

Peut-on assurer la stérilité de nos préparations stériles?

Jihane Eid

Résumé

Le présent article décrit la problématique reliée à l'état actuel de la préparation des produits stériles au Centre universitaire de santé McGill en comparaison avec les nouvelles normes de la *United States Pharmacopeia* et les solutions proposées.

Introduction

Les nouvelles normes de la *United States Pharmacopeia* (USP) sur la préparation des médicaments stériles (USP Chapter 797)¹ sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2004. Ces normes ont été mises à jour notamment en réaction à certains cas de morbidité et de mortalité secondaires à l'administration de médicaments stériles contaminés préparés dans les pharmacies et les hôpitaux américains. Par exemple, en septembre 2002, des préparations de méthylprednisolone contaminées par *Exophiala* ont causé un cas de décès et trois cas de méningite². Les normes de l'USP ne font pas force de loi au Canada, mais il serait intéressant de les comparer à la situation actuelle dans les hôpitaux du Québec. C'est dans cet ordre d'idée que le département de pharmacie du Centre universitaire de santé McGill (CUSM) a procédé à une évaluation de sa conformité (*gap analysis*). Cette analyse a pour but de mesurer les étapes à franchir pour se conformer aux normes de l'USP et de procéder aux changements nécessaires afin d'assurer la sécurité des patients.

Problématique

Qu'est-ce que le USP Chapter 797?

Le USP Chapter 797 a été rédigé dans le but premier de prévenir une contamination microbienne, une trop grande quantité d'endotoxines et les erreurs de concentrations ou d'ingrédients dans la préparation des produits stériles^{3,4}. Les principaux points soulevés dans le USP Chapter 797 sont : le risque de contamination microbienne, l'entraînement et l'évaluation du personnel, la qualité et le contrôle de l'environnement de même que la vérification, l'entreposage et les dates de péremption des produits finis³. Trois niveaux de risque (faible, moyen et haut) ont été identifiés dans la préparation des produits stériles

(tableau I). Ces niveaux sont basés sur le potentiel de contamination microbiologique (microorganismes, endotoxines), physique (particules) et chimique (précipités) du produit stérile³.

Tableau I : Classification des niveaux de risque des produits stériles³

Faible risque

- Manipulations aseptiques dans un environnement de classe 5 ISO avec des ingrédients et des matériaux stériles
- Transfert unique à partir d'ampoules, de sacs ou de fioles
- Mesurer et mélanger pas plus que trois produits commerciaux

Moyen risque

- Mêmes critères que dans le niveau précédent plus :
- Pas d'agents antibactériens présents malgré l'administration du produit pendant plusieurs jours
- Manipulations aseptiques complexes autres que le simple transfert (ex. : transfert de plusieurs ampoules dans un seul contenant)

Haut risque

- Mêmes critères que dans les niveaux précédents plus :
- Produits stériles préparés à partir d'ingrédients non stériles
- Utilisation de matériaux non stériles avant la stérilisation finale
- Ingrédients ou matériaux stériles exposés à un environnement de qualité inférieure à la classe 5 ISO

Il est important de noter qu'il n'existe pas une démarcation claire entre les différents niveaux de risque. Il est donc de la responsabilité du pharmacien assigné à la supervision de la préparation des produits stériles de déterminer le niveau de risque de chaque produit et de s'assurer que les procédures et l'environnement sont adéquats.

Quels sont les résultats de l'évaluation de conformité menée au CUSM?

Après la démarche d'évaluation de la conformité, il s'est avéré que certains points dans la pratique actuelle de pré-

Jihane Eid, B. Pharm., candidate au programme de M. Sc. (pratique pharmaceutique) à l'Université de Montréal, est résidente au Centre universitaire de santé McGill.



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus

Vivre toujours mieux.

Merck Frosst est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique de Gestion* de PHARMACTUEL.

Tableau II : Points de non conformité avec les normes de l'USP

| Situations actuelles non conformes | Normes de l'USP ³ |
|---|--|
| Salles propres* | |
| Situation n° 1 | |
| La conformité à une classe ISO 8 des salles propres et des satellites n'est pas évaluée de façon routinière | La hotte à flux laminaire (classe 5 ISO) doit être localisée dans une salle propre qui répond au moins aux exigences de la classe ISO 8 La qualité de l'air des salles propres doit être évaluée par un opérateur qualifié au moins tous les six mois et lors de rénovations |
| Situation n° 2 | |
| Satellites de l'Hôpital Royal Victoria ont des lavabos et des drains | Le plancher des salles propres ne doit contenir ni lavabos ni drains |
| Exigences pour faible risque et moyen risque | |
| Situation n° 3 | |
| Pas de programme d'évaluation des microorganismes en suspension dans l'air | Le programme d'évaluation des microorganismes aériens doit être fait <u>tous les mois</u> dans l'aire de préparation des produits stériles |
| Situation n° 4 | |
| Date de péremption basée sur les données de stabilité retrouvées dans la littérature (<u>stabilité chimique/physique</u>) | La date de péremption doit être basée sur la stabilité chimique/physique/microbiologique Faible risque : 48 h à la température de la pièce 14 jours au réfrigérateur 45 jours au congélateur (-20 °C) Moyen risque 30 h à la température de la pièce 7 jours au réfrigérateur 45 jours au congélateur (-20 °C) |
| Situation n° 5 | |
| L'évaluation des employés qui préparent les produits stériles n'est pas faite de façon routinière | La validation des manipulations aseptiques des employés doit être faite chaque année à l'aide de tests écrits et pratiques |
| Entreposage | |
| Situation n° 6 | |
| La température des réfrigérateurs et des congélateurs n'est pas vérifiée tous les jours | La température des réfrigérateurs, congélateurs et incubateurs doit être vérifiée tous les jours et documentée pour détecter le plus rapidement un problème technique |
| Contrôle de qualité après départ du produit de la pharmacie | |
| Situation n° 7 | |
| Fait <u>une fois par semaine</u> | Faire un suivi et documenter <u>tous les jours</u> la température des réfrigérateurs dans les unités de soins pour maintenir une température entre 2° et 8° C. |
| Programme d'évaluation de la qualité | |
| Situation n° 8 | |
| En voie d'être implanté | Un programme d'évaluation de la qualité doit être implanté pour suivre, évaluer, corriger et améliorer toutes les activités associées à la préparation de produits stériles. |

* Salle propre : salle dans laquelle est installée la hotte à flux laminaire

paration des produits stériles au CUSM ne sont pas conformes aux normes de l'USP (tableau II). Le premier écart important noté est la présence de salles propres non conformes aux types de préparations qui s'y déroulent (situations n°s 1-2). Le deuxième écart important est que la date de péremption de certains produits est basée sur la stabilité chimique (documentation scientifique) et ne

tient pas compte de la stabilité microbiologique recommandée (situation n° 4). En effet, selon l'USP, il existe deux facteurs qui dictent la date de péremption des produits stériles³. Le premier est la stabilité chimique du médicament en solution. Pour ce, plusieurs données existent dans la documentation et doivent être consultées. Le second facteur est la stérilité (absence absolue de

microorganismes) du produit final. Ainsi, selon l'USP, la date de péremption des produits stériles ne peut dépasser les dates fixées à moins que des tests de stérilité soient effectués sur le produit final³ (tableau III). Bien qu'il n'y ait aucune donnée publiée sur l'état des lieux au Québec, un sondage mené aux États-Unis et publié en 2003 indique un écart important entre les infrastructures de préparation dans les établissements de santé américains⁵.

Tableau III : Normes de l'USP pour la date d'expiration des produits stériles³

| Niveau de risque | Température pièce | Réfrigérateur | Congélateur |
|------------------|-------------------|---------------|-------------|
| Faible | 48 heures | 14 jours | 45 jours |
| Moyen | 30 heures | 7 jours | 45 jours |
| Élevé | 24 heures | 3 jours | 45 jours |

Résolution de la problématique

Des mesures pour améliorer la situation actuelle ont déjà été prises ou sont en voie d'être implantées. Les gestionnaires ont récemment suivi une formation (5 séances) par téléconférence portant sur les nouvelles normes de l'USP. Un programme de formation et de certification (théorique et pratique) pour le personnel de la pharmacie (pharmaciens et assistants techniques en pharmacie) ainsi que toutes les activités associées à l'amélioration de la qualité de la préparation des produits stériles sont en développement. Plusieurs outils, entre autres des vidéo-cassettes préparées par l'Association des pharmaciens en établissements de santé (APES), serviront à cet effet (situations n^{os} 5-8). La recherche de microorganismes en suspension dans l'air à l'intérieur de la hotte stérile sera effectuée une fois par mois à l'aide d'une gélose (situation n^o 3). Enfin, un thermomètre électronique sera installé dans chaque réfrigérateur et congélateur où des produits stériles sont stockés (à la pharmacie et dans les unités), et la température sera documentée une fois par jour (situations n^{os} 6-7).

Points majeurs à corriger

Présence de salles non conformes (situation n^o 1)

Selon l'USP Chapter 797, les préparations stériles de niveau de risque faible ou moyen doivent être fabriquées dans une hotte à flux laminaire de classe 5 ISO³. De plus, la hotte doit être certifiée tous les six mois³. L'USP exige aussi que les hottes soient installées dans un environnement contrôlé, soit dans des salles propres de classe 8 ISO³. Au CUSM, la certification, par un opérateur qualifié, des hottes à flux laminaire est effectuée tous les six mois afin de s'assurer de leur bon fonctionnement et de vérifier la qualité de l'air (classe 5 ISO). Cependant, il n'y a pas de certification des salles où sont installées les hottes. De plus, les hottes des satellites sont installées dans des salles où la circulation du personnel et le stockage de produits ne sont pas restreints. Dans ce cas, le mouvement des objets et des personnes crée un déplacement de l'air

de moins bonne qualité de la salle vers la hotte⁴. Comme point de départ, toutes les salles (pharmacies principales et satellites) où des hottes à flux laminaire sont installées doivent être évaluées et certifiées. Par la suite, des efforts doivent être déployés pour aménager dans chaque hôpital une salle de préparations stériles qui répond parfaitement aux normes de l'USP (hottes à flux laminaire de classe ISO 5 installées dans une salle propre de classe ISO 8). Une salle adjacente où a lieu le stockage des matériaux, des vêtements et des leviers doit être physiquement séparée de la salle propre ou avoir une démarcation claire³. Les préparations en lots devront nécessairement être effectuées dans cette salle conforme. Présentement, au CUSM, seule la salle E-1 de l'Hôpital Royal Victoria constitue un environnement physique répondant aux normes de l'USP. La présence de hottes dans les satellites dans le but de répondre plus spécifiquement aux besoins de certaines unités (soins intensifs, soins coronariens et oncologie) est acceptable. Dans ces hottes, il est possible de continuer à préparer des produits pour administration immédiate, mais la préparation pour utilisation ultérieure ou en lots y est à proscrire. En fait, il faut garder en tête que préparer des médicaments dans une hotte installée dans un environnement ouvert comprend le même risque que le faire sur n'importe quel comptoir de l'unité⁴.

Dates d'expiration (situation n^o 4)

Comme mentionné dans la problématique, les dates d'expiration de certaines préparations ne concordent pas avec les exigences de l'USP (tableau IV). Par exemple, les lots de seringues d'antibiotiques tels que la céfazoline et la céfuroxime sont conservés au congélateur pour une durée de 90 jours et 180 jours respectivement, soit deux à quatre fois la durée recommandée par l'USP (45 jours). À ce jour, aucune donnée dans la documentation n'indique si les médicaments mis en seringues sont à l'abri de la contamination microbienne lorsqu'ils sont conservés durant toute la durée de leur stabilité chimique. Par ailleurs, il est connu que même les pharmacies qui se conforment à 100 % aux normes de l'USP ne peuvent garantir la stérilité des préparations dans 100 % des cas¹. Ainsi, lors de préparation en lots, certaines unités peuvent être contaminées, et plus le temps avance, plus la multiplication microbienne y est favorisée⁴. Tel que recommandé par l'USP, une limite microbiologique pour la date d'expiration doit donc être fixée afin de protéger le patient. Pour le CUSM, la première solution est de se conformer aux dates d'expiration définies par l'USP. Il est possible d'ajuster la quantité de médicaments par lot pour que ces derniers s'épuisent avant la date d'expiration. Ainsi, par la gestion du roulement des stocks, moins de médicaments seront détruits ou perdus. La deuxième option serait de procéder à des tests de stérilité sur les lots afin de conserver les dates d'expiration actuelles. Dans ce cas, les ressources humaines, matérielles et financières nécessaires à la réalisation d'une telle procédure doivent être analysées.

Tableau IV : Stabilité actuelle de certaines préparations au CUSM

| Catégories de médicaments | Niveau de risque (principe = stabilité chimique) | Stabilité au MGH | Stabilité selon USP (principe = stabilité chimique et microbiologique) |
|------------------------------|---|------------------|--|
| Antibiotiques en seringues : | | | |
| Céfazoline | Moyen | 90 jours C | 45 jours C |
| Céfotaxime | Moyen | 90 jours C | 45 jours C |
| Céfuroxime | Moyen | 90 jours C | 45 jours C |
| Famotidine en seringue | Moyen | 56 jours C | 45 jours C |

C = congélateur

Conclusion

À la suite de l'analyse de conformité réalisée au CUSM, un écart important requérant une mise à niveau consiste en l'aménagement d'un local de préparation de produits stériles conforme aux normes de l'USP dans chaque hôpital. Aussi, il faut adapter les types de préparations à l'environnement où ils sont préparés : les préparations pour usage immédiat peuvent être effectuées dans les satellites et les préparations en lots doivent être effectuées dans des salles conformes. Une deuxième priorité consiste en la formation et la certification du personnel assigné à la préparation et à la supervision des produits stériles. Enfin, les dates d'expiration de certains lots doivent être changées pour être conformes aux limites fixées par l'USP. En somme, dans toute décision relative à la préparation des produits stériles, la qualité du produit et la sécurité du patient doivent dominer sur tout motif financier, administratif ou autre.

Pour toute correspondance :

Jihane Eid

Département de pharmacie

Centre universitaire de santé McGill

Hôpital Royal Victoria

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3G 1A4

Téléphone : (514) 934-1934 poste 31601

Courriel : jihane.eid@muhc.mcgill.ca

Abstract

This article describes and proposes solutions to current problems in the preparation of sterile products at the McGill University Health Centre, in view of the new regulations provided by the United States Pharmacopeia.

Références

1. Ockerman AV. Compounded Sterile Preparations. An overview of the New Standards in USP 797. US pharmacist. 2004;29. http://www.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8_1252.htm (site visité le 8 juillet 2005).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Exophiala infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy-United States, July-November 2002. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm (site visité le 14 février 2005).
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc, USP <797> Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations; Pharmacopeial Forum. Juillet-août 2003;29(4).
4. Trissel AL. The new National Standard for Sterile Preparation. Hospital Pharmacy. 2004;39:899-20.
5. Morris AM, Schenider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. National survey of quality assurance activities for pharmacy-compounded sterile preparations. Am J Health Syst Pharm 2003;60:2567-76.