

## Encadrement de la préparation des gouttes ophtalmiques autologues : lorsqu'un produit biologique devient médicament

*Jodianne Couture, Anne Létourneau*

### Résumé

**Introduction :** Le personnel du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke prépare depuis plus de cinq ans des gouttes ophtalmiques autologues à la demande d'un ophtalmologiste de l'établissement.

**Problématique :** Étant à la fois un produit biologique et un produit pharmaceutique, les gouttes ophtalmiques autologues font l'objet d'une controverse quant à leur préparation et à leur distribution.

**Résolution de la problématique :** À partir de notre revue documentaire et de notre analyse du circuit du médicament, nous avons proposé des recommandations portant sur la préparation et la distribution de gouttes ophtalmiques autologues.

**Conclusion :** Bien que la préparation de gouttes ophtalmiques autologues ne semble pas, à première vue, être de la responsabilité du pharmacien, il incombe au département de pharmacie de s'y investir afin d'augmenter la sécurité entourant un tel produit. La préparation et la distribution des gouttes doivent respecter les normes régissant la manipulation des produits biologiques, la préparation de produits stériles et la distribution d'un produit considéré comme un médicament.

**Mots clé :** goutte ophtalmique autologue, préparation.

### Introduction

Le personnel du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) prépare depuis plus de cinq ans des gouttes ophtalmiques autologues à la demande d'un ophtalmologiste de l'établissement. Ce traitement, préparé à partir du sérum du patient, est employé notamment dans le traitement de la sécheresse oculaire réfractaire. L'efficacité des gouttes autologues pour cette indication a été d'ailleurs démontrée dans plusieurs études<sup>1-5</sup>.

D'abord marginale, la demande n'a cessé de croître, si bien qu'aujourd'hui, une vingtaine de patients en reçoivent au sein de notre établissement. À partir d'une revue documentaire et en collaboration avec l'équipe médicale, nous avons revu nos modalités de préparation et de distribution du produit. L'objectif de cet article consiste à présenter une mise à jour des modalités de préparation

et de distribution de gouttes ophtalmiques autologues au CHUS.

### Problématique

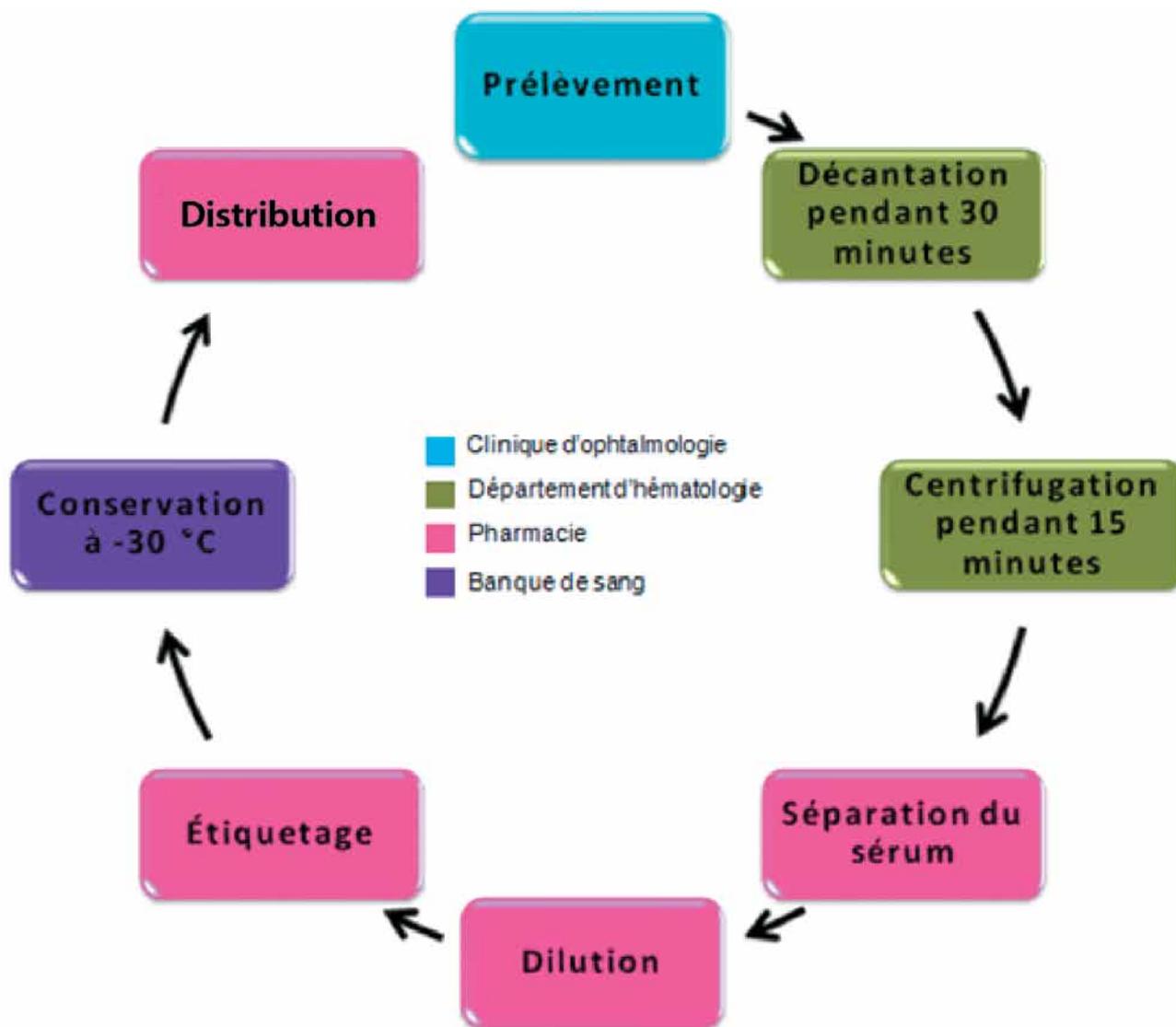
Les gouttes ophtalmiques autologues (c.-à-d. tissu ou cellules provenant de son propre organisme et administré à soi) préparées au CHUS sont constituées d'un mélange de sérum humain et de solution saline pour un ratio de 1 : 4. Le sérum constitue à la fois un produit biologique et un ingrédient pharmaceutique. Cette dichotomie représente un défi sur le plan de l'élaboration d'un mode de préparation et de distribution. À notre connaissance, il n'y a au Québec qu'un seul autre établissement de santé ayant recours à ce type de préparation. Dans ce cas, la préparation et la distribution des gouttes autologues sont confiées à la banque de sang sans aucune intervention du département de pharmacie.

Au CHUS, un volume de 3 x 10 mL de sang du patient est prélevé par l'infirmière de la clinique d'ophtalmologie et recueilli dans des tubes Vacutainer<sup>MD</sup> sans additifs, avec bouchon en silicone sans additifs. Ceux-ci sont acheminés au département d'hématologie où leur contenu est décanté et centrifugé afin que le sérum se sépare des autres éléments du sang (c.-à-d. érythrocytes, leucocytes, fibrinogène). Par la suite, un commis transporte les fioles à la pharmacie en prenant soin de ne pas les agiter. Après réception des fioles, une assistante technique en pharmacie (ATP) prépare, dans une hotte à flux laminaire ISO 5 à pression positive sans évacuation extérieure (classe 100), les gouttes autologues en procédant à l'ajout de NaCl 0,9 % afin d'obtenir une concentration de sérum de 20 %. Il est à noter que la quantité totale de solution ophtalmique varie d'un patient à l'autre et d'une fois à l'autre. En effet, la préparation dépend de la quantité de sérum pouvant être recueillie après la décantation et la centrifugation. Lorsque le produit final est prêt, les fioles adéquatement étiquetées sont acheminées à la banque de sang, où elles sont entreposées au congélateur à -30 °C. Au moment où le patient se présente à la pharmacie centrale pour la réception de ses gouttes, un commis est appelé de nouveau pour transporter le produit de la banque de sang à la pharmacie. Finalement, c'est une ATP qui remet le produit au patient.

*Jodianne Couture, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke*

*Anne Létourneau, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne au CSSS du Haut-Richelieu-Rouville*

**Figure 1 : Circuit de la préparation des gouttes ophtalmiques autologues**



La préparation et la distribution de gouttes ophtalmiques autologues font l'objet d'une controverse. S'agit-il d'un médicament ou d'un produit biologique? La préparation relève-t-elle de la pratique de la pharmacie ou des activités de la banque de sang? Quelles normes dictent la préparation, l'étiquetage, l'entreposage? Comment assurer la protection du personnel technique en ce qui concerne le risque biologique? Doit-on procéder à un dépistage systématique de l'hépatite B et C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis chez ces patients? Bien que ces questions aient été préalablement adressées à différents organismes de référence (c.-à-d. Santé Canada, Héma-Québec, Ordre des pharmaciens du Québec, Bureau de santé et sécurité au travail au CHUS), plusieurs demeurent sans réponse.

## Résolution de la problématique

### Définition

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, une drogue se désigne comme « toute substance ou mélange de substances [...] pouvant être employé au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme »<sup>6</sup>. De plus, en vertu de la *Loi sur la pharmacie*, la préparation des médicaments constitue une activité réservée au pharmacien<sup>7</sup>. Ainsi, à notre avis, le pharmacien doit participer activement à la préparation des gouttes autologues, parce qu'il s'agit d'un mélange de substances utilisé pour le traitement d'une affection, parce que son expertise est requise

pour la préparation sûre de celles-ci, parce que le département de pharmacie est doté d'une infrastructure permettant la préparation stérile de médicaments et parce que l'équipe technique est habilitée à effectuer des préparations ophtalmiques. Enfin, le chlorure de sodium 0,9 % provenant de solutés commerciaux est une drogue au sens de la Loi et un médicament comportant un avis de conformité.

### **Préparation**

Il n'existe pas de consensus sur les modalités de préparation des gouttes ophtalmiques autologues, notamment en ce qui concerne le type de hotte requise, la durée de conservation des préparations, le personnel requis pour la préparation, etc. Afin d'améliorer le processus de préparation et de distribution, nous avons revu le circuit du médicament, tel qu'il est décrit à la figure 1.

À partir du schéma du circuit du médicament et de notre revue documentaire, nous avons formulé des recommandations portant sur la préparation et la distribution des gouttes ophtalmiques autologues, telles qu'elles sont décrites au tableau I. Au Québec, la préparation stérile de médicaments est encadrée par la norme 95.01 de l'Ordre des pharmaciens du Québec<sup>8</sup>. Toutefois, cette norme publiée en 1995 fait actuellement l'objet d'une révision en profondeur. Aux États-Unis, la United States Pharmacopeia a publié en 2008 une mise à jour du chapitre 797 sur la préparation stérile de médicaments<sup>9</sup>. De plus, l'utilisation de produits biologiques au Québec est encadrée par trois documents, soit les *Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire*<sup>10</sup>, le *Manuel de sécurité biologique en laboratoire*<sup>11</sup> et les *Bonnes pratiques de fabrication des drogues* visées à l'annexe D<sup>12</sup>. Puisqu'aucune norme n'encadre spécifiquement la préparation de médicaments à base de produits biologiques, il nous apparaît pertinent de respecter à la fois le cadre normatif des produits biologiques et celui des préparations stériles de médicaments.

D'une part, il est connu que la manipulation de produits biologiques doit se faire dans un confinement de type 2 (c.-à-d. signe de mise en garde de risque biologique, laboratoire isolé des autres activités, surfaces intérieures imperméables et faciles à nettoyer, enceinte de sécurité biologique de classe I ou II, équipement de protection individuelle obligatoire). D'autre part, selon les normes USP, la préparation stérile de gouttes ophtalmiques autologues se classe au degré de risque USP le plus élevé parce qu'il comporte un ingrédient non stérile (c.-à-d. sérum). Ainsi, nous extrapolons que la préparation de ces gouttes requiert une salle ISO 7 conforme, une enceinte ISO 5 de classe II et le respect du cadre normatif pour la protection des travailleurs et celle du produit. Bien que plusieurs départements de pharmacie soient dotés de hottes de classe II B pour la préparation de médicaments dangereux (c.-à-d. en

particulier les cytotoxiques), il n'est plus recommandé d'y effectuer parallèlement des préparations de médicaments non dangereux afin de limiter la contamination croisée.

Dans le cas du CHUS, la préparation de gouttes ophtalmiques autologues était effectuée jusqu'à maintenant dans une hotte à flux laminaire ISO 5 dans un environnement ISO 7 (classe 100). Compte tenu de notre revue documentaire, deux solutions s'offrent à nous, soit le transfert de la préparation à la banque de sang qui dispose d'une hotte de classe II conforme, ce qui nécessite le déplacement ponctuel du personnel de la pharmacie (c.-à-d. 2 ATP), ou le déplacement de la préparation de ces gouttes dans une hotte de classe II et de type A à la salle de préparation de la pharmacie principale. Les propositions apportées aux gestionnaires ont pu être étudiées lors de la conception de la nouvelle pharmacie du CHUS, site Hôtel-Dieu. Ainsi, il a été décidé que la nouvelle chambre stérile disposerait de deux hottes : une ISO 5 (classe 100) et l'autre de classe II A (biologique) dans un environnement ISO 7, avec évacuation extérieure. Évidemment, aucun produit cytotoxique ne peut être préparé dans ces enceintes. À l'heure actuelle, les nouveaux locaux sont fonctionnels.

### **Distribution**

L'utilisation sécuritaire de gouttes ophtalmiques autologues est importante compte tenu des risques biologiques inhérents à l'utilisation du sérum du patient. La préparation pourrait théoriquement contaminer les personnes en contact avec le produit tout au long du circuit du médicament, de la préparation à l'administration à la maison. Le personnel du CHUS qui prélève ou manipule les tubes de sang doit travailler en respectant les précautions universelles. Ainsi, l'infirmière affectée au prélèvement, le personnel de la banque de sang et le personnel technique à la pharmacie doivent être adéquatement formés pour manipuler des produits potentiellement contaminés.

Par ailleurs, le comité de bioéthique du CHUS a été consulté en ce qui concerne le dépistage de certaines affections chez les patients dont le sang est prélevé pour la préparation de gouttes ophtalmiques autologues. Il considère que le dépistage systématique est possible mais n'est pas raisonnable. La présence d'un résultat positif lors du dépistage ne changerait rien à la thérapie du patient, car il s'agit d'un traitement autologue. Le comité considère qu'il serait discriminant d'empêcher le traitement sur la base d'un résultat positif. S'il est vrai que la présence d'un résultat positif peut augmenter la vigilance du personnel soignant lors de la manipulation du produit biologique, les précautions appliquées durant tout le circuit du médicament devraient être les mêmes, peu importe le résultat du prélèvement. De plus, la détection d'un résultat positif découlant spécifiquement de

**Tableau I : Recommandations pour l'encadrement de la préparation des gouttes ophtalmiques autologues**

Étapes du circuit du médicament		Pratique au CHUS antérieure à notre mise à jour	Pratique mise en place depuis la résolution de la problématique
Préparation	Prélèvements	Prélèvement sanguin par l'infirmière.	Idem avec application des précautions universelles.
		Étiquetage des échantillons sanguins avec numéro de dossier, nom du patient, nom du médecin, date et heure du prélèvement.	Idem avec inscription du nombre de tubes de sang prélevé.
		Centrifugation	Coagulation : attente de 30 minutes; Centrifugation : 15 minutes à 3500 tours par minute; Attente des tubes sur le comptoir.
		Appel à la pharmacie Transport avec gants, support à éprouvette et sac en plastique par un commis.	Idem. L'usage de gants est facultatif si le produit est emballé dans un sac en plastique étanche.
	Fabrication	Aucune procédure pour assurer la traçabilité du produit.	Pour chaque patient, instauration d'une fiche de préparation contenant la date de préparation, l'identification de l'assistante technique et du pharmacien ayant préparé et/ou vérifié le produit et de l'infirmière ayant prélevé le sang, nombre de fioles remises au patient et date de la distribution.
		Utilisation d'une hotte à flux laminaire ISO 5 à pression positive dans un environnement ISO 7.	Utilisation d'une enceinte biologique classe II dans un confinement de niveau 2.
		Aucun filtre utilisé.	Filtration à l'aide d'un filtre avec faible liaison protéinique de 0,22 µ.
		Nettoyage de la hotte après l'utilisation avec savon et alcool à 70 %.	Nettoyage de la hotte avant et après avec savon et alcool à 70 %.
		Élimination de tous les déchets dans la poubelle de déchets cytotoxiques.	Instauration d'une procédure de gestion des déchets (c.-à-d. poubelle à déchets biologiques) et de gestion de déversement (c.-à-d. nettoyage avec peroxyde d'hydrogène (Virox <sup>MD</sup> ).
		Entreposage dans le congélateur de la banque de sang.	Entreposage dans un congélateur de la pharmacie.
Distribution	Conseil lors de la première utilisation par le médecin seulement; pas de conseil sur la manipulation sécuritaire de la préparation.	Conseils verbaux et écrits du pharmacien sur l'utilisation et la manipulation sécuritaires de la préparation et de la disposition des déchets lors du premier service.	
	Étiquetage sommaire de la préparation.	Étiquetage complet de la préparation, y compris une mention pour usage exclusif par le patient.	
	Conservation des fioles dans le congélateur du patient.	Conservation des fioles dans un sac en plastique étanche portant le logo « produit biologique » dans le congélateur du patient.	

ce dépistage, et non de soins usuels, n'est pas sans conséquence physique, psychologique et sociale pour le patient et sur les soins qu'il pourrait recevoir. Enfin, le patient est responsable de l'entreposage et de l'utilisation sécuritaire de ce produit biologique à la maison, il doit non seulement protéger la stérilité et la stabilité du produit mais aussi empêcher toute exposition du produit à un tiers.

## Conclusion

En somme, bien que la préparation de gouttes ophtalmiques autologues ne semble pas, à première vue, être de la responsabilité du pharmacien, il incombe, selon notre interprétation, au département de pharmacie de s'y investir afin d'augmenter la sécurité entourant un tel produit. La préparation et la distribution des gouttes doi-

vent respecter les normes régissant la manipulation des produits biologiques, la préparation de produits stériles et la distribution d'un produit considéré comme un médicament. Les gouttes autologues constituent un autre exemple de l'importance de l'interdisciplinarité.

Pour toute correspondance :

Jodianne Couture

Département de pharmacie

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

3001, 12<sup>e</sup> Avenue Nord

Sherbrooke (Québec) J1H 5N4

Téléphone : 819 346-1110, poste 14098

Télécopieur : 819 820-6447

Courriel : jccouture.chus@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Graham AL, Chen SX. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:119-22.
2. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467-74.
3. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:706-14.
4. Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. Use of autologous serum in ophthalmic practice. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007;82:9-20.
5. Yamada C, King KE, Ness PM. Autologous serum eyedrops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion* 2008;48:1245-54.
6. Loi sur les aliments et drogues, L.R., 1985 – ch. F-27. [cité le 26 avril 2010] <http://laws.justice.gc.ca/fr/F-27/TexteCompleet.html> (site visité le 26 avril 2010).
7. Loi sur la pharmacie, chapitre P-10. [cité le 1<sup>er</sup> avril 2010] [http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P\\_10/P10.htm](http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P_10/P10.htm) (site visité le 4 avril 2010).
8. Ordre des pharmaciens du Québec. La préparation des produits stériles en pharmacie – Norme 95.01 [cité le 12 avril 2010] [http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/norme\\_95-01.pdf](http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/norme_95-01.pdf) (site visité le 12 avril 2010).
9. USP <797> Guidebook to Pharmaceutical Compounding - Sterile preparations. The United States Pharmacopeia/The National Formulary. USP 27/NF22. 27<sup>e</sup> éd. Rockville : United States Pharmacopeial Convention Inc;2004. 3187 p.
10. Ministère de la Santé - Direction générale de la santé de la population et de la santé. Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire. 3<sup>e</sup> éd. Ottawa: Santé Canada;2004. 135 p.
11. Organisation Mondiale de la Santé. Manuel de sécurité biologique en laboratoire. Partie IV : Bonnes techniques microbiologiques. 3<sup>e</sup> éd. Genève : Organisation mondiale de la santé; 2005. p. 77-110.
12. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Bonnes pratiques de fabrication des drogues visées à l'annexe D. Partie 2 : Sang et composants du sang humain. Ottawa : Santé Canada;1999. 20 p.

## Abstract

**Introduction:** At the request of staff ophthalmologist, the pharmacy department of the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke has prepared autologous serum eye drops for the last five years.

**Problem:** As they are both a biological and pharmaceutical product, autologous serum eye drops are the focus of controversy with respect to their preparation and distribution.

**Problem Resolution:** Using our documentary review and our analysis of the drug distribution circuit as point of reference, we propose recommendations regarding the preparation and distribution of autologous serum eye drops.

**Conclusion:** Although it may seem at first glance that the preparation of autologous serum eye drops is not the pharmacist's responsibility, it falls upon the pharmacy department to improve the safety surrounding this product. The preparation and distribution of the eye drops has to respect standards for the safe handling of biological products, for the preparation of sterile products, and for the distribution of a product that is considered a medication.

**Key words:** autologous serum eye drops, preparation.