poches de véhicules
- * Désinfection des flacons de chimiothérapie



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmaceut
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

■ Tache:

3-SAS d'entrée

4-Fabrication sous Cytobox

Préparation en système clos

Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmacien
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération



Prise d'air



Spike



Perfuseur avec filtre



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmacien
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

■ Personnel: Aide manipulateur

■ Tache:

✓ Vérifier:

- Identité du produit

- Volume produit à injecter



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmacien
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

✓ Vérifier:

-Inscription **des numéros de lots** médicaments et dispositifs médicaux sur la fiche de fabrication



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

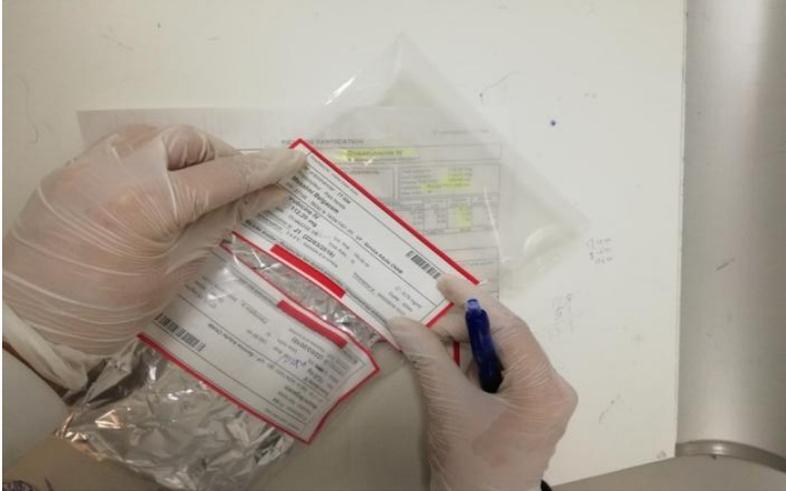
pharmaceut
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

- Etiquetage et conditionnement final de la préparation



Fonctionnement de l'UPCC

Inscription
guichet UPCC

pharmaceut
ique et
édition
fiche de

Préparation

contrôle

Libération

- Personnel: interne en pharmacie
- Tache:
 - ✓ Décision claire d'acceptation ou de refus de la préparation



Plan

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration



Avantages de l'UPCC

Circuit du médicament

- ✓ Patient n'est plus impliqué
- ✓ Respect des conditions de transport et de stockage
- ✓ Pas de délai d'obtention des PEC

Centralisation de la préparation

- ✓ Protection du manipulateur/environnement
- ✓ Gain de temps pour le service clinique
- ✓ Sécurité thérapeutique du patient
- ✓ Meilleure traçabilité +++

Economie des ressources

- ✓ Utilisation des reliquats
- ✓ Flux des patients

Plan

- Introduction
- Présentation de l'UPCC
 - ✓ Activité
 - ✓ ZAC
 - ✓ Locaux et équipements de l'UPCC
 - ✓ Système d'assurance qualité
- Fonctionnement de l'UPCC
- Avantages de l'UPCC
- Points d'amélioration

Points d'amélioration

- Mise en place d'un contrôle analytique
- Informatisation de la prescription
- Réduire l'encombrement: rendez vous en ligne?
- Réduire le temps d'attente des cures
- Généraliser l'expérience de l'ISA dans d'autres centres