

## Perspective sur les préparations magistrales en pharmacie au Québec

Jean-François Bussières, Sonia Prot

### Introduction

Au Canada, la pratique de la pharmacie est de juridiction provinciale et comporte notamment les activités de préparation des médicaments. L'entrée en vigueur en janvier 2004 de nouvelles normes sur les préparations de médicaments par la United States Pharmacopeia (USP) fournit une bonne occasion de réfléchir aux pratiques entourant les préparations de médicaments. L'objectif du présent article est d'exposer les préoccupations cliniques et administratives des pharmaciens concernant les préparations de médicaments. L'article présente brièvement un cas, une mise en contexte, le cadre normatif, les principaux enjeux et des recommandations afin d'assurer une pratique pharmaceutique optimale en matière de préparation de médicaments.

### Le cas

Dans le cadre d'une tournée médicale, on vous questionne sur la stérilité des préparations faites par la pharmacie. Le patron vous demande quelles sont les meilleures données probantes justifiant la centralisation de la préparation des médicaments à la pharmacie. Est-il raisonnable de préparer et de congeler à l'avance des seringues de céfazoline? Est-il plus sécuritaire de confier la préparation d'une dose à l'infirmière, juste avant l'administration au patient, ou à la pharmacie, en sachant qu'elle conditionne parfois en lot et qu'elle réutilise certaines doses non administrées? La discussion fait ressortir plusieurs autres questions. Le résident vous demande s'il est vrai que certains médicaments sont préparés à l'extérieur par des pharmaciens d'autres établissements de santé ou même en officine privée. À qui revient la responsabilité lorsqu'un patient est contaminé par une seringue préparée par la pharmacie? Par un tiers externe? Le comité de pharmacologie ne doit-il pas approuver les modalités de telles pratiques? Le patron vous demande de préciser la nature des mesures de contrôle appliquées au produit fini. Dose-t-on la teneur, la stérilité? Vérifie-t-on l'apyrogénicité? Tient-on un registre de laboratoire permettant de retracer les préparateurs, les ingrédients, les lots, les péremptions? Comment procède-t-on à la validation microbiologique? Quelle est la méthode d'échantillonnage? Toutes ces questions sont pertinentes mais vous étonnent dans le cadre d'une tournée médicale, non? En poursuivant l'échange, vous comprenez qu'elles émanent de la lecture d'un article publié en juillet 2003 dans l'*American Journal of Health-System Pharmacy* et portant sur les liens potentiels entre des infections à *Enterobacter Cloacæ* et des préparations de ranitidine par la pharmacie chez des enfants<sup>1</sup>. La principale cause de contamination identifiée par l'enquête des Centers for Disease Control (mais sans preuve microbiologique le confirmant) était le branchement au système automatisé de remplissage du flacon multidose de ranitidine durant une période de 48 h à température ambiante alors que le fabricant conseillait de jeter le flacon après 24 h. D'autres déficiences ont également été identifiées : pas de protocole standard de lavage des mains, pas de port de jaquette, de gants, de couvre-chaussures ou de chapeau pour des

préparations de niveau de risque 2, pas de contact entre la pharmacie et le service de contrôle des infections, pas de procédure écrite sur le lavage et la désinfection des salles, surfaces et murs, sur le contrôle de l'environnement... Convaincu de la pertinence de la centralisation des additifs aux solutés, vous retournez à vos livres afin de poursuivre la discussion à la prochaine tournée.

### Une mise en contexte

Une revue de la documentation nous permet de constater que notre problématique est au premier plan de l'actualité nord-américaine. Deux éditoriaux successifs de l'*American Journal of Health-System Pharmacy* (AJHP) en décembre 2003 en témoignent. D'abord, Young rapporte les faits saillants d'une commission parlementaire du Sénat américain tenue en octobre 2003 (*Federal and state role in pharmacy compounding and reconstitution: exploring the right mix to protect patients*). On peut y lire : « we believe that the vast majority of pharmacies engaging in pharmacy compounding provide a valuable medical service that is an integral part of our modern health care system; however we have become aware of instances involving compounding in which the risks of obtaining a product of substandard quality may outweigh the benefits of obtaining the compounded drug; in addition, we have seen abuses such as large-scale drug manufacturing under the guise of pharmacy compounding ». Le comité sénatorial s'est demandé s'il était pertinent de légiférer au niveau fédéral, c'est-à-dire au niveau de la Food and Drug Administration (FDA) afin d'encadrer la pratique en matière de préparations magistrales bien qu'elle soit de la juridiction des États<sup>2</sup>. Parmi les mémoires déposés devant ce comité, Young mentionne celui du vérificateur général, qui a identifié 200 événements indésirables reliés à 71 préparations magistrales rapportés à la FDA depuis 1990. L'éditorialiste insiste sur le fait qu'on dispose de peu de données sur l'importance et la nature des activités de préparations magistrales aux États-Unis, particulièrement dans le milieu privé, qu'il n'existe aucun mécanisme obligeant la déclaration d'effets indésirables reliés aux préparations magistrales et que la formation de base des pharmaciens dans ce domaine n'est peut-être plus suffisante pour assurer une pratique adéquate par l'ensemble des pharmaciens. Young rapporte des discussions entre l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et la USP visant à développer un nouvel organisme chargé d'inspecter et de certifier, sur une base volontaire, les pharmaciens intéressés par cette pratique. On y rapporte aussi les propos de Sellers, une pharmacienne membre du défunt comité sur les préparations magistrales de la FDA : « current state compounding regulations are, in some cases, inadequate to protect public health and safety and to prevent individual patient exposures to unacceptable risks ». Talley rédige le second éditorial et s'insurge contre les nombreux retards observés en matière de conformité quant aux préparations stériles en établissements de santé, se basant sur un sondage national sur le sujet<sup>3</sup>. Enfin, Thomas Kaye de Blue Cross et Blue Shield of Oklahoma, représentant le point de vue des assureurs,

se questionne sur la sécurité et l'efficacité de préparations magistrales réalisées en pratique privée en présentant des cas de poursuites judiciaires sur le marché américain et en remettant en question les économies réalisées en utilisant des préparations magistrales à partir de matières premières moins coûteuses plutôt qu'en recourant systématiquement à des préparations commerciales<sup>4</sup>.

Chaque année, la FDA mène une analyse aléatoire de médicaments commercialisés, notamment au regard de la teneur et de la stérilité. Depuis 1996, plus de 3 000 médicaments distincts possédant l'équivalent d'un avis de conformité ont fait l'objet d'une analyse et moins de 2 % ont échoué à l'un des tests. Une analyse similaire a été menée sur des préparations magistrales de médicaments (c'est-à-dire préparation sans avis de conformité faite par des pharmaciens) et plus de 34 % ont échoué à l'un des tests. Bien que l'analyse menée par la FDA comporte des limites quant à la taille de l'échantillon et à la gamme des tests effectués, ces résultats sont préoccupants<sup>5</sup>.

Une revue de la documentation nous a permis de recenser les principales situations juridiques impliquant les préparations stériles sur le marché américain diffusées dans les médias. Le tableau I présente le profil de cas d'erreurs reliés aux préparations magistrales survenus aux États-Unis au cours de la dernière décennie. On retient de ces cas que la contamination microbienne est possible et particulièrement risquée lorsqu'il s'agit de préparations en lot.

En décembre 2003, Morris et coll. ont publié un sondage national sur l'assurance de la qualité en matière de préparations de médicaments en établissement de santé<sup>20</sup>. Ce sondage concernait le respect des recommandations pour les préparations stériles publiées par l'ASHP en juillet 2002<sup>21</sup>. Le questionnaire a été envoyé à 600 chefs de pharmacies hospitalières randomisées stratifiées selon le nombre de lits de l'hôpital, et les résultats ont été analysés et comparés à ceux des précédentes enquêtes menées en 1991 et 1995. Le questionnaire comportait 27 questions. Le taux de réponse a été de 30 %. L'auteur note qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les établissements répondants et non répondants relativement à la taille des hôpitaux, la région et la proximité de villes. On note que 98 % des établissements réalisent des préparations stériles et que 59 % des établissements réalisent des préparations par lot. Les taux ont été arrondis à l'unité pour les fins du présent article. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau II.

Parmi les tendances observées entre les enquêtes menées en 1991, 1995 et 2003, on note une augmentation des ateliers de formation supervisés (29 %, 40 % et 49 %), une augmentation de l'observation directe (71 %, 63 % et 92 %), une augmentation des prélèvements d'air (30 %, 35 % et 42 %), une progression des exercices écrits (29 %, 42 % et 34 %) et une diminution inexplicite de 10 % des systèmes automatisés depuis 1995. Parmi les points positifs décrits, on note l'importance accordée à l'utilisation des recommandations de l'ASHP pour les politiques et procédures (89 %), l'utilisation d'automates de remplissage (32 %) et les validations régulières auprès du personnel et des préparateurs (72 %). On peut toutefois

**Tableau I : Profil de cas d'erreurs reliés aux préparations magistrales aux États-Unis**

Date Lieu	Description de l'événement	Conséquence
Mars 2003 É.U. Missouri Med 4 Home Pharmacy <sup>6,8</sup>	Préparation par pharmaciens/techniciens d'une pharmacie postale spécialisée dans les préparations (n = 250 employés) de solutions aérosol d'albutérol/ipratropium et budésonide. Inspection de routine a révélé la présence de <i>Burkholderia cepacia</i> .	2 500 patients seraient concernés. La pharmacie a été obligée d'interrompre toute fabrication après avoir interdit l'accès à ses locaux à un inspecteur. La pharmacie n'aurait pas convenablement prévenu les patients du risque potentiel encouru, n'avertissant qu'un nombre restreint de patients et oubliant les prescripteurs.
Septembre 2002 É.-U. Caroline du Sud et du Nord Urgent Care Pharmacy of Spartanburg, S.C. <sup>9,10</sup>	Préparation de méthylprednisolone contaminée par <i>Exophiala</i> à la suite d'une rupture d'approvisionnement du fournisseur habituel (Depo Medrol®, Pharmacia Corp., Peapack, New Jersey). L'inspection de la santé a identifié plusieurs manquements au respect des procédures de préparation stérile : mauvais fonctionnement de l'autoclave et aucune procédure écrite, aucun indicateur de qualité testé, mauvais nettoyage selon les lignes directrices <i>ASHP Guidance for pharmacy-prepared sterile products</i> . Cultures microbiologiques ont identifié <i>E. dermatitis</i> sur des flacons non ouverts de trois lots différents de méthylprednisolone.	Un décès et trois cas souffrant de complications de méningite par <i>Exophiala</i> . Le 27 septembre 2002, il a été ordonné à cette pharmacie de cesser toute vente de médicament mais sa production avait déjà été expédiée dans les pharmacies, les hôpitaux et les cliniques de plus de 11 États (Connecticut, Illinois, Indiana, Kentucky, Louisiane, Massachusetts, Mississippi, New Hampshire, Caroline du Nord, Caroline du Sud et Virginie). Le 15 novembre 2002, la FDA a lancé une alerte concernant tous les médicaments injectables préparés par cette pharmacie.
Septembre 2002 É.-U. Californie Med-Mart Pulmonary Services of Novato <sup>11</sup>	Notification à la société par la FDA qu'elle devait obéir aux normes des fabricants industriels et pas comme une pharmacie de ville étant donné sa production massive de solutions d'inhalation. La FDA a menacé la société de mainmise si aucune mesure n'était prise pour corriger certaines déficiences dans le processus de préparation.	
Juin 2002 É.-U. Michigan Portage Pharmacy <sup>12</sup>	Rappel de 791 flacons de méthylprednisolone en raison d'une contamination.	

**Tableau I (suite) : Profil de cas d'erreurs reliés aux préparations magistrales aux États-Unis**

<p>Avril 2002 É.-U. 3 pharmacies<sup>13</sup></p>	<p>Avertissement par la FDA concernant la préparation de sucettes et baume pour les lèvres avec nicotine. Ces préparations n'ont pas encore reçu l'agrément de la FDA; actuellement, les produits préparés sont étiquetés inadéquatement, sont fabriqués à partir du salicylate de nicotine, ce qui n'est pas recommandé pour la préparation, et sont dispensés sans ordonnance de médecin.</p>	<p>La FDA réclame une réponse écrite dans les 15 jours après la réception de la lettre d'alerte assurant l'arrêt de la fabrication, sinon des poursuites pourraient être entamées.</p>
<p>Juillet 2001 É.-U. Pharmaceutical Compounding Centers of America (PCCA)<sup>11</sup></p>	<p>Violation des bonnes pratiques de fabrication notamment à cause d'une contamination croisée entre des céphalosporines et des pénicillines préparées et conditionnées sur le même appareil.</p>	
<p>Mai 2001 É.-U. Californie Doc's Pharmacy, Walnut Creek<sup>14-15</sup></p>	<p>Préparation de bêtaméthasone par pharmacien/technicien et contamination par <i>Serratia</i> de préparations réalisées à la suite d'une rupture de stock de Schering Plough. L'inspection de la santé a constaté ce qui suit : les techniciens portaient des pulls à manches longues et des bijoux, lavage des mains insuffisant, pas de port de gants, pas de séparation de la zone de préparation des autres zones de la pharmacie, ouverture de boîtes de nourriture pour chats près de la zone de préparation et aquarium pour poisson tropical dans la zone de préparation, procédures de stérilisation non appliquées. Des prélèvements ont montré la présence de <i>Serratia</i> dans la zone de préparation et sur l'équipement de fabrication.</p>	<p>38 patients ont reçu des injections contaminées; on rapporte 13 hospitalisations dont 5 méningites et 3 décès. Après la visite de l'inspecteur le 5 juin 2001, on note un arrêt des préparations en juillet 2001 et une perte de licence en novembre 2001. Suspension du personnel de la pharmacie pour 90 jours et 5 ans de mise à l'essai en janvier 2002. Licence du pharmacien suspendue pour un an. Suicide du cogérant pharmacien en mars 2002.</p>
<p>1992-2000 É.-U. Kansas City Missouri<sup>16-17</sup></p>	<p>Réalisation par un pharmacien de préparations d'oncologie moins concentrées par rapport aux prescriptions. Uniquement pour des médicaments injectables.</p>	<p>Enquête du FBI – potentiellement 4 200 patients, 400 médecins et 98 000 prescriptions concernés.</p>
<p>É.-U. Michigan<sup>18</sup></p>	<p>Contamination à <i>Chryseomonas</i> de préparations de méthylprednisolone pour injection intrathécale.</p>	
<p>1993-1997 É.-U. Miami, Floride Beach Pharmacy, LaModerna Pharmacy, and/or CDC of South Florida Inc.<sup>19</sup></p>	<p>Deux médecins, trois pharmaciens d'officine et trois pharmaciens possédant les sociétés de fabrication. Fraude de millions de dollars pour la préparation d'aérosols (albutérol, métoprotérénol, isoetharine et acétylcystéine) ne contenant pas ou très peu de principe actif. Les patients étaient payés pour fournir leur carte Medicare (50 \$/visite) et signaient leur reçu pour bonne livraison de médicament alors qu'ils n'en recevaient aucun, les médecins établissaient de fausses prescriptions (100 \$ par patient) sans voir les patients et les sociétés de fabrication étaient remboursées à tort par Medicare.</p>	<p>Fraude prouvée contre Medicare.</p>

déplore la faible conformité quant à l'habillement (2 % à 5 % selon le niveau de risque) et à l'utilisation limitée de couvre-chaussures (6 %), de masques (7 %) et de chapeaux (11 %). On note une conformité de 88 % quant à la tenue des registres des préparations de niveau de risque 1, mais seulement de 29 % et 5 % pour les préparations de niveaux de risque 2 et 3.

Certes, il est facile de décrier la pratique en matière de préparations aux États-Unis, tant dans le secteur privé compte tenu de ces erreurs importantes que dans le milieu hospitalier où le respect des lignes directrices demeure insuffisant. Mais qu'en est-il au Canada? Le rapport canadien sur les pharmacies hospitalières 2001-2002 nous renseigne peu. Toutefois, on constate la progression constante des services de distribution d'additifs pour soluté, rapportée par 81 % des répondants pour une production annuelle moyenne de plus de 100 000 doses pour patients hospitalisés/établissement type

contre plus de 6 000 doses pour patients externes/établissement type. Les répondants rapportent presque tous une production de chimiothérapie et d'alimentation parentérale. Le sondage ne vérifie pas le respect en matière de lignes directrices canadiennes ou américaines<sup>22</sup>. À Sainte-Justine, nous avons mené au cours des dernières années deux études de validation microbiologique afin de décrire le niveau de contamination des enceintes de préparation. Landry et coll. ont démontré en 1998 un taux moyen de croissance microbienne de 5 % parmi l'ensemble des prélèvements faits à l'intérieur des enceintes<sup>23</sup>. Une seconde étude menée en 2000 et qui sera soumise pour publication a révélé une croissance comparable en dépit de mesures correctrices. À notre connaissance, peu (ou pas) de départements de pharmacie d'établissements de santé ou de pharmacies privées au Québec vérifient la contamination microbienne de leurs salles, de leurs enceintes et des produits finis.

**Tableau II : Conformité de la pratique en matière de préparations magistrales stériles aux États-Unis**

Thèmes	Points positifs	Points négatifs
Politiques et procédures	89 % des pharmacies utilisent les lignes directrices de l'ASHP pour rédiger leurs procédures.	39 % des hôpitaux ont un système d'assurance de la qualité formalisé pour les préparations stériles.
Formation du personnel et entraînement	96 % des pharmaciens et 81 % des techniciens formés spécifiquement.	63 % sont globalement conformes quant à l'entraînement et à la formation du personnel.
Équipements	82 % sont conformes aux lignes directrices de l'ASHP pour les préparations de niveau de risque 1; 32 % des répondants disposent d'un système de remplissage automatisé.	19 % des répondants disposent d'une hotte à flux d'air laminaire située dans la zone de délivrance générale; 1 % n'ont pas de hotte à flux d'air laminaire. Seuls 9 % sont conformes aux lignes directrices de l'ASHP pour les préparations de niveaux de risque 2 ou 3.
Habillement	77 % sont conformes pour ce qui est des restrictions concernant les bijoux.	5 % sont conformes concernant les normes d'habillement pour les préparations de niveau de risque 1, 3 % pour le niveau de risque 2 et 2 % pour le niveau de risque 3; seulement 6 % utilisent des couvre-chapeaux, 7 % des masques et 11 % des chapeaux.
Techniques de préparation aseptique	42 % effectuent périodiquement un décompte des particules dans l'air à l'intérieur de la hotte et 15 % à l'extérieur; 90 % filtrent les solutions issues d'ampoules.	26 % testent leur surface sur le plan microbiologique dans la hotte.
Processus de validation	92 % effectuent de l'observation directe pour la formation et 90 % de l'évaluation continue de la qualité des préparations; 72 % réalisent des validations à intervalles réguliers.	Seulement 26 % utilisent des milieux de culture particuliers ( <i>mediafills</i> ) pour la formation et 30 % pour l'évaluation continue de la qualité des préparations.
Date de péremption	96 % sont conformes quant à la détermination des dates de péremption.	Seulement 3 % font des tests maison pour la stabilité des préparations.
Étiquetage	61 % sont conformes concernant l'étiquetage; 97 % ont des procédures spécifiques.	42 % ajoutent des conseils d'utilisation au besoin sur l'étiquette.
Validation du produit fini	99 % procèdent à l'inspection visuelle pour les préparations de niveau de risque 1.	37 % procèdent à des tests de validation microbiologiques sur des échantillons et 9 % recherchent des endotoxines pour les préparations de niveau de risque 1.
Préparations des médicaments à l'extérieur de la pharmacie	78 % ont des procédures; 28 % des pharmacies ont constaté une diminution de ces préparations depuis le sondage de 1995.	Concerne 14 % des préparations.
Registres et contrôles	96 % sont conformes quant à la certification des hottes; 88 % sont conformes quant à la tenue des registres pour la formation du personnel.	Seulement 5 % sont conformes quant à la tenue des registres pour les préparations de niveau de risque 3.

En somme, la mise en contexte nous indique que l'agence fédérale américaine se préoccupe de la problématique des préparations magistrales, particulièrement en pharmacie privée. Une revue de la documentation démontre qu'il existe des erreurs avec conséquences sévères pour le patient à partir de préparations magistrales. Un sondage récent publié en décembre 2003 aux États-Unis démontre qu'on doit envisager une amélioration significative des pratiques en matière de préparations en établissements de santé. Une comparaison de notre pratique par rapport à ce sondage constitue un point de départ intéressant. Une compréhension du cadre normatif applicable à la pratique québécoise s'impose afin de mieux discuter des enjeux et des pistes de solutions.

## Le cadre formatif

### *Pour une définition de fabrication et de préparation*

Au Canada, la **fabrication** des médicaments est de compétence fédérale et est encadrée par la *Loi sur les aliments et drogues* et ses règlements<sup>24</sup>. Cette loi stipule

notamment qu'un fabricant de médicaments (ou un importateur lorsque les médicaments sont fabriqués à l'étranger) doit obtenir un avis de conformité de Santé Canada afin de vendre un médicament au pays. Pour obtenir une licence d'établissement, le fabricant doit respecter les normes des bonnes pratiques de fabrication du médicament (BPF – en anglais *GMP – good manufacturing practices*)<sup>25</sup> publiées par l'Office des normes canadiennes et dont l'application est confiée à la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) de Santé Canada. Ces normes balisent les inspections menées concernant les installations, les matières premières, les procédés de fabrication et les produits finis.

Au Canada, la **préparation** des médicaments est de compétence provinciale et est encadrée par la loi sur la pharmacie de chaque province. Selon la *Loi sur la pharmacie* du Québec, « l'exercice de la pharmacie consiste à évaluer et à assurer l'usage approprié des médicaments afin notamment de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques, à préparer, à conserver et à remettre des médicaments dans le but de maintenir ou de rétablir la santé » (art. 17). « Dans le cadre de l'exercice de la pharmacie,

les activités réservées au pharmacien sont les suivantes : [...] 2° préparer des médicaments » (art. 18). Rien dans cette loi n'interdit l'achat, la préparation, la vente ou la fourniture de médicaments par une personne habilitée à le faire en vertu d'une loi<sup>26</sup>.

Compte tenu que les lois et règlements ne précisent pas la pratique en matière de préparation, l'Ordre des pharmaciens du Québec a traduit et adapté les lignes directrices de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Cette norme québécoise s'intitule *La préparation des produits stériles en pharmacie* (95.01). Le tableau III recense les principaux documents pertinents pour la préparation de médicaments susceptibles d'influencer la pratique au Canada. Nous suggérons le site d'Aeromech, qui compare de façon succincte les différentes normes applicables<sup>27</sup>.

### ***La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada***

Santé Canada a publié en juin 2000 un guide sur la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques afin d'aider notamment à mieux cerner les différences entre la préparation et la fabrication de médicaments au Canada. Le document examine entre autres les lignes directrices, les compétences et les rôles en matière de réglementation et de gestion des risques en ce qui concerne les préparations, les procédés et les pratiques professionnelles, en plus de présenter un cadre stratégique<sup>32</sup>. Le tableau IV expose les principes directeurs du document et quelques commentaires des auteurs du présent article.

« Selon le Cadre stratégique, le rôle de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

**Tableau III : Principaux documents pertinents pour la préparation de médicaments susceptibles d'influencer la pratique au Canada**

<b>Organismes</b>	<b>Éléments normatifs</b>	<b>Dernière mise à jour</b>
<b>Canada</b>		
Parlement canadien	Loi sur les aliments et drogues et ses règlements	Périodique
Inspectorat de la DGPSA Santé Canada	Page de l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/index_f.html">http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/index_f.html</a>	Périodique
Inspectorat de la DGPSA – Santé Canada	Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication – édition 2002 <sup>28</sup>	Décembre 2002
Inspectorat de la DGPSA Santé Canada	Guide La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada <sup>29</sup>	Juin 2000
Ordre des pharmaciens du Québec	La préparation des produits stériles en pharmacie – norme 95.01	Juin 1995
Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH) <sup>30</sup>	Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs)	Juin 1998
SCPH	Guidelines for bulk compounding of products in hospitals	1992
SCPH	Guidelines for preparing medications for natural rubber latex sensitive/allergic patients	2001
SCPH	Guidelines for repackaging products in health care facilities	2001
SCPH	Guidelines for preparation of sterile products in pharmacies	1996
SCPH	Guidelines for hospital pharmacy technician program	1994
<b>États-Unis</b>		
United States Pharmacopeia	Pharmaceutical Compounding – sterile preparations – chapter 797 <sup>31</sup>	Janvier 2004
FDA modernization Act	Section 127, Application of Federal Law to Practice of Pharmacy Compounding <a href="http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20127">http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115.htm#SEC.%20127</a> Guidance for FDA Staff and Industry, Compliance Policy Guides Manual, Sec 460.200, Pharmacy Compounding, <a href="http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg460-200.html">http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgdrg/cpg460-200.html</a> Page d'hyperliens sur les préparations de médicaments <a href="http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm">http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm</a> WAC 246-878 / Section 503A of the FDC Act – pharmacy compounding - 21CFR215 Pharmacy compounding	Variable
American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	Guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures	Avril 2000
ASHP	Technical assistance bulletin on pharmacy-prepared ophthalmic products	1998
ASHP	Guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products	Avril 2000
ASHP	Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs	Juin 1996

(IDGPSA) de Santé Canada consiste à évaluer et à garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des drogues et des instruments médicaux. [...] L'infrastructure de licence d'établissements et les exigences en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF) visant toutes les drogues ont été mises en place par l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments en 1997. Cette réglementation prévoit un processus complet de gestion des risques en vertu duquel les fabricants, emballeurs, étiqueteurs, grossistes,

distributeurs, importateurs, analystes doivent obtenir une licence annuelle. Les intervenants suivants ne sont pas tenus de posséder une licence d'établissement : toute personne mentionnée ci-dessous qui, conformément à une prescription, importe ou prépare un médicament non disponible au Canada, à savoir : (i) un pharmacien, (ii) un praticien ou (iii) une personne qui prépare un médicament sous la supervision d'un praticien. Le *Règlement sur le prix à payer pour les licences d'établissement* ne s'applique pas à un hôpital

**Tableau IV : Principes directeurs du document de Santé Canada sur la fabrication et la préparation de médicaments au Canada**

<b>Principes directeurs du guide de Santé Canada</b>	<b>Réflexions</b>
Il ne faut pas recourir à la pratique professionnelle de la préparation pour échapper au système d'examen et d'autorisation des médicaments.	Les ententes des groupes d'achats doivent prévoir des clauses concernant les préparations afin d'éviter toute confusion (par exemple, un centre de préparation stérile peut-il soumissionner ou seuls les fabricants sont admissibles? un médicament préparé constitue-t-il un nouveau médicament compte tenu de la préparation?, etc.). À l'heure actuelle, il est possible qu'un médicament soumis à titre de préparation soit considéré par des groupes et vienne prendre une part de marché d'un produit déjà octroyé à un autre attributaire.
Il faut que les patients puissent continuer à bénéficier d'une pharmacothérapie personnalisée, ce qui nécessite parfois l'utilisation de médicaments préparés sur mesure.	La pratique en pédiatrie est un bel exemple compte tenu de l'absence de préparations commerciales liquides pour de nombreux médicaments.
Les fournisseurs (pharmaciens, prescripteurs et hôpitaux) doivent démontrer qu'il existe des processus de gestion des risques.	Les normes pharmaceutiques actuelles ne précisent pas avec suffisamment de clarté certains aspects normatifs, notamment la nature et la fréquence des contrôles microbiologiques et environnementaux.
Il incombe aux hôpitaux de soigner leurs patients et les risques associés à ces soins.	Le recours à la sous-traitance, laquelle peut impliquer un bris de la chaîne thermique, un étiquetage non conforme et une certification externe inconnue, est préoccupant pour les établissements de santé, considérant l'état de santé des patients traités.
Les pharmaciens qui offrent des services et des produits aux patients doivent le faire dans le cadre d'une relation professionnelle établie avec ces patients et, s'il y a lieu, avec le prescripteur ou l'établissement de santé.	Compte tenu des outils et du matériel requis pour exécuter adéquatement une préparation magistrale, particulièrement si elle doit être stérile, il peut être nécessaire de recourir à un collègue. À notre avis, la relation professionnelle établie avec les patients, évoquée par Santé Canada, implique une préparation à la carte et proscrit les préparations en lot destinées à de nombreux patients. On comprend que le risque de contamination n'est pas le même quand la préparation risque d'être utilisée beaucoup plus tard et pour des lots de patients.
Les politiques en vigueur devraient imposer une réglementation minimale tout en assurant la sécurité maximale des patients.	La plupart des établissements qui achètent des produits à un tiers public ou privé n'ont pas forcément de telles ententes actuellement. Une mise à jour des politiques et procédures écrites de nos pratiques stériles est essentielle.
Il faut établir clairement les voies hiérarchiques et les paliers de communication et de responsabilité entre organismes fédéraux et provinciaux de réglementation.	Puisqu'il existe une confusion quant à la définition de préparations magistrales c. fabrication, il existe une confusion quant au rôle de suivi exercé par les ordres professionnels et Santé Canada. Une définition plus claire des préparations magistrales incluant un seuil maximal quant au nombre de patients (> 1?) s'impose.
Les organismes fédéraux et provinciaux de réglementation doivent être en mesure de surveiller et d'assurer le respect de la réglementation et des normes liées à la préparation et à la fabrication.	Par exemple, le centre de préparation de Baxter (Baxter CIVA Centre) situé à Toronto ne détient pas de licence d'établissement (à titre de fabricant de médicaments) et n'est pas admissible à une inspection de l'Ontario College of Pharmacists (la loi sur la pharmacie ne s'appliquant pas en établissement de santé). Autrement dit, ni Santé Canada ni l'Ontario College of Pharmacists n'assurent l'inspection de cette pharmacie. Cet exemple illustre la confusion qui existe à ce jour.
Les médicaments disponibles au Canada doivent être sûrs, efficaces et de qualité supérieure.	Compte tenu qu'il n'existe généralement pas de tests sur les préparations de produits finis, peu ou pas de certification structurée des personnes sur une base périodique, peu ou pas de contrôles microbiologiques sur une base périodique, il est difficile d'assurer la préparation de médicaments en lot dans le respect des normes.

public ou à un établissement de santé publique en ce qui concerne la vente de drogues : (a) à ses patients ou à ceux d'un autre hôpital public ou d'un établissement de santé publique; (b) à un autre hôpital public ou à un établissement de santé publique. Néanmoins, ces hôpitaux publics et établissements de santé publique doivent, s'il y a lieu, se conformer à la *Loi sur les aliments et drogues* d'application en ce qui concerne les licences et les bonnes pratiques de fabrication. [...] Les organismes provinciaux de réglementation (OPR) réglementent la pratique de la pharmacie, qui inclut, entre autres activités, tout ce qui a trait à la préparation, à savoir : la préparation, le réemballage et la délivrance conformément aux prescriptions reçues, et la préparation et le réemballage en prévision d'une délivrance conforme aux prescriptions reçues. »<sup>32</sup>

Selon une résolution du Bureau de l'Ordre des pharmaciens du Québec publiée en 1995, « il est résolu de considérer comme partie de l'exercice de la pharmacie, la préparation de médicaments en exécutif d'une ordonnance magistrale par un pharmacien, pour une ordonnance reçue par un collègue d'une autre officine ou d'un hôpital. [...] Dans un tel contexte, la responsabilité est partagée entre les pharmaciens impliqués. Celui qui a reçu initialement l'ordonnance demeure responsable, comme il est normal, de tout le processus relié à son exécution sauf la préparation; il doit aussi conserver l'original de l'ordonnance. Celui qui a préparé la magistrale est évidemment responsable de la qualité de son produit et il doit conserver une copie de l'ordonnance. Il n'est pas tenu d'ouvrir un dossier pour ce patient. »<sup>33</sup>

Le guide de Santé Canada précise ce qui suit : « Les hôpitaux cherchent à établir avec plusieurs autres établissements des ententes de prestation de services et des relations dans le cadre desquelles un hôpital pourra offrir des services pharmaceutiques à un autre hôpital géré par un conseil tout à fait distinct. [...] Les pharmaciens qui offrent des services de préparation et de délivrance doivent respecter les règlements provinciaux et répondre aux normes et au mode de pratique figurant dans les lignes directrices décrites dans le présent document. Toutefois, ils ne sont pas tenus de se plier aux bonnes pratiques de fabrication ou de répondre aux exigences de l'infrastructure de licence d'établissements, pourvu qu'ils se limitent à la préparation et ne procèdent à aucune fabrication. [...] Dans certains cas, les fournisseurs de services (hôpitaux, autres établissements de soins et/ou pharmacies) peuvent souhaiter acheter des services de préparation auprès d'une pharmacie licenciée. Il est proposé qu'un fournisseur de services peut donner en sous-traitance à une pharmacie licenciée de l'extérieur la fourniture de services de préparation, mais doit limiter ces services aux prescriptions reçues ou prévues pour les patients avec lesquels il existe une relation suivie pharmacien-patient-prescripteur. » Le guide fait la distinction entre la préparation par lot (« la préparation ou le réemballage de multiples unités, qui ne serviront pas à des fins immédiates, en un seul procédé, par le même opérateur conformément à une procédure de préparation par lot uniformisé ») et la préparation magistrale (« préparation de produits qui ne sont pas disponibles dans le commerce, en prévision d'une ordonnance d'un prescripteur »). Le guide ajoute : « Les pharmacies ont le droit de préparer les produits suivants en quantités limitées avant de recevoir une prescription valide, à condition qu'elles puissent prouver qu'elles ont déjà reçu par le passé ce type de prescription produite uniquement dans le cadre d'une relation suivie entre le pharmacien, le patient et le prescripteur, et à condition qu'elles

conserveront la prescription dans un dossier, comme l'exige la loi de la province : formes posologiques spéciales qui ne sont pas commercialisées et de drogues nouvelles de recherche, tel que le décrit [sic] dans les modalités d'une soumission à Santé Canada sur les DNR. Par contre, la Loi sur les aliments et drogues s'appliquera à toutes pharmacies qui : font la promotion ou la publicité qu'elles préparent certaines drogues ou classes de drogues; préparent des produits à des fins de distribution ou de vente hors de la relation entre le pharmacien, le patient et le prescripteur; préparent, en attendant de recevoir une prescription, des quantités excessives de médicaments. »<sup>32</sup>

« Les pharmacies peuvent préparer des produits stériles en vue de les délivrer directement aux patients ou afin qu'ils soient administrés à ceux-ci, à condition que la pharmacie responsable de la préparation ait établi une relation suivie entre le pharmacien, le patient et le prescripteur. Les pharmacies doivent respecter les normes et lignes directrices qui garantissent la qualité et l'innocuité des produits pharmaceutiques qu'ils préparent. Cette règle s'applique à la manipulation aseptique de produits pharmaceutiques stériles commercialisés, ainsi qu'à la production par lot de produits stériles non commercialisés. [...] Les pharmaciens d'hôpitaux peuvent offrir des services pharmaceutiques à d'autres hôpitaux dans la même province, régis par des conseils d'administration tout à fait distincts, lorsqu'il existe une entente formelle entre les conseils d'administration/les chefs de la direction/les pharmacies. Également, les pharmacies communautaires peuvent conclure des ententes formelles équivalentes afin de profiter de services de préparation spéciaux offerts par une pharmacie communautaire donnée. Ces ententes seront jugées acceptables entre des hôpitaux ou des pharmacies communautaires dans la même province lorsqu'il s'agira d'ententes formelles entre les conseils d'administration/les chefs de la direction/les pharmacies, qui énoncent : la nécessité de respecter les normes de pratique; les populations de patients qui seront visées par ces services. »<sup>32</sup>

### ***Le contexte français***<sup>34</sup>

Il est intéressant de jeter un coup d'œil à la pratique en matière de préparations sur le marché européen. Par exemple, en France, le cadre législatif et normatif de la pharmacie est établi par le Code de la santé publique, les bonnes pratiques officinales (BPO) et les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH). Ces dernières sont en cours d'élaboration. Elles ont commencé par la stérilisation et se poursuivent par le guide des bonnes pratiques de préparations hospitalières (BPPrH). Les BPPrH ont été rédigées et font l'objet d'une enquête publique avant d'être adoptées. Leur application est cependant en cours puisque tous les pharmaciens hospitaliers en ont connaissance. Elles imposent notamment les tests d'uniformité de masse et de teneur pour les gélules préparées en accord avec la pharmacopée européenne. Le test d'uniformité de teneur des gélules est exigé si le principe actif représente moins de 2 % ou moins de 2 mg de la gélule préparée. Les tests d'uniformité de masse et de teneur obligent la destruction d'une partie des gélules préparées pour comparer le poids d'une gélule pleine à celui réellement mesuré d'une gélule vide. Enfin, le décret des pharmacies à usage intérieur (PUI) publié en 2000 a pour objectif de distinguer notamment les pharmacies hospitalières des officines de ville et de leur donner un cadre juridique concernant leur organisation et leur fonctionnement. Il distingue les missions obligatoires (gestion, approvisionnement et délivrance des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux stériles, préparations magistrales)<sup>35</sup> et

division des produits pharmaceutiques) des missions soumises à autorisation (préparations hospitalières<sup>36</sup>, préparations pour expérimentation, produits de diététique à des fins médicales spéciales, stérilisation des dispositifs médicaux, radiopharmacie). L'autorisation nécessaire doit être demandée aux services de l'État par les directeurs des hôpitaux aidés par les pharmaciens.

Pour les préparations hospitalières, une autorisation de la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS) et du conseil de l'Ordre des pharmaciens et une déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est nécessaire<sup>37</sup>. Cette autorisation est basée sur une adéquation des locaux, des équipements et du personnel à l'activité. Les établissements avaient jusqu'au 30 juin 2001 pour déposer leur demande d'autorisation et trois ans à compter de la publication du décret pour se conformer aux exigences du décret. Le décret des PUI impose l'application des BPPH.

Bien qu'elles ne soient pas adoptées officiellement, il peut être intéressant de s'inspirer de ces bonnes pratiques de préparations hospitalières françaises qui s'intéressent aux procédés de fabrication, aux niveaux de risque, aux locaux et équipements, aux critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée, à l'équipement, au personnel, aux préparations et au contrôle de la qualité. À l'instar des normes américaines et canadiennes des associations pharmaceutiques, ces bonnes pratiques de préparations hospitalières proposent de façon plus précise des recommandations pour la surveillance particulière et microbiologique, tel que le présentent les tableaux V et VI. On peut raisonnablement se demander si les coûts inhérents à l'atteinte de ces normes sont acceptables, sachant que ces dernières sont semblables à celles des bonnes pratiques de fabrication. Aucune donnée publiée à ce jour ne nous permet de confirmer que ces normes sont atteignables ou non avec les infrastructures généralement disponibles au Québec. Toutefois, une réflexion s'impose avant de rejeter ces normes de pratique, compte tenu de notre objectif de prestation sécuritaire de soins aux patients.

La mission de la USP est la suivante : « to promote the public health and benefits practitioners and patients by disseminating authoritative standards and information developed by its volunteers for medicines, other healthcare technologies, and related practices used to maintain and improve health and promote optimal healthcare delivery ». Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, la USP diffuse son nouveau chapitre sur les préparations stériles (General Tests and Assays – Chapter 797 – Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations), lequel remplace le General Information Chapter 1206 – Sterile Drug Products for Home Use. On doit savoir que les chapitres ayant une numération inférieure à 1000 dans la USP ont un poids équivalent à une réglementation fédérale et peuvent être exigés par des organismes fédéraux (p. ex. FDA), d'agrément (p. ex. Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations) ou par des ordres professionnels.

L'entrée en vigueur de ce nouveau chapitre a fait l'objet de nombreuses discussions et présentations au dernier Mid Year Clinical Meeting de l'ASHP en décembre 2003. On peut accéder à ce chapitre par l'entremise du site Web de la USP ([www.uspnf.com](http://www.uspnf.com)). La consultation en ligne du chapitre est inhabituelle, en ce sens qu'elle présente à la suite les éléments éliminés (Delete the following) ou ajoutés (Add the following) et les changements apportés (Change to read).

Bien qu'il soit difficile de présenter une synthèse de documents n'ayant pas la même structure ni le même degré de précision, nous présentons au tableau VII la définition du niveau de risque et de péremption selon la USP et l'ASHP ainsi que les mesures de contrôle proposées par la norme USP. De façon générale, les salles stériles de préparations en établissement de santé et en officine sont de niveau de risque modéré, notamment à cause des préparations en réservoirs multi-jours. Ce tableau fait réfléchir quant aux contrôles de la qualité à mettre en place, particulièrement au chapitre du décompte de particules et du contrôle microbiologique.

De plus, le tableau VIII présente une analyse comparée globale des normes USP, ASHP et OPQ (SCPH). La nomenclature du tableau s'inspire des 14 thèmes proposés par la USP. Les sections de l'ASHP ou de l'OPQ ont été indiquées à titre de référence. À noter que l'ASHP utilise une nomenclature regroupée selon l'un des trois niveaux de risque (p. ex. la section 3.4 fait référence au risque 3 – la mention x.4 dans le tableau indique qu'elle s'applique aux trois niveaux de risque). Rappelons que la norme de l'OPQ s'inspire très largement de la norme de la SCPH, bien que le Québec soit la seule des provinces n'ayant pas siégé au CSHP Task Force to Develop Guidelines for Sterile Product Compounding.

## Des recommandations

À la lumière de notre mise en contexte et du cadre normatif, nous proposons des recommandations en matière de préparations magistrales applicables au contexte québécois et canadien.

- (1) Considérant le développement d'une pratique spécialisée en matière de préparations magistrales à l'échelle nord-américaine et les erreurs sérieuses documentées, Santé Canada devrait établir un seuil objectif d'interprétation permettant de distinguer la fabrication de la préparation et doit intervenir lorsqu'un pharmacien fabrique des médicaments sans détenir de licence appropriée. Une mise à jour du guide *La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada* est souhaitée.
- (2) Dans l'éventualité où Santé Canada envisageait de permettre explicitement la préparation en lot par des tiers autres que l'établissement lui-même (c'est-à-dire des ordonnances qui ne sont pas prévues pour des patients avec lesquels il existe une relation suivie pharmacien-patient-prescripteur) pour des ordonnances potentielles, que des normes canadiennes soient suggérées aux ordres professionnels, en se fondant sur les bonnes pratiques de fabrication applicables aux établissements de santé, afin d'assurer un haut niveau de conformité aux pharmacies spécialisées en préparations stériles. À notre avis, certains éléments de la norme 95.01 s'appliquant aux pharmacies (établissements et officines) effectuant des préparations en lot doivent être précisés afin de garantir la sécurité des patients.
- (3) Considérant que la préparation de médicaments est de juridiction provinciale, l'Ordre des pharmaciens du Québec devrait revoir sa définition des préparations magistrales afin de distinguer une préparation magistrale extemporanée destinée à un patient d'une préparation en lot destinée à plusieurs patients durant plusieurs jours.



- (4) Compte tenu de l'état de pénurie et des besoins exprimés par certains départements de pharmacie, et présumant que Santé Canada considère légale la préparation en lot effectuée par des centres de préparations magistrales (p.ex. le centre de préparations Baxter situé à Toronto dans un établissement de santé), que l'Ordre des pharmaciens du Québec envisage d'inspecter ce centre de préparation hors Québec si des achats continuent de s'y faire par des établissements de santé québécois. Préférentiellement, que ce centre de préparations magistrales envisage d'établir au Québec un centre de préparations magistrales compte tenu du volume potentiel et de la taille du marché.
- (5) Compte tenu de l'esprit de la *Loi sur la santé et les services sociaux sur la prestation sécuritaire de soins de santé*, l'Ordre des pharmaciens du Québec pourrait établir un mécanisme connu et permanent de notification des problématiques inhérentes aux préparations magistrales, à l'exemple des obligations de déclarations pour un fabricant de médicaments impliquant l'une de ses molécules.
- (6) Compte tenu des risques associés aux préparations magistrales, que soit mis en place un processus d'auto-certification notamment à l'intention des établissements de santé; à partir d'une grille de conformité, que chaque pharmacien soit tenu de déposer une évaluation annuelle de l'état de la situation et des correctifs envisagés, dans le cas des écarts constatés. Cette auto-certification pourrait assurer l'OPQ d'un mécanisme de contrôle récurrent.
- (7) Compte tenu de l'existence du processus d'achats groupés et des ententes en vigueur, que les groupes d'achats réfléchissent à la pertinence de créer une entente de service concernant la sous-traitance à des fins de préparations magistrales.
- (8) Compte tenu de la publication de la nouvelle norme USP, que soit mis à niveau la norme 95.01, particulièrement (et notre recommandation ne se veut pas exhaustive) en ce qui a trait aux éléments suivants : ajout de la notion de *niveau de risque*, précisions concernant les exigences de l'environnement physique, la nature et la fréquence des mécanismes de contrôle (air, contamination, équipements), la nature et la fréquence des mécanismes de formation et de certification, l'habillement, etc., en s'inspirant de la norme USP et de la mise à jour prochaine de la norme ASHP.
- (9) Compte tenu de la pénurie, de la charge de travail et des besoins de la clientèle, l'A.P.E.S. devrait prendre une position au regard de la sous-traitance de préparations magistrales en établissement de santé. Dans l'affirmative, nous pensons qu'elle devrait proposer une entente type à ses membres afin d'encadrer pleinement les activités et de protéger les patients et professionnels impliqués. Comme il a été déjà discuté précédemment, que les établissements de santé réfléchissent à la pertinence de se regrouper pour partager une infrastructure optimale en matière de préparations magistrales, notamment stériles. De plus, nous suggérons que l'A.P.E.S. développe des outils nous permettant à court terme de former et de certifier notre personnel.
- (10) Compte tenu de l'évolution des connaissances sur le sujet, que l'A.P.E.S. organise une activité de formation continue permettant aux pharmaciens de se former et d'échanger sur le sujet.

### Retour sur le cas

À la lumière de cette réflexion, vous tenez une réunion de département sur les préparations stériles afin de vous assurer que la norme de l'OPQ est bien respectée, mais plus encore que l'application pratique faite dans votre établissement, compte

**Tableau V : Recommandations pour la surveillance particulière des différentes zones d'atmosphère contrôlée**

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par mètre cube de taille égale ou supérieure à			
	0,5 um	5 um	0,5 um	5 um
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

**Tableau VI : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones contrôlées en activité**

Grade	ISO 14644-1	Federal Standard 209D (209 E)	Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes)			
			BPPrH <sup>88</sup>			
			Échantillon d'air	Boîte de Pétri (90 mm diamètre)	Géloses de contact (55 mm diamètre)	Empreintes de gant (5 doigts)
			ufc/m <sup>3</sup>	ufc/4 h	ufc/plaque	ufc/gant
A	Classe 5	100 (M3.5)	< 1	< 1	< 1	< 1
B	Classe 5	100 (M3.5)	10	5	5	5
C	Classe 7	10 000 (M5.5)	100	50	25	-
D	Classe 8	100 000 (M6.5)	200	100	50	-

### United States Pharmacopeia (USP)

tenu des limites de votre infrastructure, de la formation de votre personnel ou de toute autre contrainte propre à votre situation, tient aussi compte des nouvelles normes USP, qui

constituent la mise à jour normative la plus récente sur ce sujet. Dans une perspective de pharmacie totale, où la préoccupation du pharmacien clinicien n'est pas seulement à l'étage mais

**Tableau VII : Définition du niveau de risque et de péremption selon USP et ASHP ainsi que les mesures de contrôles proposées par la norme USP**

Niveau de risque et péremption proposés par la USP et l'ASHP			
Niveaux de risque	Faible	Modéré	Élevé
USP Définition du risque	<i>Low-risk Level</i> Manipulations stériles en circuit fermé avec mélanges d'ingrédients stériles.  Ex. Transfert du flacon original à une seringue (incluant filtration si particules de verre); mélange d'au plus trois produits à une solution de nutrition.	<i>Medium-risk Level</i> Niveau précédent incluant manipulations stériles nombreuses pour une/ plusieurs doses pour un/plusieurs patients avec mélanges et dilution d'ingrédients; sans agent de conservation.  Ex. Alimentation parentérale avec automatisation, mélange de plusieurs ingrédients, réservoirs.	<i>High-risk Level</i> Niveau précédent incluant le recours à des ingrédients non stériles et la nécessité de stériliser le produit final.
USP Péremption maximale suggérée sans tests de stérilité	Température ambiante 2-8 °C ≤ 48 h ≤ - 20 °C ≤ 14 j ≤ 45 j	≤ 30 h ≤ 7 j ≤ 45 j	≤ 24 h ≤ 3 j ≤ 45 j
ASHP Définition du risque	<i>Risk Level 1</i> Le risque est défini en fonction de la péremption recherchée; peut inclure des préparations en lot sans agents de conservation. Ex. Antibiotiques en sacs/seringues à partir du flacon original, alimentation parentérale.	<i>Risk Level 2</i> Le risque est défini en fonction de la péremption recherchée. Ex. Antibiothérapie à domicile en réservoirs, antibiotiques en sacs/ seringues à partir d'un vial multidose sans agent de conservation, alimentation parentérale avec pompes automatisées.	<i>Risk Level 3</i> Recours à des ingrédients non stériles.
ASHP Péremption limite applicable; l'ASHP ne statue pas sur la limite	Température ambiante 2-8 °C ≤ - 10 °C	≤ 28 h ≤ 7 j ≤ 30 j	≥ 28 h ≤ 7 j ≤ 30 j
Normes de contrôle proposées par la nouvelle norme USP			
Programme de contrôle de la qualité	Politiques et procédures écrites, précisant le monitoring, l'évaluation et la documentation des résultats incluant documentation stricte des erreurs/incidents/contamination.	Idem.	Idem.
Contrôle de la qualité du processus	Désinfection quotidienne. Supervision des manipulations et du respect des procédures (p. ex. habillement). Revue des ordonnances, des ingrédients et du processus. Inspection visuelle des préparations. <i>Media-Fill test procedure</i> 1 fois par année/individu. Respect de la zone critique de manipulation ( <i>Direct compounding Common area [DCCA]</i> ).	<i>Media-fill test procedure</i> plus exigeante une fois par année/individu.	<i>Media-fill test procedure</i> aux six mois incluant des préparations typiques du niveau de risque.
Contrôle sur l'environnement	Certification des hottes et enceintes aux six mois, certification des salles et anté-salles aux six mois. Contrôle microbiologique chaque mois.	Idem niveau faible.	Idem niveau faible.
Contrôle de la stérilité sur les produits finis	Non requis.	Non requis.	Recommandé.
Contrôle du personnel	Examen théorique et pratique incluant <i>media-fill</i> annuellement.		

**Tableau VIII : Analyse comparée des normes USP, ASHP, SCPH (et OPQ)**

USP chap. 797	ASHP	OPQ (SCPH)
<p><b>Introduction</b> « the content of this chapter applies to health care institutions, pharmacies, physicians practice facilities and other facilities in which compounded sterile preparations are prepared, stored and dispensed »</p>	<p><b>Dans le préambule</b> « To help pharmacists and pharmacy technicians prepare sterile products of high quality »</p>	<p>La présente norme reproduit intégralement un document intitulé Lignes directrices sur la préparation des produits stériles dans les pharmacies approuvé par la SCPH.</p>
<p><b>Responsibilities of compounding personnel</b> 14 critères définissent les responsabilités de la personne en charge des préparations stériles (formation, gestion des ingrédients, entreposage, eau stérile, stérilisation, entretien, évaluation de la teneur, emballage, environnement, étiquetage, péremption, procédures, notification des écarts, etc.). La documentation écrite est requise. On ne définit pas la formation de la personne responsable.</p>	<p><b>Dans le préambule</b> Le superviseur est le pharmacien, responsable de tous les aspects de la fabrication énoncés dans les documents.</p>	<p><b>Personnel - sections 4.1 et 4.2</b> Chaque établissement doit avoir un pharmacien désigné, connu de l'OPQ. Ce pharmacien doit notamment former et évaluer le personnel.</p>
<p><b>Compounded sterile preparations (CSPs) microbial risk levels (low, medium, high)</b> en fonction du nombre de manipulations.</p>	<p><b>Risk-Level classification</b> (1, 2 ou 3) en fonction de la péremption recherchée et des manipulations effectuées.</p>	<p><b>Défini implicitement par sections 13.1.2, 13.1.3 et 13.1.4;</b> la section 13 précise toutefois l'examen et la mise en circulation du produit final.</p>
<p><b>Verification of compounding accuracy and sterilization</b> Réfère à plusieurs autres chapitres si vous envisagez de la stérilisation par chaleur humide ou par filtration (p. ex. filtre 0,22 um).</p>	<p><b>Section 3.6</b> Applicable principalement au niveau de risque 3. Aborde aussi stérilisation chimique et irradiation.</p>	<p><b>Sections 9.5 et 12</b></p>
<p><b>Personnel training and evaluation in aseptic manipulation skills</b> Formation adéquate requise et évaluation théorique et pratique (observation directe, <i>media-fill</i>) annuelle des préparateurs requise. Description de la technique du <i>media-fill</i> présentée.</p>	<p><b>Section x.2 (personnel education, training and evaluation) et section x.7 (process validation)</b></p>	<p><b>Section 4.3 (formation et évaluation)</b> <b>Section 12 (validation du procédé)</b> Techniques non décrites.</p>
<p><b>Environmental quality and control</b> Décrit l'anté-salle (sas), la salle (de type ISO classe 8), les équipements (hottes ou isolateurs) et l'habillement (chapeau, couvre-chaussures, jaquette, gants obligatoires et masques lorsque travail dans l'enceinte sauf si fenêtre). On décrit une procédure standard de travail en 21 points. Validation des enceintes aux six mois. Validation du décompte particulière de la salle aux six mois. Validation microbiologique dans les enceintes chaque mois. Aucun seuil minimal décrit; on suggère action immédiate si augmentation de 50 % par rapport à son niveau de base.</p>	<p><b>Sections x.3, x.4, x.5, x.6</b></p>	<p><b>Sections 7, 8, 9.1 à 4, 12.2.1, 12.2.3, 12.4</b> Techniques non décrites.</p>
<p><b>Processing</b> Discute les techniques aseptiques et les ingrédients; vérification des matières premières selon leur origine et qualité. Équipements appropriés.</p>	<p><b>Section x.4</b></p>	<p><b>Sections 5, 6.1 à 6.2, 12.2.5</b></p>
<p><b>Verification of automated compounding devices for parenteral nutrition compounding</b> Modalités de calibration selon volume à préparer.</p>	<p><b>Sections x.4, x.6</b> Mesure du poids final suggérée.</p>	<p><b>Section 12.2.2</b> Étalonnage si possible.</p>
<p><b>Finished preparation release checks and tests</b> Inspection physique requise; tests pour endotoxiques requis pour niveau de risque élevé.</p>	<p><b>Sections x.6, x.10</b></p>	<p><b>Sections 9.6 et 13</b></p>
<p><b>Storage beyond-use dating</b> (voir tableau VIII)</p>	<p><b>Sections x.3, x.8</b></p>	<p><b>Section 10</b></p>
<p><b>Maintaining product quality and control after CSPs leave the compounding facility</b></p>	<p><b>Sections x.9, x.11</b></p>	<p><b>Sections 6.3 et 11</b></p>
<p><b>Patient or caregiver training</b> Nécessité d'avoir un processus formel d'évaluation et de formation du personnel, particulièrement pour l'administration à domicile.</p>	<p>Participation de la pharmacie dans tout le circuit du médicament.</p>	<p>Non décrit.</p>
<p><b>Patient monitoring and adverse events reporting</b> Déclaration à la FDA encouragée.</p>	<p>Non défini.</p>	<p>Non décrit.</p>
<p><b>The quality assurance program</b></p>	<p><b>Sections x.1, x.12</b></p>	<p><b>Sections 3, 12.1, 12.5, 14</b></p>

touche l'ensemble du circuit du médicament, vous serez désormais davantage préoccupé de la qualité des préparations magistrales faites dans votre département de pharmacie, mais plus encore de la qualité de celles faites par un tiers externe.

## CONCLUSION

La pratique de la pharmacie comporte notamment la réalisation de préparations magistrales qui répondent à des besoins de notre clientèle. Compte tenu des préoccupations cliniques et administratives des pharmaciens, une revue du contexte et du cadre normatif nous permet d'identifier des pistes de réflexion et des recommandations afin d'améliorer le niveau de pratique en matière de préparations magistrales au Québec.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussièrès

Chef du département de pharmacie

Hôpital Sainte-Justine

3175, chemin de la côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4603

Courriel : [bussiere@aei.ca](mailto:bussiere@aei.ca)

## Abstract

### Special report

In Canada, pharmaceutical compounding is under provincial jurisdiction. In January 2004, new standards in drug compounding, issued by the United States Pharmacopeia (USP), gave an opportunity to look at the practices of drug compounding, the objective of this article is to describe the pharmacists' clinical and administrative preoccupations about drug compounding. The article briefly introduces a case presentation, and then describes the background, the normative framework, the main stakes, as well as recommendations that will allow an optimal pharmaceutical practice when it comes to drug formulation.

## Références

1. Selenic D, Dodson DR, Jensen B, Arduino MJ, Panlilio A, Archibald LK. Enterobacter cloacae bloodstream infections in pediatric patients traced to a hospital pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2003 Jul 15;60(14):1440-6.
2. Young D. Senate mulls oversight of pharmacy compounding. *Am J Health-Syst Pharm* 2003 Dec 1;60:2402-6.
3. Talley CR. Sterile compounding in hospital pharmacies. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:2563.
4. Kaye T. The quandary of compounding for MCOs: administrative costs, risks and waste. *Manage Care* 2003;42-48.
5. Site de la FDA. <http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/survey.htm> (site visité le 18 janvier 2004).
6. <http://www.mummpalaw.com/FSL5CS/Custom/TOCCConsumerTips.asp> (site visité le 16 janvier 2004).
7. <http://www.ded.mo.gov/regulatorylicensing/professionalregistration/pharmacy/pdfs/pharmacy31003pressrelease.pdf> (site visité le 16 janvier 2004).
8. <http://www.druginjurylaw.com/Med4Home-contaminated-inhalants.html> (site visité le 16 janvier 2004).
9. <http://cisat.isciii.es/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm> (site visité le 16 janvier 2004).

10. Centers for Disease Control and Prevention. Exophiala infection from contaminated injectable steroids prepared by a compounding pharmacy - United States, July-November 2002. *JAMA* 2003;289:291-3.
11. Ukens C. Cover Story: Compounding Under Siege. *Drug Topics* 2003;1:44. [http://www.drugtopics.com/be\\_core/content/journals/d/data/2003/0106/dxu01a.html](http://www.drugtopics.com/be_core/content/journals/d/data/2003/0106/dxu01a.html) (site visité le 16 janvier 2004).
12. [http://www.injuryinc.com/methylprednisolone\\_mi.htm](http://www.injuryinc.com/methylprednisolone_mi.htm) (site visité le 16 janvier 2004).
13. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01144.html> (site visité le 16 janvier 2004).
14. Ukens C. Cover Story: Compounding Under Siege. *Drug Topics* 2003;1:45. [http://www.drugtopics.com/be\\_core/content/journals/d/data/2003/0106/dxu01a.html](http://www.drugtopics.com/be_core/content/journals/d/data/2003/0106/dxu01a.html) (site visité le 16 janvier 2004).
15. [http://www.iipc.com/\\_pdf/quality.pdf](http://www.iipc.com/_pdf/quality.pdf) (site visité le 15 janvier 2004).
16. <http://kansascity.fbi.gov/kcmstate042202.htm> (site visité le 15 janvier 2004).
17. [http://www.iipc.com/\\_pdf/quality.pdf](http://www.iipc.com/_pdf/quality.pdf) (site visité le 15 janvier 2004).
18. <http://cisat.isciii.es/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5149a1.htm> (site visité le 16 janvier 2004).
19. <http://miami.fbi.gov/pressrel/2002/mm072602a.htm> (site visité le 16 janvier 2004).
20. Morris AM, Schneider PH, Pedersen CA, Mirtallo JM. National Survey of quality assurance activities for pharmacy-compounded sterile preparations. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 2567-76.
21. ASHP. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. American Society of Health System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1150-69.
22. Rapport canadien sur les pharmacies hospitalières 2001-2002. [http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep\\_2002\\_DistribF.asp](http://www.lillyhospitalsurvey.ca/hpc2/content/rep_2002_DistribF.asp) (site visité le 27 janvier 2004).
23. Landry C, Bussièrès JF, Lebel P, Forest JM, Hildgen P, Laferrière C. Factors affecting the sterility of work areas in barrier isolators and a biological safety cabinets. *Am J Health-Syst Pharm* 2001;58:1009-14.
24. Gouvernement du Canada. Loi sur les aliments et drogues, L.R. 1985, ch. F-27, et Règlement sur les aliments et drogues, C.R.C., ch. 870.
25. Gouvernement du Canada. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - édition 2002. [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp\\_guidelines\\_2002\\_entire\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_guidelines_2002_entire_f.html) (site visité le 14 janvier 2004).
26. Gouvernement du Québec. Loi sur la pharmacie. [http://publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=P\\_10/P10.html](http://publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=P_10/P10.html) (site visité le 22 janvier 2004).
27. Aeromech. Frequently asked questions. [www.aeromechindia.com/faq/faq.htm](http://www.aeromechindia.com/faq/faq.htm) (site visité le 1<sup>er</sup> février 2004).
28. Santé Canada. Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication - édition 2002. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp\\_guidelines\\_2002\\_tc\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/gmp_guidelines_2002_tc_f.html) (site visité le 1<sup>er</sup> février 2004).
29. Santé Canada - Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada. 2001. [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol\\_fram\\_man\\_comp\\_drug\\_prod\\_can\\_e.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol_fram_man_comp_drug_prod_can_e.htm) (site visité le 6 janvier 2004).
30. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. [www.cshp.ca](http://www.cshp.ca) (site visité le 4 janvier 2003).
31. Pharmaceutical compounding - sterile preparations (general information - chapter 797). Dans : USP, 27<sup>th</sup> rev. et The National Formulary 22<sup>nd</sup>. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention, 2003.
32. Santé Canada - Direction générale des produits et des aliments. La fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada. 15 juin 2000. [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol\\_fram\\_man\\_comp\\_drug\\_prod\\_can\\_entire\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/inspectorate/pol_fram_man_comp_drug_prod_can_entire_f.html) (site visité le 19 décembre 2003).
33. Ordre des pharmaciens du Québec. Informations professionnelles n° 75. Juillet 1995.
34. Pages d'intérêt retracées sur le moteur du CHUROUEN. <http://www.chu-rouen.fr/ssf/envir/surveillanceenvironnement.html> (site visité le 1<sup>er</sup> février 2004).
35. Selon l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique, une préparation magistrale s'entend de « tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ».
36. Selon l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique, une préparation hospitalière s'entend de « tout médicament, [...] en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée [...] Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement ».
37. Arrêté du 29 décembre 2003 fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières prévues à l'article L. 5121-1 (2°) du Code de la Santé Publique.
38. Bonnes pratiques de préparations hospitalières françaises. <http://afssaps.sante.fr/html/5/rbp/hosmag.pdf> (site visité le 21 janvier 2004).