

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 29

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Kaline SOICHI
Née le 12 mars 1993 à Versailles (78)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE
21 mai 2021

**Mise aux normes du laboratoire de contrôle du CHRU
de Tours conformément à la réglementation**

JURY

Président : Mr ALLOUCHI Hassan, Professeur des Universités, Université de Tours - TOURS

Directeur de thèse : Mr RESPAUD Renaud, Pharmacien MCU-PH, Université de Tours - TOURS

Membre : Mr PERRUT Stéphane, Pharmacien d'officine, Université de Paris Sud - ORLEANS

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS

| | | |
|----------------------------|---------------------|--|
| ALLOUCHI | Hassan | CHIMIE PHYSIQUE |
| ANTIER | Daniel | PHARMACIE CLINIQUE |
| BRAND | Denys | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER | Stéphane | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| CHOURPA | Igor | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| CLASTRE | Marc | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| DIMIER-POISSON | Isabelle | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| EMOND | Patrick | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile | PHARMACOGNOSIE |
| GIRAUDEAU | Bruno | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| LANOTTE | Philippe | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| MAHEO | Karine | PHYSIOLOGIE |
| MAUPOIL-DAVID | Véronique | PHARMACOLOGIE |
| POUPLARD | Claire | HEMATOLOGIE |
| THIBAULT | Gilles | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE |

3 PROFESSEURS EMERITES

| | | |
|-------------------|--------------------|--|
| AGAFONOV | Viatcheslav | CHIMIE PHYSIQUE |
| GUILLOTEAU | Denis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| BARIN | Francis | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |

38 MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|---------------------------|------------------|--|
| ALLARD-VANNIER | Émilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| ARLICOT | Nicolas | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| AUBREY | Nicolas | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE |
| BAKRI | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE |
| BESSON | Pierre | PHYSIOLOGIE |
| BIRER-WILLIAMS | Caroline | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER | Franck | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| BORDY | Romain | PHARMACOLOGIE |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie | PHARMACOGNOSIE |
| BOUVIN-PLY | Mélanie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT | Martine | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX | Pierre | PHARMACOLOGIE |
| DAVID | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |

| | | |
|-------------------|----------------|---|
| DELAYE | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DENEVAULT | Caroline | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE |
| DUMAS | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE |
| GERMON | Stéphanie | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| GLEVAREC | Gaëlle | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| HERVE-AUBERT | Katel | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| JUSTE | Matthieu | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| LAJOIE | Laurie | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| LANOUE | Arnaud | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| MARC | Jillian | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES |
| MARCHAIS | Hervé | PHARMACIE GALENIQUE |
| MAVEL | Sylvie | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MUNNIER | Émilie | PHARMACIE GALENIQUE |
| OMBETTA-GOKA | Jean-Édouard | CHIMIE ORGANIQUE |
| UDIN | Audrey | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| PASQUALIN | Côme | PHARMACOLOGIE |
| PRIE | Gildas | CHIMIE ORGANIQUE |
| RESPAUD | Renaud | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| SOUCE | Martin | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE |
| TAUBER | Clovis | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VELGE-ROUSSEL | Florence | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE |
| VERCOUILLIE | Johnny | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| VERGOTE | Jacky | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA |
| QUALITE | | |
| VIERRON | Emilie | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
| ZHANG | Bei-Li | PHARMACOLOGIE |

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

| | | |
|--------|---------|-----------------------------|
| VANIER | Antoine | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |
|--------|---------|-----------------------------|

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

| | | |
|--------|--------|--------|
| CHALON | Sylvie | INSERM |
|--------|--------|--------|

2 CHARGES DE RECHERCHE

| | | |
|---------|--------------|------|
| MEVELEC | Marie-Noëlle | INRA |
| MOIRE | Nathalie | INRA |

1 PRAG

| | | |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

1 PAST

| | | |
|--------|---------|-------------------|
| JOYEUX | Vincent | FILIERE PHARMACIE |
|--------|---------|-------------------|

3 AHU

| | | |
|-------------------|--------|--|
| FOUCAULT | Amélie | HEMATOLOGIE |
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura | PHARMACIE CLINIQUE |
| MARLET | Julien | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 28.03.2021

L' tudiante
Mlle Kaline Soichi

Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier Renaud mon directeur de thèse pour m'avoir encadrée tout au long de cette épreuve, pour m'avoir écoutée, conseillée et guidée, pour les histoires et les pauses café. Vous m'avez aidée bien plus que je n'oserais l'admettre de vive voix, vous m'avez apporté beaucoup de joie et fait gagner un ami.

Merci à Monsieur Hassan Allouchi pour avoir accepté d'être mon président de jury, pour votre disponibilité et votre temps accordé.

Merci également à Monsieur Stéphane Perrut d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir tendu la main quand le contexte n'y était pas favorable.

Merci à l'équipe du laboratoire de contrôle Marie-Laure Lucas, Philippe Gérard et Louis Fayolle pour votre bonne humeur, votre pédagogie et pour tous les bons moments passés au cours de mes deux stages. J'ai adoré travailler avec vous.

Merci à mes parents et à mes frères et sœurs, mais surtout à toi maman. Je sais ce que tu as traversé et ce que tu as fait pour que je réussisse et pour mon bonheur. Ces mots ne suffiront pas pour te dire combien je t'aime et te suis reconnaissante.

Merci à toute l'équipe officinale : Stéphane (encore), Béné, Christine, Céline, Pauline, Amélie pour votre patience (les vérifs d'ordos), pour m'avoir « stimulée » dans la rédaction de ma thèse, et pour avoir supporté mes blagues tout ce temps.

Merci à Toto d'être toi-même et de m'aimer sans ne jamais rien me reprocher. J'ai la chance de pouvoir te compter parmi mes meilleurs amis depuis toutes ces années et pour encore plein d'autres je l'espère. Merci à Camsouille, Ludo et Christo, mes autres amours qui comblent ma vie.

Merci à Margot, Fanny, Manon pour les précieux moments partagés, les soirées, les marathons de révisions passés durant toutes ces années de fac.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ENSEIGNANTS | 2 |
| SERMENT DE GALIEN | 4 |
| REMERCIEMENTS | 5 |
| TABLE DES MATIERES | 6 |
| LISTE DES FIGURES | 9 |
| LISTE DES TABLEAUX | 10 |
| LEXIQUE | 11 |
| INTRODUCTION | 12 |
| PARTIE I : PRESENTATION DU LABORATOIRE DE CONTROLE | 14 |
| I. LOCAUX, MATERIELS ET METHODES | 14 |
| II. ACTIVITES DU LABORATOIRE DE CONTROLE | 17 |
| A. DOSAGE DES POCHEs DE NUTRITION | 17 |
| B. DOSAGE DES GELULES | 18 |
| C. CONTROLE DES EAUX D'HEMODIALYSE | 19 |
| III. CONCLUSION | 22 |
| PARTIE II : ETUDE DES BONNES PRATIQUES DE PREPARATION | 24 |
| I. ANALYSE DES BPP ET ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | 25 |
| • CHAPITRE 1 – MANAGEMENT DU SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE | 25 |
| • CHAPITRE 2 – PERSONNEL | 26 |
| • CHAPITRE 3 – LOCAUX ET MATERIEL | 28 |
| • CHAPITRE 4 – DOCUMENTATION | 30 |
| • CHAPITRE 5 – OPERATIONS CONDUISANT A LA REALISATION D'UNE PREPARATION | 32 |
| • CHAPITRE 6 – CONTROLE DE LA QUALITE PHARMACEUTIQUE | 32 |
| • CHAPITRE 7 – ACTIVITES DE SOUS-TRAITANCE | 35 |
| • CHAPITRE 8 – RECLAMATIONS ET RAPPELS DE PREPARATIONS | 35 |
| • CHAPITRE 9 – AUTO-INSPECTIONS | 36 |
| II. SYNTHESE DE L'ANALYSE DES BPP ET EVALUATION DE LA CONFORMITE DU LABORATOIRE DE CONTROLE AUX BPP | 36 |
| III. CONCLUSION SUR LA CONFORMITE AUX BPP DU LABORATOIRE DE CONTROLE | 41 |

I. ANALYSE DE LA NORME, ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE DE CONTROLE ET

| | |
|--|-----------|
| CHANGEMENTS NECESSAIRES | 45 |
| 4. EXIGENCES GENERALES | 45 |
| 4.1. Impartialité | 45 |
| 4.2. Confidentialité | 46 |
| 5. EXIGENCES STRUCTURELLES | 47 |
| 6. EXIGENCES RELATIVES AUX RESSOURCES | 47 |
| 6.1. Généralités | 47 |
| 6.2. Personnel | 48 |
| 6.3. Installations et conditions ambiantes | 48 |
| 6.4. Equipements | 49 |
| 6.5. Traçabilité métrologique | 50 |
| 6.6. Produits et services fournis par des prestataires externes | 51 |
| 7. EXIGENCES RELATIVES AU PROCESSUS | 51 |
| 7.1. Revue des demandes, appels d'offres et contrats | 51 |
| 7.2. Sélection, vérification et validation des méthodes | 52 |
| 7.3. Echantillonnage | 53 |
| 7.4. Manutention des objets d'essai ou d'étalonnage | 53 |
| 7.5. Enregistrements techniques | 54 |
| 7.6. Evaluation de l'incertitude de mesure | 54 |
| 7.7. Assurer la validité des résultats | 55 |
| 7.8. Rapport sur les résultats | 55 |
| 7.9. Réclamations | 56 |
| 7.10. Travaux non conformes | 57 |
| 7.11. Maîtrise des données et gestion de l'information | 57 |
| 8. EXIGENCES RELATIVES AU SYSTEME DE MANAGEMENT | 58 |
| 8.1. Options | 58 |
| 8.2. Documentation du système de management (Option A) | 58 |
| 8.3. Maîtrise de la documentation du système de management (Option A) | 59 |
| 8.4. Maîtrise des enregistrements (Option A) | 59 |
| 8.5. Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités (Option A) | 59 |
| 8.6. Amélioration (Option A) | 59 |
| 8.7. Actions correctives (Option A) | 59 |
| 8.8. Audits internes (Option A) | 59 |
| 8.9. Revues de direction (Option A) | 60 |

| | |
|---|-------------------|
| II. RESUME DE L'ETUDE DE LA NORME ISO 17025 ET EVALUATION DE LA CONFORMITE DU LABORATOIRE A LA NORME | 60 |
| III. CONCLUSION | 64 |
| <u>PARTIE IV : ACTIVITE DE SOUS-TRAITANCE AU LABORATOIRE DE CONTROLE</u> | <u>65</u> |
| I. INTEGRATION DU CONTEXTE DE SOUS-TRAITANCE DANS L'ETUDE DES BPP | 65 |
| • CHAPITRE 7 – ACTIVITES DE SOUS-TRAITANCE | 66 |
| • CHAPITRE 8 – RECLAMATIONS ET RAPPELS DE PREPARATIONS | 67 |
| II. INTERET POUR LE LABORATOIRE DE CONTROLE | 67 |
| 3.1. Impartialité | 68 |
| 6.3. Installations et conditions ambiantes | 68 |
| 7.3. Echantillonnage | 68 |
| 7.4. Manutention des objets d'essai ou d'étalonnage | 69 |
| 7.9. Réclamations | 69 |
| III. CONCLUSION ET INTERET POUR LE LABORATOIRE DE CONTROLE | 69 |
| <u>DISCUSSION - CONCLUSION</u> | <u>72</u> |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | <u>74</u> |
| <u>LISTE DES ANNEXES</u> | <u>76</u> |
| <u>ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT</u> | <u>103</u> |
| <u>PAGE DE SIGNATURES</u> | <u>104</u> |
| <u>RESUME DE THESE</u> | <u>105</u> |

Liste des figures

| | |
|---|-----------|
| <i>Figure 1 — Schéma explicatif du principe d'hémodialyse.....</i> | <i>20</i> |
| <i>Figure 2 — Diagramme de cause à effet et méthode des 5M.....</i> | <i>24</i> |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----------|
| <i>Tableau I — Éléments dosés dans les poches de nutrition et leur technique d'analyse.</i> | <i>18</i> |
| <i>Tableau II — Gélules contrôlées au laboratoire de contrôle et leur technique d'analyse.</i> | <i>19</i> |
| <i>Tableau III — Éléments dosés dans les eaux et leur technique d'analyse.....</i> | <i>21</i> |
| <i>Tableau IV — Durée d'archivage en fonction de la documentation.....</i> | <i>31</i> |
| <i>Tableau V — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 2 des BPP.....</i> | <i>37</i> |
| <i>Tableau VI — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 3 des BPP.....</i> | <i>38</i> |
| <i>Tableau VII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 4 des BPP.....</i> | <i>39</i> |
| <i>Tableau VIII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 6 des BPP.....</i> | <i>40</i> |
| <i>Tableau IX — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 9 des BPP.....</i> | <i>41</i> |
| <i>Tableau X — Tableau récapitulatif des changements apportés au laboratoire et ceux restant à mettre en place.....</i> | <i>42</i> |
| <i>Tableau XI — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 4 de la norme ISO 17025.....</i> | <i>60</i> |
| <i>Tableau XII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 5 de la norme ISO 17025.....</i> | <i>61</i> |
| <i>Tableau XIII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 6 de la norme ISO 17025.....</i> | <i>62</i> |
| <i>Tableau XIV — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 7 de la norme ISO 17025.....</i> | <i>63</i> |
| <i>Tableau XV — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément aux BPP et à la norme ISO 17025 après intégration du projet de sous-traitance.....</i> | <i>70</i> |

Lexique

AC : Article de conditionnement

AFNOR : Association Française de Normalisation

AQ : Assurance Qualité

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CEN : Comité Européen de Normalisation

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

CSP : Code de la Santé Publique

DEDL : Détecteur évaporatif à diffusion de lumière

EIG : Effet Indésirable Grave

EMA : European Medicines Agency

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendants

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Pression

ICH : International Council of Harmonization

ICP : Inductively Coupled Plasma → Technique analytique à plasma induit

ICP-MS : Spectrométrie de Masse couplée à l'ICP

ICP-OES : Spectrométrie à Émission Optique couplée à l'ICP

IE : Impuretés élémentaires

IEC : Commission électrotechnique internationale

ISO : Organisation internationale de normalisation

MP : Matière Première

PF : Produit Fini

PPRIGO : Production Pharmaceutique pour la Recherche Institutionnelle du Grand Ouest

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

UV : Ultraviolets

Introduction

Le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours est le premier employeur de la Région Centre et occupe une place privilégiée dans l'organisation sanitaire en accueillant près de 150 000 patients chaque année. Avec un budget annuel d'environ 656 millions d'euros et plus de 8 831 salariés, il est un acteur incontournable dans l'économie régionale et contribue activement à son dynamisme. Sa capacité d'accueil atteint approximativement 2000 lits et places sur l'ensemble des 6 sites de soins [1][2] :

- Hôpital Bretonneau (825)
- Hôpital Trousseau (507)
- Hôpital Clocheville (209)
- EHPAD de l'Ermitage (192)
- Centre psychothérapique (174)
- Clinique Psychiatrique Universitaire (60)

Parmi les sites de soins susmentionnés sont recensés trois hôpitaux : l'hôpital Bretonneau englobant le pôle médecine, l'hôpital Trousseau où se situe le service des urgences, et l'hôpital Clocheville spécialisé dans la prise en charge pédiatrique. Dans l'exercice de leurs activités, ces hôpitaux sont amenés à consommer et réaliser des produits devant satisfaire à des exigences imposées par des normes. Cette conformité aux exigences est notamment assurée par les analyses réalisées au sein du laboratoire de contrôle physico-chimique. Il n'en existe qu'un seul au CHRU de Tours, situé au sein de l'hôpital Trousseau et réalisant ainsi des prestations analytiques pour le compte des trois sites hospitaliers.

Le rôle du laboratoire de contrôle est donc de s'assurer que les échantillons qu'il a reçus ou prélevés sont conformes aux normes imposées par les monographies en vigueur. Son activité de contrôle et son verdict décisif, lui confèrent un rôle majeur dans la démarche qualité au sein du CHRU. Il est alors pertinent de s'interroger sur l'aspect réglementaire qui encadre le laboratoire de contrôle : quel(s) texte(s) réglementaire(s) s'applique(nt) et quels sont les moyens mis en œuvre pour assurer la qualité des prestations réalisées ?

Le fonctionnement du laboratoire et les contrôles qu'il réalise sont encadrés par les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP). Leur mise en application est une obligation et particulièrement pour le laboratoire appartenant à une structure hospitalière et réalisant des analyses de contrôle de conformité de produits.

De surcroît, le laboratoire peut également prétendre à l'accréditation ISO 17025 dans le but d'approfondir sa démarche qualité. Cette norme établit des exigences générales concernant les laboratoires d'étalonnages et d'essais souhaitant obtenir l'accréditation. Sa mise en application n'est pas obligatoire à l'inverse des BPP, mais peut s'avérer être un bonus pour le laboratoire.

Par ailleurs, au vu de l'activité du laboratoire, serait-il envisageable d'étendre son champ d'action à un public plus large, notamment aux industries pharmaceutiques n'ayant pas de laboratoire de contrôle au sein de leur structure et souhaitant contrôler la conformité de leurs produits finis ? Dans cette perspective, l'accréditation ISO 17025 pourrait être un atout incontestable pour le laboratoire de contrôle et permettrait d'ajouter du poids à sa crédibilité en tant que prestataire d'analyses de conformité. Ouvrir l'activité du laboratoire aux industries privées nécessiterait la mise en place d'un cadre particulier qu'il serait intéressant d'étudier.

L'objectif de cette thèse, après avoir présenté le laboratoire de contrôle et son fonctionnement, sera en premier lieu d'étudier les BPP et d'établir un constat des changements nécessaires à mettre en place s'il y en a, puis de conclure sur la conformité du laboratoire aux BPP. En second lieu nous étudierons la norme ISO 17025 selon la même démarche puis, après avoir identifié les changements s'avérant nécessaires, nous serons en mesure d'évaluer avec plus de recul l'éligibilité du laboratoire à l'accréditation ISO 17025. Ce constat établi nous permettra ainsi de cibler les points sur lesquels une mise aux normes s'impose, puis d'étudier brièvement la faisabilité du projet de sous-traitance d'analyses physico-chimiques par le laboratoire de contrôle pour des établissements publics et privés. Ce projet, permettrait d'abord de développer et challenger l'activité du laboratoire, d'apporter un bénéfice financier dans ses activités et ainsi lui permettre d'envisager des investissements ; et par ailleurs, de concurrencer les laboratoires d'analyses dont les prix sont disproportionnés au regard de la technique utilisée.

Partie I : Présentation du laboratoire de contrôle

Le laboratoire de contrôle est un secteur d'activité du service Qualité appartenant à la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur) du pôle Santé Publique et Produits de Santé de l'hôpital Trousseau (Annexe 1). Son personnel, composé de trois techniciens et d'un pharmacien responsable, est sous la responsabilité d'un cadre du personnel et du chef de service de la PUI.

Le laboratoire joue effectivement un rôle clé dans la démarche Qualité de l'hôpital puisqu'il propose de nombreuses prestations de contrôle de conformité listées sur la plaquette du laboratoire (Annexe 2), disponible au public sur le site du CHRU de Tours [3] :

- Contrôle de paramètres physico-chimiques tels que le pH, la conductivité et l'osmolalité, la masse et la teneur.
- Contrôle des caractères organoleptiques.
- Étude de la stabilité physico-chimique.
- Recherche de métaux lourds.

Pour permettre la réalisation optimale des contrôles analytiques, les techniciens ont accès à des locaux, équipements, matériels qualifiés et suivent des méthodes procédurées ayant été préalablement développées et validées.

I. Locaux, matériel et méthodes :

Le laboratoire possède une superficie de 81,64 m² et est équipé d'une salle de pesée, d'une laverie et d'une salle principale séparée en une zone de bureautique et une zone de manipulation avec trois paillasses comme indiqué sur le plan (Annexe 3).

L'équipement à disposition comprend notamment :

- Un osmomètre permettant la mesure de l'osmolalité, c'est-à-dire le nombre d'osmoles¹ de soluté par kilogramme de solvant,
- Un photomètre de flamme permettant le dosage de sodium et de potassium,

¹ Une osmole est l'unité de mesure correspondant à la quantité de matière désignant une mole de particules en solution.

- Un spectrophotomètre UV permettant la mesure de l'absorbance d'une solution,
- Une sorbonne pour la manipulation des déchets toxiques et des produits à risques,
- Une chaîne HPLC couplée à détecteur UV permettant la quantification et l'identification de molécules détectable en UV,
- Une chaîne HPLC à DEDL (Détecteur Évaporatif à Diffusion de Lumière intégrée) utilisé pour la quantification et l'identification de molécules non volatiles dans un solvant volatil,
- Un spectromètre d'émission optique par plasma à couplage inductif (ICP-OES) utilisé pour le dosage des métaux lourds dans des échantillons,
- Un pH-mètre,
- Deux balances (une balance analytique et une balance de précision) installées dans une hotte à pesée,
- Une balance à bol vibrant permettant la pesée de gélules,
- Un bain à ultrasons utilisé pour favoriser la dissolution d'un soluté.

Les équipements installés au laboratoire sont qualifiés, validés et possèdent un planning de maintenance périodique assurant la réalisation des analyses dans des conditions optimales. Ces analyses se déroulent selon des méthodes préalablement développées, testées et validées afin de garantir un certain seuil de qualité.

Le développement de méthode consiste principalement en une recherche d'informations relatives au dosage de la substance active (SA) à laquelle on s'intéresse. Cette recherche s'opère à travers la littérature existante comme, les Pharmacopées Française et Européenne, les publications scientifiques ou autres supports scientifiques pouvant servir de base de test pour la méthode de dosage à développer. C'est ainsi qu'est alors développée une méthode amenée à être testée et modifiée. Au fil des essais et à la condition de résultats d'analyse satisfaisants, la méthode sera finalement validée.

L'étape de validation permet une confirmation de l'efficacité et de la fiabilité de la méthode développée, par reproduction de l'analyse sur trois jours successifs dans des conditions similaires et réalisée par trois opérateurs différents. Ces changements de paramètres permettent d'identifier les biais potentiels et d'évaluer la performance de la méthode en fonction des exigences fixées : le profil d'exactitude, la répétabilité, la fidélité intermédiaire, la justesse et les interférences testées. Les résultats globaux de cette évaluation de méthode sont résumés sur une fiche (Annexe 4) conservée dans la zone bureautique du laboratoire. La validation se

conclut par la vérification et la signature des résultats par le pharmacien responsable, rendant ainsi le laboratoire apte à réaliser un contrôle sur des gélules de la SA étudiée. Au laboratoire de contrôle, 80% des méthodes de dosage développées ont été validées.

Une fois validée, la méthode de dosage doit être procédurée afin de permettre à tout opérateur de la réaliser. La procédure de dosage (Annexe 5) est un document de synthèse établi pour une substance active spécifique. Elle est constituée de trois parties distinctes, la première indiquant :

- La méthode choisie pour le dosage (par spectromètre UV-visible ou par HPLC),
- Le solvant utilisé,
- La longueur d'onde à laquelle la lecture est faite,
- La concentration cible de la molécule,
- Une référence au rapport de validation de la méthode,
- Les précautions de manipulation et de sécurité individuelle,
- Les bidons d'élimination des déchets pour cette méthode.

La seconde partie de la procédure procure des informations relatives à la gamme d'étalonnage. Il est indiqué la date et le protocole de sa réalisation ainsi que la préparation des points de gamme choisis autour de la concentration cible. La dernière partie de la procédure concerne le dosage des gélules en fonction de leur teneur en SA. Les procédés de solubilisation et de dilution varieront selon la teneur initiale de la gélule de sorte à obtenir un échantillon à la concentration cible. Un échantillon-contrôle est toujours réalisé en parallèle du dosage des gélules et sa fabrication est également détaillée dans cette partie de la procédure. Des informations concernant le temps minimum de solubilisation, la nécessité d'un passage des échantillons dans un bain à ultrasons et le type de cuvettes utilisées pour la lecture au spectromètre sont également précisées.

Le développement et la validation des méthodes de dosage sont des notions importantes dans la démarche qualité car elles permettent d'assurer la répétabilité des méthodes testées dans le respect de la qualité. Les informations générées au cours de ces étapes sont conservées dans des enregistrements, tandis que les méthodes validées sont procédurées et mises à disposition du personnel afin d'être intégrées dans les activités du laboratoire.

II. Activités du laboratoire de contrôle :

Le laboratoire travaille en lien étroits avec l'hôpital Clocheville puisque ce dernier fabrique de nombreuses préparations devant subir une étape de contrôle. En effet, cet hôpital est spécialisé dans la prise en charge des nourrissons, bébés et enfants, qui sont des patients particuliers en termes de dosage médicamenteux. Malheureusement, beaucoup de médicaments n'ont pas de dosage pédiatrique adapté permettant leur prise en charge. L'hôpital Clocheville gère donc lui-même la fabrication des gélules et des poches de nutrition parentérales nécessaires à leurs soins. Ces préparations envoyées au laboratoire de contrôle de l'hôpital Trousseau via le transport inter-hospitalier Logicourses, sont contrôlées selon les délais d'urgence indiqués sur les fiches de demande d'analyse et rentrent dans le travail de routine effectué au laboratoire de contrôle.

A. Dosage des poches de nutrition :

Les poches de nutrition parentérale, administrées chez l'enfant, servent à restaurer ou maintenir l'état nutritionnel et assurer la croissance. Ce sont des préparations magistrales, elles ne peuvent donc être fabriquées et dispensées uniquement sur prescription. En effet, d'après l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique [4], une préparation magistrale correspond à « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché [...] ». La constitution d'une poche de nutrition peut être un mélange d'**acides aminés** et de **glucose**, auquel cas la poche est dite « de mélange binaire » ; mais à cela peuvent s'ajouter des **émulsions lipidiques**, faisant de ce mélange un mélange ternaire. Les poches peuvent également être supplémentées en **électrolytes** (sodium, potassium), en **oligoéléments** et en **vitamines** si besoin est. Elles sont fabriquées quotidiennement dans le service Pharmacie de l'hôpital Clocheville, sous hotte à flux d'air laminaire horizontal dans une zone d'atmosphère contrôlée (ZAC). Suite à cette production, un contrôle de pesée est réalisé par la PUI de Clocheville avec une marge de poids tolérée de 3%. Après fabrication et avant administration, les poches sont conservées au réfrigérateur et à l'abri de la lumière afin de conserver l'intégrité des vitamines et oligo-éléments qui sont photosensibles.

Chaque poche de nutrition est échantillonnée afin de permettre la réalisation de contrôles qualité :

- Un contrôle bactériologique réalisé au sein du laboratoire d'Hygiène Hospitalière.
- Un contrôle physico-chimique, réalisé par le laboratoire de contrôle.

Les contrôles physico-chimiques effectués par le laboratoire de contrôle sur les poches de nutrition correspondent aux dosages de sodium, de potassium, de glucose, d'acides aminés. Plus rarement, pour les poches de nutrition par voie veineuse parentérale, est réalisé le contrôle de l'osmolalité. Les techniques et l'équipement d'analyse diffèrent selon les éléments dosés.

Tableau I — Éléments dosés dans les poches de nutrition et leur technique d'analyse.

| | Elements dosés | | | | |
|--------------------|--------------------|---|-----------|------------|---------------|
| | Glucose | Sodium | Potassium | Osmolalité | Acides aminés |
| Matériel d'analyse | Spectro-photomètre | Photomètre de flamme (ICP-OES à l'avenir) | | Osmomètre | HPLC-DEDL |

Le contrôle des poches de nutrition est un contrôle dit « de routine » puisqu'il est obligatoirement réalisé quotidiennement. Mais cette notion de routine s'applique également aux gélules dont les contrôles sont effectués de façon ponctuelle, en fonction de la production et des besoins de traitements pédiatriques.

B. Dosage des gélules :

Les gélules sont, comme pour les poches de nutrition, soumises aux BPP et à la Pharmacopée Européenne. À la différence des poches de nutrition, ce sont des préparations hospitalières. D'après l'article L5121-1 du CSP [4], il s'agit donc de médicaments préparés à l'avance en petites séries dans une pharmacie à usage intérieur (PUI) et en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée. Leur fabrication se fait conformément aux monographies de la Pharmacopée Française et Européenne puis elles sont délivrées sur prescription médicale à un ou plusieurs patient(s) d'un établissement de santé.

Les gélules dont le dosage est contrôlé par le laboratoire sont recensées ci-après, et en fonction de la technique de dosage associée :

Tableau II — Gélules contrôlée au laboratoire de contrôle et leur technique d'analyse.

| | Technique de dosage | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Spectroscopie UV | HPLC |
| Substances actives dosées (gélules) | Amiodarone chlorhydrate | Acide ursodésoxycholique |
| | Bétaxolol chlorhydrate | Eplérénone |
| | Carbimazole | Lomustine |
| | Dexaméthasone | Méthylprednisolone |
| | Diazoxide | |
| | Hydrocortisone | |
| | Mélatonine | |
| | Propranolol chlorhydrate | |
| | Pyridostigmine bromure | |
| | Pyridoxal-5-phosphate | |
| | Pyriméthamine | |
| | Spironolactone | |
| | Sulfadiazine | |

Les gélules de SA dont le dosage est contrôlé par le laboratoire sont au nombre de dix-sept et suffisent à couvrir les besoins de l'hôpital Clocheville pour l'instant, ce qui peut évoluer au fil des développements et validations de méthodes pour de nouvelles SA.

Comme nous avons pu le voir, une place importante de l'activité du laboratoire est occupée par les dosages réalisés pour l'hôpital Clocheville, mais elle ne s'y limite pas. En effet, en addition à ces prestations, le laboratoire réalise également des contrôles pour le service d'hémodialyse situé au sein de l'hôpital Bretonneau.

C. Contrôle des eaux d'hémodialyse :

L'hémodialyse est un phénomène consistant à épurer le sang de façon extra-corporelle à l'aide de générateurs d'hémodialyse. Deux flux, l'un étant le sang et l'autre le dialysat, séparés par une membrane artificielle vont circuler à sens contraires permettant ainsi des échanges suivant leurs gradients de concentration : c'est le principe de l'osmose.

Au contact du dialysat, le sang riche en urée va relarguer ses déchets toxiques dans le dialysat et sera ainsi purifié. A contrario, le dialysat permettra le passage dans le sang d'éléments essentiels tels que le calcium, le sodium et le magnésium. *In fine*, l'hémodialyseur joue le rôle de filtration d'un rein de façon extra-corporelle [5].

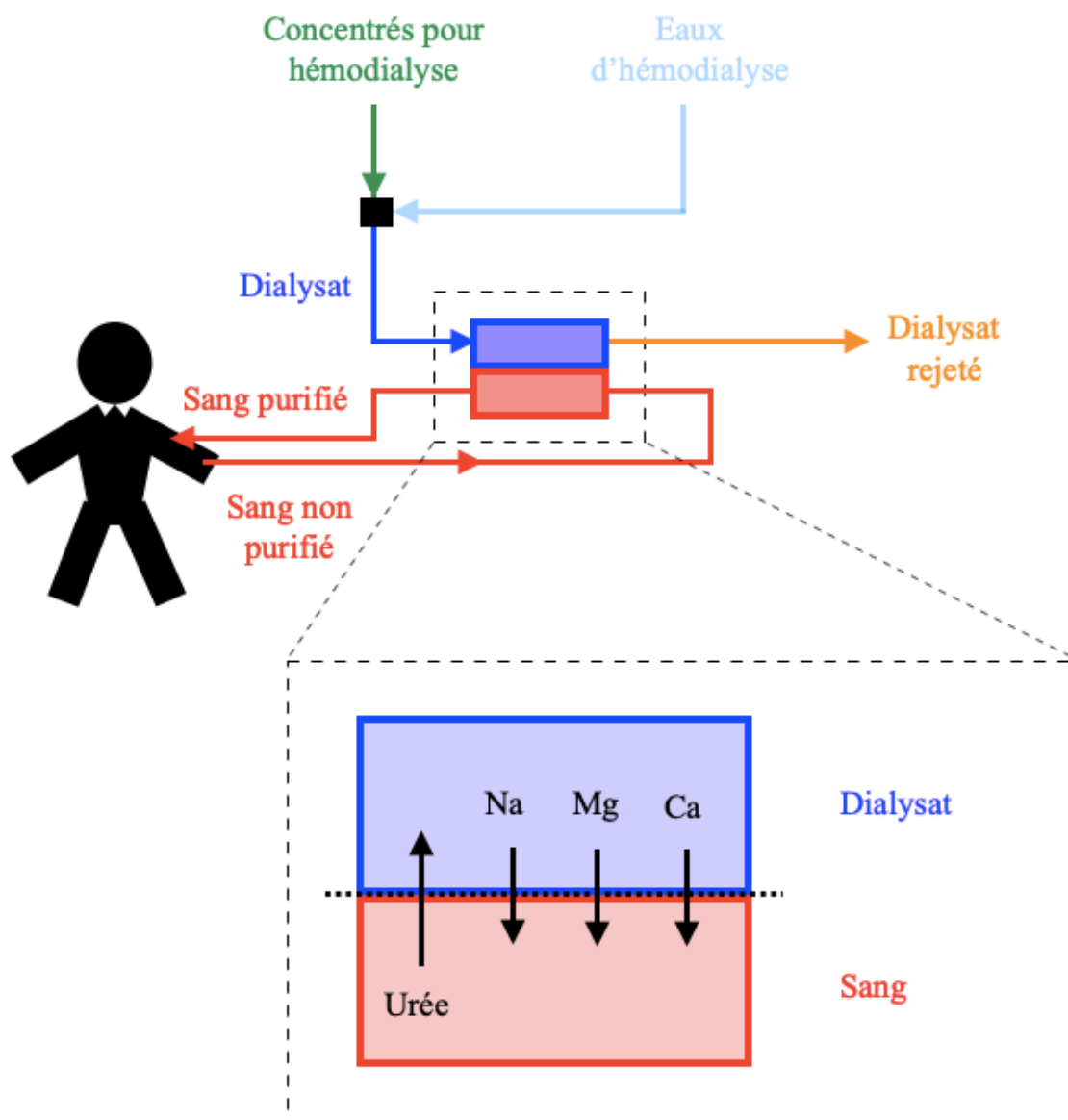


Figure 1 — Schéma explicatif du principe d'hémodialyse.

Pour que l'hémodialyse se réalise dans les meilleures conditions, le dialysat doit être stérile et fabriqué à partir d'eau ultra pure. C'est la raison pour laquelle les eaux d'hémodialyse doivent être contrôlées par le laboratoire qui va mesurer leur pH et effectuer le dosage de différents éléments établis dans le tableau ci-dessous, en fonction des techniques d'analyse appliquées :

Tableau III — Éléments dosés dans les eaux et leur technique d'analyse.

| | Technique de dosage | | |
|------------------------------|--|---------|--------------|
| | Kits colorimétriques + Spectroscopie visible | ICP-OES | Titrimétrie |
| Éléments dosés dans les eaux | NH ₄ ⁺ | Al | Chlore libre |
| | Cl ⁻ | Cu | Chlore total |
| | F ⁻ | Sn | |
| | NO ₃ ⁻ | Pb | |
| | NO ₂ ⁻ | Cd | |
| | SO ₄ ²⁻ | Fe | |
| | PO ₄ ³⁻ | Ca | |
| | SiO ₂ | Mg | |
| | | Na | |
| | | K | |
| | | Hg | |
| | | Zn | |

Les kits colorimétriques induisent un changement de coloration du milieu traduisant la présence de l'élément dosé. Cette coloration est plus ou moins marquée et s'accroît proportionnellement à la concentration de l'élément dosé dans les échantillons d'eau. La concentration sera alors calculée via l'absorbance mesurée par spectrophotométrie-UV.

La titrimétrie est une technique de dosage mettant également en jeu une coloration du milieu. Un virage colorimétrique rosé-violet se produit à la concentration d'équivalence entre la solution titrée et la solution titrante, permettant ainsi de doser le taux de chlore dans un échantillon d'eau d'hémodialyse.

Avant d'être envoyées en analyse au laboratoire de contrôle, les eaux doivent être échantillonnées dans des flacons de différents types :

- **En polyéthylène** : c'est une matière inerte qui possède l'avantage d'être stable par rapport au verre étant moins pur. Ce dernier peut effectivement contenir certains éléments (notamment du lithium et du baryum) et est plus propice à des interactions contenant-contenu de type relargage/adsorption, ce qui fausserait alors les résultats du dosage des éléments traces¹ par ICP.
- **En verre** : concernant le dosage du chlore libre et du chlore total, les interactions contenant-contenu ne sont pas source de problème. En effet, il n'y a pas de risque d'interférence avec les résultats du dosage puisque le chlore ne s'adsorbe pas sur les parois du verre. Des flacons en verre sont donc utilisés pour le dosage du chlore libre et du chlore total dans un souci de recyclage et d'économie.

Le contrôle des eaux est réalisé mensuellement sur plus d'une dizaine de flacons d'eau. Il est indispensable pour le CHRU de Tours et représente une part importante de l'activité de routine du laboratoire de contrôle.

III. Conclusion :

Le contrôle des préparations réalisé par le laboratoire est une activité de routine réalisé sur des produits destinés à être utilisés ou consommés dans le cadre de la santé humaine. Il apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité des produits ainsi que sur leur sécurité d'emploi. L'importance du contrôle des préparations dans la décision de leur libération par le pharmacien qui en a la charge est incontestable et nécessite un encadrement par des textes réglementaires. Ceux-ci sont des outils phares du système de la qualité et donnent des directives à suivre ainsi que des spécifications à respecter. Le suivi de ces textes est un gage de sérieux et de confiance de la part de la structure qui les applique envers toute personne extérieure, ce qui est d'autant plus nécessaire pour un établissement de soins. C'est pourquoi le laboratoire de contrôle, faisant partie intégrante de l'hôpital Trousseau et étant un acteur majeur du système Qualité au sein du CHU de Tours, se trouve dans l'obligation de répondre à certaines exigences.

¹ Éléments trace-métalliques ou métaux lourds.

Parmi ces exigences nous pouvons citer notamment les Bonnes Pratiques de Préparations, considérées comme étant le texte réglementaire de référence à appliquer par le laboratoire réalisant des contrôles de préparations dans le but d'assurer une bonne mise en œuvre du système Qualité.

La confiance, la crédibilité et l'image représentent trois notions essentielles pour le laboratoire qui est un des engrenages du système de santé du CHRU de Tours, et plus particulièrement de son système Qualité. Dans la seconde partie, nous allons mettre ce système à l'épreuve par une analyse approfondie de l'état des lieux du laboratoire de contrôle et de son respect des BPP. Nous étudierons ensuite les moyens par lesquels nous pourrions mettre en place des changements s'ils s'avèrent nécessaires, puis nous conclurons sur l'état de conformité du laboratoire de contrôle concernant les BPP.

Partie II : Étude des Bonnes Pratiques de Préparation

Le guide des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) est rédigé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), et est divisé en 9 chapitres qui sont les suivants :

1. Management du système qualité pharmaceutique
2. Personnel
3. Locaux et matériel
4. Documentation
5. Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation
6. Contrôle de la qualité pharmaceutique
7. Activités externalisées, activités de sous-traitance
8. Réclamations et rappels de préparations
9. Auto-inspection

NB : Il est intéressant de noter le parallélisme entre le plan de ces chapitres et la méthode dite « méthode des 5M », qui est un des emplois du Diagramme d'Ishikawa, outil essentiel dans l'application de la qualité et de son optimisation au sein d'une structure. Il s'agit d'un diagramme de cause à effet en arrêtes de poissons permettant, grâce à une analyse des 5 M (dans l'ordre du plan : Main-d'œuvre, Milieu, Matériel, Méthodes, Matière), de trouver la source d'un effet non désiré. Ce parallélisme nous prouve bien la démarche qualité de l'application des BPP.

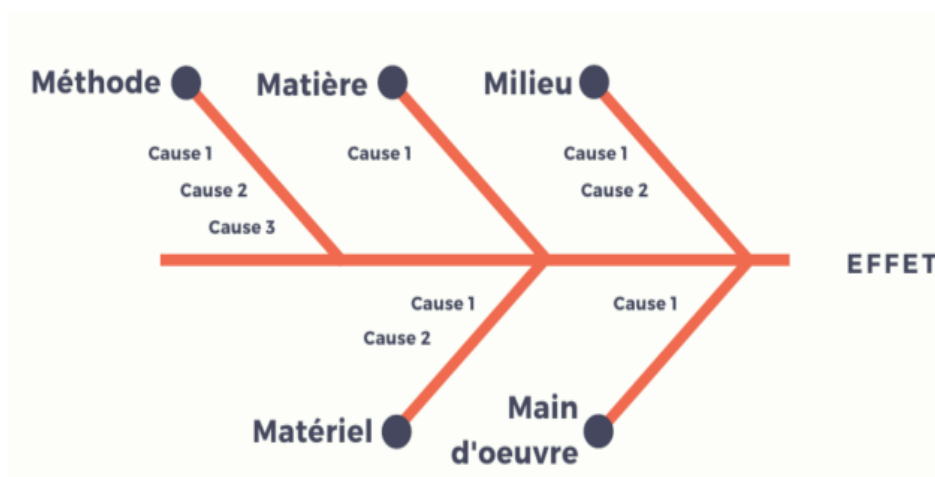


Figure 2 — Diagramme de cause à effet et méthode des 5M.

Dans le contexte de cette thèse, le laboratoire nous intéresse en tant qu'unité fonctionnelle réalisant des opérations de contrôle sur les préparations réalisées à l'hôpital Clocheville. Nous insisterons donc sur les chapitres des BPP traitant du contrôle sur les préparations terminées (chapitre 1, 2, 3, 4 et 6). Néanmoins, dans un souci de simplicité, nous n'étudierons que très brièvement les autres chapitres des BPP.

I. Analyse des BPP et état des lieux du laboratoire de contrôle :

- **Chapitre 1 – Management du système qualité pharmaceutique :**

Explication de la norme :

Ce premier chapitre définit la notion de Système Qualité Pharmaceutique (SQP). C'est un système mis en place pour diriger et contrôler la qualité au sein d'une entreprise pharmaceutique. Il englobe les notions de BPP, de gestion du risque et de la qualité. Le système Assurance Qualité (AQ) doit être évalué périodiquement pour s'assurer de son efficacité et de sa conformité aux BPP, d'où l'importance de l'établissement d'un système documentaire qui recense et archive toutes les procédures rédigées. Les buts finaux sont d'obtenir l'assurance que le produit fabriqué répond à des critères de qualité et aux spécifications requises pour la sécurité de son emploi, ainsi que la mise en place de contrôles réalisés selon des normes bien établies.

Il est également décrit dans ce point le champ d'application des BPP qui concerne à la fois la production mais également le contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques, ce qui nous intéresse particulièrement pour le laboratoire de contrôle. Les exigences fondamentales des BPP sont citées et portent globalement sur : le personnel, les locaux et équipements, les facteurs influençant la qualité des préparations, les procédés de préparation, la documentation, la manipulation, le transport et le stockage (des MP et des AC), la qualité des produits obtenus, les **opérations de contrôle de la qualité**, la libération de lots, la sous-traitance et les réclamations.

Le **contrôle de la qualité** concerne l'échantillonnage, le contrôle (des MP, des AC ou du PF) et ses spécifications, les procédures d'organisation, de documentation et de libération. La libération (qu'il s'agisse d'une MP, d'un PF, d'un AC ou d'un produit intermédiaire) ne se fait qu'après vérification de la qualité du produit et de sa conformité aux spécifications. La nature

du contrôle de la qualité est définie et justifiée en fonction de l'analyse de risque réalisée pour la préparation concernée. Par exemple, si Clocheville réalise une préparation à usage pédiatrique, l'analyse de risque pourrait conclure que le risque le plus gros est un taux de SA en dehors des valeurs spécifiées dans la formulation (étant donné que la fabrication est manuelle et non robotisée, les risques d'erreur sont accrus). Le consommateur du produit fini étant un enfant, un sous-dosage entraînerait un manque d'effet attendu tandis qu'un surdosage pourrait avoir des conséquences graves. Un contrôle justifié, dans cette situation, pourrait correspondre à un dosage de la substance active de la préparation.

La valeur ajoutée et la faisabilité de la préparation sont évaluées grâce à son « dossier de préparation » divisé en trois parties, et à la catégorisation de son risque (Annexe 6). L'évaluation du rapport bénéfice/risque aboutit à l'acceptation ou non par le pharmacien de la réalisation.

La revue qualité des préparations permet de vérifier que les procédures mises en place concernant les préparations à risque élevé, sont efficaces et optimales. C'est un suivi qui s'applique dans la continuité du contrôle de la qualité et de l'évaluation du risque.

Un état des lieux du laboratoire ne s'avère pas nécessaire pour ce chapitre général et explicatif de la gestion de la qualité et du champ d'action des BPP. Néanmoins, il est intéressant de noter que le SQP de l'hôpital (et donc du laboratoire de contrôle) est géré par le service qualité et est évalué au cours de réunions mensuelles, ce qui s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité.

En cas de contrôle nécessaire sur une préparation venant d'être réalisée, l'hôpital Clocheville envoie au laboratoire une demande de réalisation d'un ou plusieurs contrôle(s) accompagnée des échantillons concernés par la demande. Les dossiers de préparation sont constitués par l'hôpital Clocheville et contiennent, entre autres, les résultats des contrôles réalisés par le laboratoire.

- **Chapitre 2 – Personnel :**

Explication de la norme :

Le personnel est un acteur essentiel à l'application de la qualité tout au long du processus de réalisation de la préparation. Il doit être en effectif suffisant, compétent et informé des responsabilités qui l'incombent. Celles-ci seront détaillées dans une fiche de poste.

Le personnel doit suivre une formation continue et avoir accès à tous les documents nécessaires à la bonne réalisation de ses tâches. Sa formation, qu'elle ait été réalisée par l'établissement même ou par un organisme habilité, doit être documentée et réévaluée de façon périodique. Il doit également être formé aux règles d'hygiène et de sécurité et doit les appliquer selon des procédures bien établies.

Le pharmacien est responsable du respect des règles des BPP et de la qualité des préparations réalisés. Il est donc responsable notamment de tâches liées au management du système qualité, à la réalisation de la préparation, et au **contrôle de la qualité**.

Un organigramme présentant les liens hiérarchiques et relationnels doit être clairement établi.

État des lieux :

Ce chapitre concerne principalement le personnel réalisant des préparations ainsi que le pharmacien responsable des préparations. Néanmoins, on peut retrouver des lignes de conduites applicables au laboratoire de contrôle :

- Le personnel est formé, compétent et en effectif suffisant pour la réalisation de ses activités actuelles. Il est bien informé de ses responsabilités et des fiches de postes sont établies et documentées dans la zone bureautique.
- Une formation sur l'hygiène et la sécurité est réalisée à l'arrivée de chaque nouveau laborantin ou stagiaire, accompagnée d'une formation interne sur le fonctionnement du laboratoire évalué par une fiche de validation (Annexe 7).
- Le contrôle de la qualité de la préparation terminée envoyée au laboratoire de contrôle relève des responsabilités du pharmacien en charge du laboratoire.
- Le personnel porte une blouse avant l'entrée dans le laboratoire et porte des gants avant d'entamer chaque opération de contrôle. Certaines manipulations nécessitent l'emploi d'une surblouse.
- Un organigramme structurel et relationnel a été créé et est consultable au sein du laboratoire (Annexes 1 et 1 bis).

• Chapitre 3 – Locaux et matériel :

Explication de la norme :

Les BPP établissent une réglementation pour les locaux¹ et zones² de préparation, de contrôle, de stockage et les locaux/zones annexes. En tant que laboratoire de contrôle, nous nous intéresserons à la réglementation concernant les locaux et zones de contrôle :

1. L'accès aux zones de préparation et de contrôle doit être limité aux personnes autorisées par le pharmacien responsable des préparations.
2. Les zones de contrôle doivent être conçues en accord avec l'activité, et être suffisamment spacieuses pour éviter les confusions et les contaminations croisées.
3. Les zones de contrôle et de préparation sont généralement séparées, cependant, l'opération de contrôle peut parfois se faire en zone de préparation pour limiter la dissémination de contaminants ou faciliter le contrôle en « ligne » des préparations.
4. Dans le cas de mise en culture de micro-organismes, les contrôles microbiologiques doivent être réalisés dans une zone séparée du local de préparation.

La réglementation concernant les locaux et zones annexes nous intéresse également. Elle stipule que les vestiaires, zones de lavage et d'élimination des déchets doivent être de tailles adaptées, et doivent être conçues de sorte à éviter les risques de contamination avec les autres zones.

Les locaux et matériels du laboratoire doivent être adaptés aux activités réalisées et doivent assurer la protection du produit contrôlé ainsi que du personnel manipulant le produit. Ils doivent être qualifiés et validés pour permettre une réduction du risque d'erreur. La « qualification » au sens large comprend : la qualification d'installation (QI), la qualification opérationnelle (QO) et la qualification de performance (QP) dont les certificats devront être conservés durant toute la durée de vie de l'équipement. Les conditions de requalification et leur périodicité sont définies par le pharmacien responsable.

¹ Un local est une pièce fermée par une porte.

² Une zone est un emplacement dédié à une tâche spécifique dans un local.

L'entretien et la maintenance sont obligatoires et ne doivent pas empêcher l'activité du laboratoire dans le respect de la qualité. Le matériel doit être précis et étalonné selon la réglementation en vigueur afin d'obtenir les mesures les meilleures possibles. Le système informatique et les logiciels font partie du matériel et répondent aux mêmes obligations. Tout matériel défectueux doit être retiré de la zone le plus rapidement possible, ou bien doit être clairement identifié comme inutilisable.

État des lieux :

Établissons l'état des lieux du laboratoire en reprenant la réglementation concernant les locaux et zones de contrôle :

1. L'accès au laboratoire de contrôle se fait par une porte simple ce qui n'est pas exactement conforme aux BPP. Bien que situé à l'intérieur de l'hôpital d'une distance pouvant être jugée comme éloignée de l'entrée publique, le laboratoire reste accessible à un public autre que le personnel autorisé. L'installation d'un système de porte à ouverture par badge, similaire à celui installé à l'entrée de la PUI, solutionnerait le problème et permettrait au laboratoire d'être en conformité avec cette règle des BPP.
2. Le laboratoire de contrôle est structuré selon le plan mis à disposition (Annexe 3) et possède une superficie de 81,64 m². Bien qu'aucune superficie minimum ne soit indiquée, le laboratoire est suffisamment spacieux pour accueillir le matériel et les équipements nécessaires au bon déroulement de son activité.
3. La zone de préparation située à Clocheville (Tours Centre) se trouve à l'écart de la zone de contrôle située à l'hôpital Trousseau (Tours Nord). Le transport est effectué par Logicourses et remplit les conditions nécessaires au respect de l'intégrité des échantillons par l'emploi de caisses solides et réfrigérées si besoin est. Par ailleurs, le personnel réalisant la préparation diffère de celui effectuant le contrôle ce qui permet une diminution du risque d'intérêts personnels.
4. Les contrôles microbiologiques ne sont pas réalisés par le laboratoire de contrôle, mais par l'unité de Bactériologie et d'Hygiène Hospitalière de l'hôpital Trousseau.

Concernant les locaux et zones annexes, les vestiaires et toilettes se trouvent à l'extérieur du laboratoire. La zone de bureautique est séparée de la zone de manipulation par un mur vitré ouvert au plafond, et une délimitation au sol par un marquage rouge. La taille des locaux est adaptée et les risques de contamination des préparations lors des opérations de contrôle sont minimales grâce à l'équipement (sorbonne) et au matériel (blouse, surblouse, gants, etc.). Par ailleurs, l'eau utilisée pour manipuler est de l'eau osmosée venant directement de l'osmoseur du laboratoire, diminuant ainsi les risques de contamination par l'eau.

Les équipements présents au laboratoire sont qualifiés, validés, étalonnés et possèdent un planning de maintenance. Tous les documents et certificats concernés sont archivés et disponibles dans la zone bureautique du laboratoire. La température est également contrôlée via un système d'air conditionné dans toutes les pièces du laboratoire excepté dans la laverie ce qui n'est pas source de problème pour la verrerie qui y est stockée.

• Chapitre 4 – Documentation :

Explication de la norme :

La documentation est un moyen de transmission et de conservation de l'information. Elle doit être claire, lisible, et disponible tout au long de la durée exigée selon les documents. Tout événement significatif doit être documenté sous forme papier ou informatisée, parfois hybride (c'est-à-dire certains éléments sous forme papier et d'autres sous forme informatisée). Le document doit être dactylographié mais peut contenir certaines zones devant être remplies de façon manuscrite. Ces documents sont approuvés, signés, datés par la personne responsable et régulièrement mis à jour.

Des procédures sont des documents décrivant étape par étape le déroulement chronologique d'une activité. Il est nécessaire de procéder toutes les étapes allant de la réception des MP et AC, jusqu'après la libération (ou non, en cas de non-conformité) de la préparation réalisée :

- La réception (de MP, d'AC, etc).
- L'échantillonnage.
- La réalisation de la préparation.
- Les opérations de contrôle.
- L'environnement de travail.
- Le matériel utilisé et l'équipement.
- Le personnel (habillage, hygiène).

- La libération des produits.
- La gestion des anomalies/réclamations/rappels.
- Les signalement (EIG, pharmacovigilance, infection nosocomiale).

La documentation comprend également le Dossier de préparation devant être constitué en amont de la réalisation d'une préparation. Son évaluation aboutira à une décision sur le lancement de la réalisation de la préparation.

Le Dossier de lot est établi par la pharmacie qui réalise la préparation et permet au pharmacien responsable de décider de la libération du lot ou non. Il contient notamment une partie décrivant les contrôles réalisés sur la préparation terminée et l'identification de chaque opérateur.

Les règles d'archivage diffèrent selon la documentation et sont recensées dans le tableau ci-après :

Tableau IV — Durée d'archivage en fonction de la documentation.

| Documents | | Durée minimale de conservation | Observations |
|---|---|---|--|
| Analyse prescription d'une préparation | Aide à l'analyse pharmaceutique et réglementaire | Selon règlement interne à l'établissement | Chapitre 1 / Annexe I |
| Dossier de préparation | validité technico-réglementaire | 5 ans après la date de péremption du dernier lot produit | Annexe II / Chapitres 1, 4, 5, 6 |
| | description du procédé et définition des spécificités | | |
| | description des contrôles | | |
| Dossier de lot | Partie préparation | 1 an au moins après la date de péremption du lot concerné | Chapitres 1, 4, 5, 6 |
| | Partie conditionnement | | |
| | Partie contrôle | | |
| | Partie assurance qualité | | |
| Essai clinique | Documents relatifs à chaque lot de médicaments expérimentaux, ainsi que pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales | 5 ans après la fin de l'essai ou de l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé | Art. R.5124-57-6 du CSP et Décision ANSM relative aux bonnes pratiques de fabrication. |
| Registres | Livre-Registre des préparations | 10 ans. Il est possible de faire une référence au dossier de lot | Chapitre 4 / Art. R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP |
| | Registre des contrôles réalisés à réception des MPUP | Selon règlement interne à l'établissement | Chapitres 4, 5 |
| Documentation qualité | Cahiers de laboratoire | Selon règlement interne à l'établissement. Pour les cahiers de laboratoire : 5 ans après la date de péremption du dernier lot produit | Chapitre 4, 5, 6 |
| | Cahier de suivi des matériels, des équipements et installations | | |
| | Enregistrement relatifs à la qualité | | |

Le laboratoire de contrôle est concerné par les règles d'archivage portant sur les registres et sur la documentation qualité.

État des lieux :

Les documents générés par le laboratoire sont clairs, lisibles et pour la plupart rédigés informatiquement à l'exception de certains documents hybrides, notamment les résultats de contrôles (générés informatiquement et complétés de façon manuscrite et informatique).

Chaque événement significatif impactant de façon négative l'activité du laboratoire est notifié dans le classeur des dysfonctionnements, accompagné de la mesure corrective.

Toutes les procédures nécessaires à la conformité du laboratoire aux BPP ont été rédigées à l'exception d'une : la procédure de prise en charge de l'échantillon décrivant chaque étape allant de la réception de l'échantillon jusqu'au rendu des résultats de contrôle. Cette procédure a donc été créée par mes soins permettant ainsi de rendre le laboratoire conforme à ce chapitre des BPP.

Concernant l'archivage, les résultats de contrôles sont archivés 1 an dans la zone bureautique du laboratoire avant d'être détruits. En effet, ils sont déjà archivés au sein de l'hôpital Clocheville pour la durée requise par les BPP, c'est-à-dire jusqu'à 5 ans après la date de péremption du dernier lot. Le registre des résultats de conformité d'un échantillon est rapporté sur l'ordonnancier informatisé. Ce dernier est conservé pour une durée de 10 ans au sein du laboratoire. Tous les documents avec lesquels le laboratoire travaille sont archivés dans le respect des BPP (Annexe 8).

- **Chapitre 5 – Opérations conduisant à la réalisation d'une préparation :**

Ce chapitre ne concerne pas les activités du laboratoire de contrôle et ne sera donc pas approfondi.

- **Chapitre 6 – Contrôle de la qualité pharmaceutique :**

Explication de la norme :

Le contrôle de la qualité concerne toutes les étapes, de la réception des matières premières jusqu'à la libération de la préparation terminée ; et permet de garantir que tous les contrôles nécessaires ont été réalisés sur la préparation et que cette dernière présente une qualité jugée satisfaisante. Il est mis en place par des opérations de mesure dont les résultats seront comparés aux spécifications exigées. Les contrôles existent sous différentes formes : des contrôles de recevabilité documentaire, des contrôles physico-chimiques, des contrôles pharmaco-

techniques, microbiologiques, de radioactivité, de l'environnement, etc. Ils sont régis par deux référentiels officiels et obligatoires : la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée Française et en particulier le Formulaire National [6]. Mais également d'autres référentiels non obligatoires, notamment la pharmacopée et le formulaire national des États-Unis et des autres états membres de l'Union Européenne. Les méthodes des fabricants et fournisseurs, celles décrites dans la littérature, ou encore celles étant développées en interne par l'établissement, peuvent servir de base en l'absence de référentiel officiel disponible. Il existe le référentiel ICH Q2 pour aider à la validation des méthodes non officielles.

Les obligations réglementaires relatives au personnel, aux locaux et au matériel, et à l'équipement sont les mêmes que celles citées aux chapitres respectifs 2 et 3. Concernant l'équipement, chaque appareil utilisé pour le contrôle doit posséder un dossier contenant :

- une procédure technique générale décrivant le fonctionnement de l'appareil.
- ses procédures de qualification/maintenance si elles sont effectuées en interne.
- le contrat de qualification/maintenance si elles sont effectuées par un prestataire externe.
- les résultats analytiques de qualification et/ou de maintenance.
- une carte de contrôle indiquant les paramètres critiques issus de la qualification afin d'identifier les dérives instrumentales, lorsque c'est possible.

Les contrôles analytiques nécessitent l'utilisation d'étalons de référence (primaires¹ ou secondaires²) qui sont généralement précisés dans les méthodes officielles. Chaque étalon primaire possède un dossier comportant son certificat d'origine et est préférentiellement utilisé. En cas d'indisponibilité, il est possible d'utiliser un étalon secondaire à condition qu'il soit qualifié par rapport à un étalon primaire certifié officiel. Chaque étalon secondaire possède un dossier comportant les documents de qualification.

La préparation de réactifs par le laboratoire de contrôle doit suivre une procédure décrivant également leur étiquetage, leurs conditions de conservation et leur date limite de validité. Chaque réactif préparé doit avoir une fiche individuelle indiquant l'opérateur l'ayant réalisé, la date de réalisation, les quantités exactes mises en œuvre et la date limite de validité.

¹ Un étalon primaire est une référence désignée comme celle ayant la qualité métrologique la plus haute.

² Un étalon secondaire est un étalon dont la valeur est établie par comparaison à un étalon primaire de même grandeur.

La documentation du contrôle de la qualité suit les principes énoncés au chapitre 4. Par ailleurs, les documents suivants doivent être accessibles au personnel du laboratoire :

- les procédures de contrôle (matériel, méthode et spécifications) et enregistrements¹.
- les résultats des contrôles réalisés.
- les rapports ou certificats d'analyse.
- les rapports de validation des méthodes de contrôle.
- les procédures et enregistrements concernant l'étalonnage et la maintenance des équipements, ainsi que la qualification des logiciels.
- si possible, les résultats concernant la surveillance de l'environnement.

Les contrôles réalisés sur les préparations pharmaceutiques terminées comprennent :

- les paramètres critiques du procédé de préparation nécessitant éventuellement des contrôles intermédiaires.
- les aspects pharmaco-techniques.
- les aspects physico-chimiques.
- les aspects microbiologiques, si nécessaire.
- les systèmes d'enregistrement (chromatogrammes, vidéo...).
- la conformité de l'étiquetage.
- l'adéquation entre la prescription et l'étiquetage de la préparation terminée.

Ils doivent être appliqués selon les procédures et modes opératoires, et dépendent de l'évaluation du risque, basée sur :

- le type de préparation pharmaceutique (extemporanée ou pouvant être stockée).
- la destination de la préparation (un seul patient ou plusieurs patients).
- la forme pharmaceutique.
- la classification de la préparation au regard de l'Annexe III des BPF.
- le type d'opération pharmaceutique nécessaire à la réalisation de la préparation.
- le nombre d'unités préparées.
- le caractère destructif ou non des opérations de contrôle.

Les préparations de formes multi-doses, doivent être contrôlées sur leurs quantités (volume, masse). Les préparations de formes unitaires, doivent être contrôlées sur leur masse avec un test d'uniformité de masse réalisée selon les normes de la Pharmacopée ou selon une méthode

³ Un enregistrement est un document fournissant des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus.

équivalente. Les préparations destinées à être stockées, ou destinées à plus de 10 patients, doivent passer un test d'uniformité de teneur ou tout autre test permettant de s'assurer de la bonne qualité de la préparation terminée (un test d'uniformité de masse suffit pour des gélules ne contenant que la SA).

État des lieux :

Le laboratoire réalise ses contrôles physico-chimiques en adéquation avec les Pharmacopées Européenne et Française référencées sur les feuilles de résultats d'analyse.

Chaque équipement possède un dossier contenant les documents requis mentionnés ci-dessus. Les étalons de référence utilisés dans les méthodes d'analyse sont fournis avec les kits de dosage achetés auprès du fournisseur certifié de matériel biomédical. Les réactifs utilisés au laboratoire proviennent d'un fournisseur certifié et répondent aux critères mentionnés dans ce chapitre. Certains solvants sont fabriqués par le laboratoire et suivent une procédure et une réglementation d'étiquetage en accord avec les BPP.

Le laboratoire ne réalise pas de contrôle sur les aspects pharmaco-techniques ni microbiologiques. L'étiquetage de la préparation n'est pas contrôlé non plus puisque les contrôles sont réalisés sur des échantillons de préparation terminée, et non sur le produit fini conditionné. En revanche, le laboratoire réalise des contrôles de stabilité selon des méthodes validées, ainsi que des analyses physico-chimiques en réponse à une demande écrite de l'hôpital Clocheville (Annexe 9) précisant le(s) contrôle(s) désiré(s). Les résultats fournis (Annexe 10) précisent la méthode utilisée, le référentiel, l'opérateur, les spectres et chromatogrammes ainsi que le verdict du pharmacien responsable sur la conformité de la préparation.

• Chapitre 7 – Activités de sous-traitance :

Ce chapitre ne concerne pas les activités du laboratoire de contrôle et ne sera donc pas approfondi.

• Chapitre 8 – Réclamations et rappels de préparations :

Ce chapitre ne concerne pas les activités du laboratoire de contrôle et ne sera donc pas approfondi.

- **Chapitre 9 – Auto-inspections :**

Explication de la norme :

Pour s'assurer du bon fonctionnement du système qualité, des auto-inspections sont périodiquement mises en place pour contrôler l'application et le respect des BPP. Elles concernent le personnel, les locaux, le matériel, la documentation, le contrôle de la qualité ainsi que le système d'auto-inspection lui-même. Elles doivent être conduites par des personnes extérieures au personnel du laboratoire de contrôle mais compétente dans ce domaine. Un compte rendu devra être rédigé et recenser les observations faites ainsi que les mesures correctives proposées.

État des lieux :

Au laboratoire, il n'existe pas de système d'auto-inspections mis en place, ce qui est source de problème dans la volonté d'amélioration continue du système qualité. C'est une non-conformité aux BPP à laquelle il faudra remédier, soit par la mise en place d'auto-inspections par le service AQ (ce qui coûterait des moyens humains et financiers) de l'hôpital, soit par le biais d'une structure externe qualifiée dans la réalisation d'inspections.

II. Synthèse de l'analyse des BPP et évaluation de la conformité du laboratoire de contrôle aux BPP :

Le premier chapitre définit les BPP comme étant un outil incontournable dans la gestion du SQP au sein d'une PUI. Il définit le champ d'action des BPP, la notion de contrôle de la qualité, la revue qualité des préparations à risque élevé. Le tout s'intégrant dans une gestion de la qualité étroitement corrélée à une gestion du risque. Il s'agit d'un chapitre général et explicatif ne nécessitant donc pas d'état des lieux ni d'évaluation de conformité du laboratoire.

Le second chapitre concerne le personnel du laboratoire devant être compétent et formé à l'exercice de ses fonctions ainsi qu'aux règles d'hygiène et de sécurité. Il doit avoir pleine

connaissance des responsabilités qui l’incombent par le biais de son supérieur hiérarchique, et un organigramme structurel doit être établi. Le laboratoire de contrôle est en conformité avec ce chapitre depuis la mise en place de changements mineurs, ceux-ci étant :

- la création d’un organigramme structurel (Annexe 1) et d’un organigramme relationnel (Annexe 1 bis) permettant de situer clairement les rôles et responsabilités du laboratoire au sein de l’hôpital .
- la mise à jour de la fiche de validation de la formation interne du laboratoire (Annexe 7).

Tableau V — Tableau récapitulatif de l’état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 2 des BPP.

| EXIGENCES DES BPP CHAPITRE 2 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|---------------------------------|--|------------|----------------------------|
| Personnel compétent | Fiche de validation de la formation interne | ✓ | Non |
| Formation continue | | ✓ | Non |
| Responsabilités établies | Fiche de poste | ✓ | Non |
| Liens hiérarchiques | Organigramme structurel (Annexe 1) | ✓ | Non |
| Liens relationnels | Organigramme relationnel (Annexe 1bis) | ✓ | Non |

Le troisième chapitre établit des exigences relatives aux zones et locaux, notamment : un accès contrôlé au laboratoire, une zone de contrôle séparée optimisée pour la réalisation des opérations de contrôle, une zone pour la réalisation des contrôles microbiologiques, des vestiaires accessibles et adaptés, des zones de lavage et de gestion des déchets adéquats ainsi qu’une limitation du risque de contamination au sein du laboratoire. Le matériel et les équipements doivent être qualifiés, validés, étalonnés et doivent suivre un planning de maintenance. Dans notre étude de ce chapitre, nous avons constaté une non-conformité concernant le contrôle de l’accès au laboratoire et avons proposé l’installation d’un accès par

badge pour sécuriser le local. Le laboratoire de contrôle est en conformité avec le reste des règles citées dans ce chapitre.

Tableau VI — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 3 des BPP.

| EXIGENCES DES BPP CHAPITRE 3 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|--|---|------------|----------------------------|
| Accès contrôlé | Porte simple | ✗ | Accès par badge |
| Zone de contrôle adéquate | Local spacieux et équipé, 4 paillasse pour 3 techniciens | ✓ | Non |
| Zone de contrôle microbiologique | Unité de Bactériologie et d'Hygiène Hospitalière | ✓ | Non |
| Vestiaires adaptés | Local extérieur situé avant l'entrée du laboratoire | ✓ | Non |
| Zone de lavage adaptée | Local dédié au sein du laboratoire | ✓ | Non |
| Zone de gestion des déchets adaptée | Hotte Sorbonne et armoire sécurisée | ✓ | Non |
| Limitation du risque de contamination | Port de gants, blouse, matériel et environnement adéquat | ✓ | Non |
| Equipements qualifiés, validés et étalonnés | Certificats de qualification, validation et d'étalonnage | ✓ | Non |
| Maintenance de l'équipement | Planning annuel de maintenance | ✓ | Non |

Le quatrième chapitre concerne la documentation du laboratoire et l'archivage de ces documents. La réception (de MP, d'AC, etc), l'échantillonnage, les opérations de contrôle, l'environnement de travail, le matériel utilisé et l'équipement doivent être procédurés. Au laboratoire, chaque méthode analytique possède sa propre procédure indiquant l'environnement de travail et le matériel utilisé. La procédure d'échantillonnage n'est pas une obligation puisqu'elle ne rentre pas dans l'activité du laboratoire. Néanmoins, la procédure de prise en charge de l'échantillon de sa réception jusqu'au rendu des résultats était inexistante, j'ai donc dû la rédiger pour palier à ce manque. Les résultats de contrôle sont conservés durant 1 an et

l'ordonnancier est conservé une durée de 10 ans, ce qui correspond aux spécifications requises par les BPP.

Tableau VII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 4 des BPP.

| EXIGENCES DES BPP CHAPITRE 4 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|---|---|------------|----------------------------|
| Documentation claire, lisible | Rédacteurs et relecteurs différents | ✓ | Non |
| Documentation disponible | Zone de bureautique | ✓ | Non |
| Documentation des événements significatifs | Classeur de dysfonctionnements | ✓ | Non |
| Documentation globalement dactylographiée | Oui | ✓ | Non |
| Documentation approuvée et signée par le responsable | Signature du pharmacien responsable du laboratoire | ✓ | Non |
| Procédures des étapes allant de la réception des MP à la libération du PF | Procédure manquante rédigée | ✓ | Non |
| Archivage des résultats | Service central des archives 5 ans après la date de péremption du dernier lot | ✓ | Non |
| Archivage de l'ordonnancier | 10 ans | ✓ | Non |

Le sujet du sixième chapitre porte sur le contrôle de la qualité pharmaceutique. Il est stipulé que chaque équipement doit posséder un dossier contenant une procédure de fonctionnement, les procédures et résultats de qualification/validation de l'équipement ainsi que leurs paramètres critiques. Les étalons utilisés pour les analyses doivent être qualifiés, et les réactifs préparés doivent être correctement étiquetés et recensés dans la fiche de réactif. Les documents relatifs au contrôle de la qualité (procédures, validations de méthodes, rapports et certificats d'analyse, etc) doivent être mis à disposition du personnel. Le laboratoire réalise des contrôles physico-

chimiques selon des méthodes procédurées et grâce à des équipement, étalons et réactifs adaptés. Leurs analyses sont réalisées selon les spécifications de la Pharmacopée Française et de la Pharmacopée Européenne.

Tableau VIII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 6 des BPP.

| EXIGENCES DES BPP CHAPITRE 6 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|---|--|------------|----------------------------|
| Référentiels officiels de contrôles respectés | Pharmacopée Européenne et Pharmacopée Française | ✓ | Non |
| Règlementation liée au personnel conforme | Cf. Chapitre 2 BPP | ✓ | Non |
| Règlementation liée à l'équipement conforme | Cf. Chapitre 3 BPP | ✓ | Non |
| Procédures techniques du fonctionnement des appareils disponibles | Oui (Zone de bureautique) | ✓ | Non |
| Dossier requis disponible pour chaque appareil | Oui (Zone de bureautique) | ✓ | Non |
| Procédure de préparation des réactifs disponible | Oui (Zone de bureautique) | ✓ | Non |
| Documentation disponible au personnel | Cf. Chapitre 4 BPP | ✓ | Non |
| Méthodes de dosages validées | Cf. pages 15 et 16 | ✓ | Non |
| Méthodes de contrôle de stabilité validées | Oui | ✓ | Non |

Le neuvième chapitre aborde le sujet des auto-inspections, nécessaires à l'amélioration continue de la qualité au sein d'un service. Il est nécessaire d'instaurer un planning d'auto-inspection du laboratoire soit par un service de l'hôpital soit par un prestataire externe compétent.

Tableau IX — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 9 des BPP.

| EXIGENCES DES BPP CHAPITRE 9 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|--|----------------------------------|------------|--|
| Auto-inspections du personnel | Non | ✗ | Mise en place d'un système d'auto-inspections périodiques réalisées par le service AQ ou par une structure externe |
| Auto-inspections des locaux | Non | ✗ | |
| Auto-inspections du matériel | Non | ✗ | |
| Auto-inspections de la documentation | Non | ✗ | |
| Auto-inspections du contrôle de la qualité | Non | ✗ | |
| Auto-inspections du système d'auto-inspections | Non | ✗ | |

III. Conclusion sur la conformité aux BPP du laboratoire de contrôle :

Les changements apportés et les changements restants à mettre en place au regard de chacun des chapitres des BPP sont résumés dans le tableau synthétique ci-après :

Tableau X — Tableau récapitulatif des changements apportés au laboratoire et ceux restant à mettre en place.

| | CONFORMITÉ DU LABORATOIRE | CHANGEMENTS APPORTÉS | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|----------------|------------------------------|---|--|
| BPP CHAPITRE 1 | - Non applicable - | | |
| BPP CHAPITRE 2 | ✓ | <ul style="list-style-type: none"> • Création d'une fiche de validation de la formation interne • Création d'un organigramme structurel • Création d'un organigramme relationnel | Non |
| BPP CHAPITRE 3 | ✗ | | Installation d'un accès par badge |
| BPP CHAPITRE 4 | ✓ | Création d'une procédure de prise en charge de l'échantillon de la réception jusqu'au rendu des résultats | Non |
| BPP CHAPITRE 5 | - Non applicable - | | |
| BPP CHAPITRE 6 | ✓ | Mise à disposition des normes manquantes dans la zone bureautique | Non |
| BPP CHAPITRE 7 | - Non applicable - | | |
| BPP CHAPITRE 8 | - Non applicable - | | |
| BPP CHAPITRE 9 | ✗ | | Instauration d'un système d'auto-inspections |

Il reste deux points des BPP dont les exigences ne sont pas complètement atteintes et sur lesquels le laboratoire devra d'avantage s'améliorer, ceux-ci correspondants au chapitre 3 « Locaux et matériel » et au chapitre 9 « Auto-inspections ». L'absence d'un accès contrôlé et d'un système d'auto-inspections ne nous permet pas d'affirmer que le laboratoire de contrôle est conforme aux BPP.

Néanmoins, il s'agit de non-conformités ne présentant pas un impact direct sur le travail du laboratoire ainsi que sur la qualité du travail fourni. En effet, en tant que structure possédant des équipements et locaux qualifiés, un personnel formé et compétent et réalisant des analyses selon des procédures en accord avec des référentiels réglementaires, nous pouvons affirmer que l'essentiel de la qualité requise dans chaque opération de contrôle est conservé.

Par ailleurs, l'installation d'un accès par badge et l'instauration d'un planning d'auto-inspections relèvent surtout de services extérieurs au laboratoire de contrôle. En effet, la mise en application de ces deux changements dépend du budget de l'hôpital et des décisions de la direction ce qui peut s'avérer être procédurier et long à instaurer. En outre, le laboratoire peut d'ores et déjà entamer ces démarches et mettre à profit les délais qu'elles lui accorderont pour approfondir l'étude de sa conformité réglementaire à travers l'analyse de la norme ISO 17025 destinée aux laboratoires d'essais¹. Nous développerons donc cette analyse dans la partie suivante, et tenterons de mettre en application la norme ISO 17025 au sein du laboratoire selon le même protocole : établissement de l'état des lieux et évaluation des changements requis.

¹ Réalisant des opérations de contrôle.

Partie III : Étude de la norme ISO 17025

La norme ISO 17025 [7] est une norme rédigée à l'attention des laboratoires d'essais, c'est-à-dire des laboratoires évaluant de la conformité d'un produit, ce qui concorde parfaitement aux activités du laboratoire de contrôle. Nous avons donc jugé intéressant de croiser l'étude de cette norme avec le fonctionnement du laboratoire afin d'évaluer son degré de conformité à la norme et son éligibilité à l'accréditation.

L'ISO 17025 est une norme rédigée par l'Afnor à l'attention des laboratoires d'analyses souhaitant être accrédités. Le but de cette norme est de renforcer la confiance des organismes extérieurs dans le fonctionnement du laboratoire. Elle se concentre principalement sur trois points pour définir ses exigences : les ressources, le processus et le système de management.

ISO (Organisation Internationale de Normalisation) et IEC (Commission Électrotechnique Internationale) sont des organismes de normalisation au niveau mondial travaillant conjointement dans l'établissement et le maintien des normes. Celles-ci peuvent être adoptées par le CEN (Comité Européen de Normalisation) pour en faire des normes européennes, puis par l'Afnor (Association Française de Normalisation) pour en faire des normes françaises [8].

Le nom complet de la norme 17025 est « **NF EN ISO/IEC 17025:2017** ». On peut comprendre de cette dénomination que la **norme 17025** est une norme **internationale établie par ISO et IEC**, adoptée à l'échelle **européenne** puis **française** et correspond à la **version corrigée de 2017**. L'accréditation d'un laboratoire à la norme ISO 17025 signifie alors qu'il est reconnu comme étant capable d'évaluer de la conformité ou non d'un produit.

Dans ma démarche d'analyse, j'ai travaillé conjointement sur la norme 17025 de l'Afnor, sur le document LAB REF 02 [9] et sur le questionnaire d'autoévaluation du Cofrac (Comité Français d'Accréditation) [10]. Ce dernier est un document associé permettant de faciliter l'application de la norme 17025 et d'aider à la compréhension de ses exigences. Après analyse de chaque point de la norme et selon la même méthodologie que pour l'étude des BPP, j'ai pu faire l'état des lieux du laboratoire et identifier les changements nécessaires à mettre en place.

I. Analyse de la norme, état des lieux du laboratoire de contrôle et changements nécessaires :

Le plan de numérotation utilisé dans cette section est calqué sur celui de la norme 17025 pour plus de facilité.

Les points 1 à 3 de la norme établissent le domaine d'application de la norme, les références normatives et des définitions de termes ; ainsi ils ne seront pas étudiés en détail. A leur propos, nous retiendrons que la norme 17025 est applicable au laboratoire de contrôle et qu'elle a été étudiée après prise de connaissance des termes définis et des références normatives.

4. Exigences générales :

4.1. Impartialité :

Explication de la norme :

Le laboratoire et sa direction se doivent d'être impartiaux dans la pratique de leurs activités. Ils ne doivent en aucun cas laisser des pressions commerciales, financières ou d'autres pressions influencer cette pratique. Pour y parvenir, le laboratoire doit identifier les risques pouvant compromettre cette impartialité, les éliminer et en apporter la preuve. Les sources d'impartialité sont multiples : l'intérêt personnel, l'autocontrôle, la prise de partie pour la défense des intérêts, la familiarité, l'intimidation et la concurrence.

État des lieux :

Le laboratoire est une structure intégrée à l'hôpital et répond à la charte de déontologie présente sur l'intranet du CHRU de Tours. Celle-ci englobe entre autres la notion d'impartialité, et tout manquement à cette charte se verra être sanctionné par l'hôpital voire, dans certains cas, la justice. Tout nouvel arrivant, à l'hôpital comme au laboratoire, est tenu de prendre connaissance de la charte disponible sur l'intranet du CHRU de Tours.

La double direction du laboratoire, imagée par l'organigramme des relations générales de la PUI présent sur l'intranet, l'organigramme structurel (Annexe 1) et l'organigramme relationnel (Annexe 1 bis), renforce cette idée d'impartialité. C'est-à-dire que le laboratoire dépend d'un

côté de la cadre du personnel ; et de l'autre, du secteur d'activité de la qualité de la PUI. Ce secteur est lui-même indépendant des contrôles pour lesquels le laboratoire est prestataire.

Changements :

Les dispositions concernant l'impartialité au sein de l'hôpital englobent le laboratoire de contrôle et suffisent à satisfaire les exigences de ce point. Néanmoins, si le laboratoire désire renforcer d'avantage sa transparence, il est possible de rédiger une attestation sur l'honneur d'impartialité individuelle devant être signée par chacun des membres du personnel au moment de leur prise de fonction.

4.2. Confidentialité :

Explication de la norme :

Les informations et données générées tout au long d'un accord entre le laboratoire et un client sont de la responsabilité du laboratoire. Ce dernier se doit de ne rien dévoiler sauf en cas d'accord préalable avec le client ou d'obligation par la loi, auquel cas il est de son devoir d'informer le client de ce qui va être divulgué. Toutes les informations obtenues sur le client, quel que soit le moyen, sont confidentielles entre le laboratoire et le client. L'identité de la source de l'information peut être divulguée si et seulement si elle l'autorise. Ces règles de confidentialité s'appliquent à tout le personnel du laboratoire, même temporaire.

État des lieux :

La confidentialité est, comme l'impartialité, une notion inhérente au poste de salarié hospitalier. La charte présente sur l'intranet suffit à satisfaire les exigences à la norme. Par ailleurs, le laboratoire ne rend aucune information publique sauf sur demande du client ou de la loi.

Changements :

Aucun changement nécessaire.

5. Exigences structurelles :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit être une entité juridique et avoir un cadre de responsabilités bien défini. Il ne peut s'affirmer conforme à la norme que pour un champ d'activités précis et documenté ; et doit définir ses relations, ses interactions, son organisation et sa place au sein de l'hôpital.

Un personnel compétent disposant de l'autorité et des ressources nécessaires, doit correctement établir le système de management du laboratoire et la gestion des écarts à ce système. Ce dernier doit rendre des comptes à la direction et assure l'efficacité des activités du laboratoire. La direction du laboratoire doit mettre en place une communication vis-à-vis de l'efficacité du système de management et de l'importance de la satisfaction aux diverses exigences.

État des lieux :

Le laboratoire, de par son appartenance au CHRU de Tours, fait partie intégrante d'une entité juridique. Son désir de conformité à la norme s'applique aux activités décrites sur la plaquette du laboratoire (Annexe 2). La gestion du système de management est assurée par la direction du laboratoire (cadre de santé de la PUI de Trousseau) et est conforme aux exigences attendues. L'organisation du laboratoire et ses relations avec les différents services sont définies conformément à la norme à travers les deux organigrammes structurel et relationnel créés (Annexe 1 et 1 bis).

Changements : Aucun changement nécessaire.

6. Exigences relatives aux ressources :

6.1. Généralités :

Ce point ne fait que citer les sous-parties suivantes, il n'est donc pas nécessaire de le développer.

6.2. Personnel :

Explication de la norme :

La direction doit communiquer au personnel du laboratoire les tâches et responsabilités attendues. Le laboratoire, quant à lui, doit disposer de procédures concernant la sélection, la formation, la supervision, les compétences exigées et leur suivi. Et son personnel doit être autorisé à exécuter des développements, vérifier les modifications et validations de méthodes ; mais également des analyses de résultats avec revue et approbation.

État des lieux :

Les tâches et responsabilités attendues sont décrites dans la fiche de poste, mise à disposition dans le classeur ISO 17025 de la zone bureautique. La rédaction des procédures concernant la sélection, la formation, la supervision, les compétences exigées et leur suivi sont sous la responsabilité de la cadre du personnel. Par ailleurs, un livret d'accueil expliquant le fonctionnement et les missions du laboratoire a été rédigé par mes soins et est disponible pour tout nouvel arrivant.

Toute démarche relative au développement et à la validation de méthodes est gérée par les techniciens et est sous la supervision du responsable du laboratoire. L'analyse des résultats et la déclaration de conformité sont également sous la responsabilité de ce-dernier.

Changements :

Une fiche d'évaluation et de validation de la formation interne, à destination de tout nouvel arrivant au laboratoire a été créée (Annexe 7) comme expliqué dans l'étude des BPP. Par ailleurs, la fiche de poste a été mise à disposition dans le classeur ISO 17025.

6.3. Installations et conditions ambiantes :

Explication de la norme :

Les installations et conditions ambiantes doivent être adaptées aux activités sans influencer les résultats. Le laboratoire doit documenter les exigences relatives aux conditions indispensables

au bon déroulement de ses activités. Il est nécessaire que des dispositions soient instaurées au laboratoire, telles que : un contrôle des accès aux zones affectant les activités, la prévention des contaminations et une délimitation des différentes zones. Si le laboratoire manipule sur un site différent de son lieu habituel, les mêmes exigences s'appliquent.

État des lieux :

Les exigences constructeurs sont documentées dans les notices de chaque équipement. Un bain à ultrasons se trouve dans la laverie du laboratoire et est susceptible de causer une pollution sonore et d'impacter l'activité. Pour y pallier, un affichage est accroché sur la porte et un casque de protection auditive est mis à l'entrée de la laverie. Par ailleurs, un système de surveillance de la température ambiante est installé et permet le déroulement des activités dans les conditions optimales. Le contrôle des accès aux zones affectant les activités est donc bien établi.

La prévention de la contamination s'opère à travers l'utilisation de gants jetables, de blouses et surblouses, d'une sorbonne, et de tout autre matériel autorisant le laboratoire à limiter les risques de contamination. De plus, il y a suffisamment de paillasses disponibles pour permettre aux trois opérateurs de travailler simultanément sans risque de mélanger leurs échantillons.

Concernant la délimitation des zones, un marquage au sol délimite la zone bureautique de la zone d'activité analytique. En revanche, les zones de réception et de stockage des échantillons n'étaient pas clairement définies.

Changements :

Pour permettre un accès facilité aux informations et éviter d'avoir à parcourir la notice de chaque équipement, un document recensant toutes les informations nécessaires à la norme concernant les exigences constructeurs, la maintenance et l'étalonnage a été créée. Ce document (Annexe 11) englobe alors les exigences des points 6.3 et 6.4. Par ailleurs, une délimitation claire des zones de réception et de stockage des échantillons a été réalisée.

6.4. Équipements :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit avoir accès aux équipements nécessaires à son activité et doit disposer d'une procédure pour leur maintenance, manutention, stockage et utilisation.

L'équipement doit être conforme aux exigences spécifiées et avoir un programme d'étalonnage clairement identifié conforme aux nécessités. Toutes les informations concernant la maintenance et l'étalonnage doivent être documentés dans des enregistrements gardés durant toute la durée de possession de l'appareil.

État des lieux :

Le laboratoire a accès à tous les équipements nécessaires à son activité. Chaque équipement possède dans la zone bureautique un dossier contenant la notice constructeur, les certificats de qualification/validation et également les procédures de maintenance, de manutention, d'étalonnage, de stockage et d'utilisation.

Changements : Idem que le point 6.3.

6.5. Traçabilité métrologique :

Explication de la norme :

La traçabilité métrologique correspond à une succession d'étalonnages permettant de relier un résultat de mesure à une référence. Plus on descend dans la hiérarchie des étalons (internationaux > nationaux > primaires > etc..), plus les incertitudes augmentent [11]. Le laboratoire de contrôle doit assurer et maintenir la traçabilité métrologique de ses résultats de mesure par rapport au Système International d'unités (SI) ou bien par rapport à une référence justifiée comme compétente.

État des lieux :

La métrologie à l'hôpital Trousseau est gérée en interne par le service de métrologie. Les étalons utilisés au laboratoire de contrôle sont fournis par des fournisseurs certifiés. Ils peuvent également être fabriqués par le laboratoire lui-même selon une procédure et des équipements étalonnés selon le SI ; il s'agit alors d'étalons primaires. L'étalonnage des équipements est documenté informatiquement ou sur format papier selon les appareils concernés.

Changements : Aucun changement nécessaire.

6.6. Produits et services fournis par des prestataires externes :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit s'assurer qu'il n'utilise que des produits (étalons, consommables, etc.) et services adaptés (maintenance, audits, etc.). Les exigences attendues et critères d'évaluations concernant les services et produits par les prestataires externes doivent être recensés dans une procédure. Ils doivent également être communiqués aux prestataires externes.

État des lieux :

Les prestataires externes du laboratoire se résument aux fournisseurs de consommables et d'étalons. Le laboratoire réalise ses commandes sur le catalogue du fournisseur. Ce dernier propose des produits répondant à certaines spécifications et le laboratoire choisit ceux correspondant à ses exigences. Elles sont donc bien respectées. Il n'existe pas de procédure au laboratoire, car cette activité dépend du service des achats.

Changements :

Les exigences attendues des réactifs et étalons ont été identifiées clairement sur le tableau de gestion des stocks dans un souci de clarté.

7. Exigences relatives au processus :

7.1. Revue des demandes, appels d'offres et contrats :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit disposer d'une procédure concernant la revue des demandes, des appels d'offres ou des contrats. Dans sa relation avec le client, le laboratoire doit assurer une bonne communication concernant : l'établissement du contrat, le choix de la méthode, les spécifications desquelles la méthode relève ainsi que toute information générée par ce partenariat. Tout échange et chaque donnée générée doivent être conservés.

État des lieux :

Il n'existe pas de procédure concernant la revue de contrat avec les clients. En revanche, il existe une convention entre le laboratoire de contrôle et l'hôpital de Brest pour lequel le laboratoire réalise des analyses. Cette convention définit les points cités dans la présente section de la norme. Tous les échanges et documents sont conservés informatiquement.

Changements :

Un document de revue de contrat est en cours d'étude à la suite de laquelle sera entamée la rédaction de la procédure qui en découle.

7.2. Sélection, vérification et validation des méthodes :

Explication de la norme :

Les méthodes de travail du laboratoire doivent être appropriées et à disposition du personnel, de même que les normes et documents associés à ces méthodes. Le laboratoire et le client doivent s'accorder sur la méthode d'analyse, et le laboratoire doit vérifier qu'il est en mesure de l'appliquer. Tout écart ou changement apporté doit être approuvé par le client. Il doit également être suivi d'une vérification de l'aptitude du laboratoire à appliquer la méthode en question. Les méthodes d'analyse du laboratoire doivent être validées, doivent correspondre aux besoins du client et les enregistrements de ces validations doivent être conservés. Tout changement compromettant la validation d'origine doit engendrer une nouvelle validation.

État des lieux :

Tous les aspects cités dans ce point sont appliqués par le laboratoire de contrôle, hormis la mise à disposition des normes associées aux méthodes d'analyse.

Changements :

Les normes et réglementations utiles manquantes au laboratoire (ISO 17025, ICH Q3D) ont été imprimées et centralisées sur une étagère avec la pharmacopée européenne et les BPP. L'ensemble se situant dans la même armoire que les procédures de méthodes d'analyse.

7.3. Échantillonnage :

Explication de la norme :

Tout laboratoire réalisant l'échantillonnage de substances destinées à des analyses doit avoir un plan d'échantillonnage disponible sur la zone d'échantillonnage, et doit conserver les données générées.

État des lieux :

Il n'existait aucune mise en place concernant l'échantillonnage puisque le laboratoire n'a jamais eu besoin d'y recourir dans la réalisation de ses analyses, et n'en a pas besoin dans son activité de routine. Les produits qu'il réceptionne pour analyse sont déjà échantillonnés.

Changements : Aucun changement nécessaire.

7.4. Manutention des objets d'essai ou d'étalonnage :

Explication de la norme :

Le transport, la réception, la manutention, le stockage, l'élimination ou le retour d'échantillons doivent être procédurés. Les conditions ambiantes spécifiques de transport doivent être indiquées. Le laboratoire doit s'assurer de la conformité des échantillons reçus et leur attribuer une identification non ambiguë.

État des lieux :

Aucune mise en place existante au laboratoire.

Changements :

Une procédure détaillant le circuit et la prise en charge de l'échantillon a été rédigée par mes soins. Cette procédure reprend chaque étape de la réception de l'échantillon après livraison par Logicourses, jusqu'à l'envoi des résultats d'analyse. Ces dispositions permettent une meilleure structure du suivi de l'échantillon, ainsi qu'une meilleure traçabilité.

7.5. Enregistrements techniques :

Explication de la norme :

Les enregistrements techniques sont des documents générés pour chaque activité du laboratoire. Ils contiennent les résultats d'analyse, la preuve de la répétabilité de la méthode, et l'identification des facteurs susceptibles d'affecter les résultats. La date, l'identité du personnel et les observations doivent être documentés dans ces enregistrements techniques. L'enregistrement original et toutes les versions modifiées doivent être conservés.

État des lieux :

Les résultats de chaque analyse effectuée recensent les exigences citées dans cette section. La conservation des documents est assurée par l'archivage informatique et papier, ainsi que par le service central des archives.

Changements : Aucun changement nécessaire.

7.6. Évaluation de l'incertitude de mesure :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit identifier toutes les sources d'incertitude de mesure et évaluer l'incertitude de mesure de tous ses étalonnages et analyses.

État des lieux :

Aucune incertitude de mesure n'est identifiée ni évaluée concernant les opérations de contrôle.

Changements :

Aucune disposition n'a été mise en place pour l'instant. Un calcul prenant en compte les incertitudes notées sur l'appareillage, sur la verrerie et sur chaque étalon doit être réalisé pour tout étalonnage et méthode analytique.

7.7. Assurer la validité des résultats :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit disposer d'une procédure établissant une surveillance planifiée et revue de la validité de ses résultats. Il doit mettre en œuvre un ou plusieurs contrôles internes lui permettant de surveiller la validité de ses résultats ; ainsi que des contrôles externes lui permettant de s'assurer de la performance de ses analyses. Les données de cette surveillance doivent être analysés et enregistrés.

État des lieux :

Il n'existe pas de procédure relative à la surveillance de la validité des résultats, mais cette validité est assurée par les étalonnages et les solutions de contrôles.

Changements :

Aucune disposition n'a été mise en place pour l'instant, la procédure est en attente de rédaction.

7.8. Rapport sur les résultats :

Explication de la norme :

Les résultats doivent être revus et approuvés avant émission. Ils doivent être fournis dans un rapport contenant toutes les informations nécessaires à leur interprétation. Tous les rapports émis, qu'ils soient des certificats d'étalonnage, des rapports d'échantillonnage ou bien des rapports de conformité doivent comporter les points cités dans cette section de la norme. Ils doivent ensuite être conservés comme enregistrements techniques.

Des avis et interprétations relatifs aux résultats peuvent être exprimés par le personnel autorisé et doivent faire l'objet d'une trace écrite. Lorsqu'il est nécessaire d'émettre un nouveau rapport, celui-ci doit comporter une identification unique et faire mention du rapport qu'il remplace.

État des lieux :

Les certificats d'étalonnage et les rapports de conformité comportent bien tous les points requis cités dans cette section. Les avis et interprétations sont réalisés par le pharmacien responsable du laboratoire et sont toujours enregistrés. Lorsque les rapports sont revus, leur identification change (changement de version) et les anciennes versions sont archivées.

Changements : Aucun changement nécessaire.

7.9. Réclamations :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit avoir un processus documenté lui décrivant la gestion des réclamations. Ce processus doit comprendre : une description de la réception, de la validation et l'étude de la réclamation. Il doit également décrire le suivi, l'enregistrement et les actions mises en place. Le laboratoire doit tenir le client informé de l'état d'avancement du traitement de la réclamation.

État des lieux :

Comme vu précédemment, il existe au laboratoire un système de gestion des dysfonctionnements. Chaque évènement faisant l'objet d'un dysfonctionnement (incluant donc les réclamations) est recensé dans un classeur prévu à cet effet. Tous les mois, ce classeur est étudié en réunion qualité au cours de laquelle un plan d'action est établi.

Changements :

Le système de gestion des dysfonctionnements mis en place ne se limite pas qu'aux réclamations des clients mais à tout type de dysfonctionnement. Il est suffisant et efficace dans l'activité de routine du laboratoire, et ne nécessite pas l'instauration de mesures supplémentaires.

7.10. Travaux non conformes :

Explication de la norme :

Le laboratoire doit avoir une procédure relative à la gestion des non-conformités de la réalisation de ses travaux. Toute non-conformité et toute action corrective apportée doivent être enregistrées.

État des lieux :

La conformité de la réalisation des analyses au laboratoire relève principalement des conditions ambiantes et du bon fonctionnement des équipements. Les conditions ambiantes sont surveillées par un logiciel spécifique déclenchant une alarme en cas de non-conformité. Le bon fonctionnement des équipements est assuré par une maintenance annuelle. Lorsque le laboratoire n'est plus en mesure de réaliser ses analyses suite à un problème de température ou d'équipement, le service biomédical est appelé et l'analyse n'est pas initiée.

Changements :

Un document recensant la fréquence des maintenances constructeur ainsi que les coordonnées des contacts pour la maintenance en interne spécifique à chaque équipement (Annexe 11 cité aux sections 6.3 et 6.4 de cette norme) a été rédigé, en cas d'écart de conformité des conditions ambiantes ou de l'équipement. Cependant, ce document ne donne pas de directives quant à la gestion des non-conformités, il est insuffisant et une procédure devra être rédigée.

7.11. Maitrise des données et gestion de l'information :

Explication de la norme :

La gestion des données, à travers les logiciels, doit assurer leur sécurité et leur non-falsification. L'accès aux données et aux logiciels doit être limité au personnel autorisé.

État des lieux :

Les logiciels utilisés au laboratoire remplissent les critères requis. L'accès aux ordinateurs présents au laboratoire est limité au personnel autorisé et est protégé par un mot de passe ce qui diminue les risques d'intrusion.

Changements :

Aucun changement nécessaire.

8. Exigences relatives au système de management :

Le système de management relève d'un secteur extérieur au laboratoire de contrôle et est géré par un personnel compétent. De ce fait, la suite de l'étude de cette norme n'est qu'explicative et est exclue du travail accompli pour cette thèse.

8.1. Options :

Le laboratoire doit mettre en œuvre un système de management conforme à l'option A ou à l'option B. L'option A est détaillée ci-après à travers les points 8.2 à 8.9. L'option B établit qu'un système de management conforme à l'ISO 9001 satisfait aux exigences de cette présente norme. Le laboratoire n'a pas un système de management conforme à l'ISO 9001. Il doit alors suivre l'option A.

8.2. Documentation du système de management (Option A) :

La direction du laboratoire doit définir et documenter les politiques et objectifs relatifs à la compétence, l'impartialité et la cohérence des activités de laboratoire. Elle doit également s'assurer que ces politiques et objectifs sont mis en œuvre et compris à tous les niveaux de l'organisation du laboratoire. Tous les documents générés par la présente norme doivent être référencés dans la documentation du système de management, et être accessible au personnel impliqué.

8.3. Maîtrise de la documentation du système de management (Option A) :

Le laboratoire doit s'assurer que la documentation est identifiée de façon unique, revue périodiquement, et approuvée par le personnel autorisé. Les versions pertinentes des documents doivent être accessibles, et les versions périmées doivent être archivées.

8.4. Maîtrise des enregistrements (Option A) :

Le laboratoire doit établir des enregistrements lisibles démontrant que la norme est respectée. Les enregistrements doivent être conservés pour une durée cohérente avec les exigences contractuelles. L'accès à ces enregistrements doit être conforme aux règles de confidentialité.

8.5. Actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités (Option A) :

Le laboratoire doit tenir compte des risques et opportunités liés à ses activités, et les intégrer au sein du système de management. Il doit mettre en place un plan d'actions correctives et une évaluation des changements apportés afin de permettre une continuité de l'amélioration.

8.6. Amélioration (Option A) :

Le laboratoire se doit d'avoir une démarche d'amélioration continue tant par l'identification des points d'amélioration, que par le retour de satisfaction des clients.

8.7. Actions correctives (Option A) :

En cas de non-conformité, le laboratoire se doit d'en trouver la source et d'entreprendre des actions correctives pour la maîtriser et faire face aux conséquences. Ces actions doivent être évaluées pour s'assurer de leur efficacité, et mises à jour régulièrement.

Les non-conformités doivent être documentées et conservées comme preuves des résultats de toute action corrective.

8.8. Audits internes (Option A) :

Des audits internes doivent être mis en place régulièrement au laboratoire afin de prouver la conformité et l'efficacité de son système de management. Le laboratoire doit établir un

programme d’audit, définir les critères et le périmètre de l’audit, puis s’assurer que les résultats d’audits soient bien envoyés à la direction concernée. Des actions correctives doivent être entreprises sans délais à l’issue de l’audit.

8.9. Revues de direction (Option A) :

La direction du laboratoire doit périodiquement revoir son système de management pour s’assurer qu’il reste pertinent et efficace. Cela se fait à travers différents éléments d’entrée et de sortie de revue de direction cités dans cette section de la norme.

II. Résumé de l’étude de la norme ISO 17025 et évaluation de la conformité du laboratoire à la norme :

Le chapitre 4 établit des exigences générales et aborde les notions d’impartialité et de confidentialité, inhérentes à tout travail réalisé au sein d’une structure hospitalière. Néanmoins il pourrait s’avérer utile de créer une attestation sur l’honneur d’impartialité à faire signer par le personnel du laboratoire.

Tableau XI — Tableau récapitulatif de l’état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 4 de la norme ISO 17025.

| EXIGENCES ISO 17025 CHAPITRE 4 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|-----------------------------------|--|------------|---|
| Impartialité | Charte déontologique (Intranet du CHRU) | ✓ | Attestation d’impartialité (Non obligatoire) |
| Confidentialité | | ✓ | Non |

Le chapitre 5 concernant les exigences structurelles stipule que le laboratoire doit représenter une entité juridique, doit posséder un système de management bien établi, et que sa place au sein de l’hôpital doit être clairement définie par le biais d’un organigramme. Le laboratoire appartient à l’entité juridique de l’hôpital, son système de management relève des fonctions de

la direction du laboratoire et deux organigrammes définissent clairement sa place et ses relations au sein de l'hôpital.

Tableau XII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 5 de la norme ISO 17025.

| EXIGENCES ISO 17025 CHAPITRE 5 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|---|--|------------|----------------------------|
| Appartenance à une entité juridique | Entité juridique de l'hôpital | ✓ | Non |
| Etablissement d'un système de management | Responsabilité de la cadre du personnel | ✓ | Non |
| Définition de la place au sein de l'hôpital | Organigramme structurel | ✓ | Non |
| Définition des liens relationnels du laboratoire | Organigramme relationnel | ✓ | Non |

Le chapitre 6 cite des exigences relatives aux ressources et concerne donc notamment le personnel, l'environnement et les équipements, la traçabilité métrologique et les prestations des fournisseurs de consommables du laboratoire. Au sujet du personnel, une nouvelle fiche d'évaluation a été créée et mise à disposition au laboratoire pour répondre aux besoins de la norme. Concernant les installations, conditions ambiantes et de l'équipement, les exigences non remplies par le laboratoire ont été corrigées par la création d'un document relatif aux exigences constructeur, à la maintenance et à l'étalonnage.

Tableau XIII — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 6 de la norme ISO 17025.

| | EXIGENCES ISO 17025 CHAPITRE 6 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|-----------------------|--|--|------------|----------------------------|
| Personnel | Description des tâches et responsabilités | Fiche de poste Fiche d'évaluation de la formation interne | ✓ | Non |
| | Procédures relatives au personnel | Responsabilité de la cadre du personnel | ✓ | Non |
| Conditions ambiantes | Conditions ambiantes adaptées | Respect des exigences constructeur | ✓ | Non |
| | Prévention des contaminations | Matériel et local adéquats | ✓ | Non |
| | Délimitation des différentes zones | Marquage de chaque zone réalisé | ✓ | Non |
| | Documentation des conditions ambiantes requises | Création d'un document regroupant les exigences constructeur, la maintenance et l'étalonnage | ✓ | Non |
| Équipement | Documentation de la maintenance et de l'étalonnage | | ✓ | Non |
| | Documentation de l'équipement | Dossier disponible pour chaque équipement | ✓ | Non |
| Métrologie | Traçabilité métrologique | Service de métrologie Fournisseurs certifiés d'étalons | ✓ | Non |
| Prestataires externes | Fournisseurs de consommables | Choix selon les spécifications des produits | ✓ | Non |

Le chapitre 7 établit les exigences relatives au processus et donne globalement des directives relatives au respect de :

- La documentation et l'archivages des données générées par le contact avec le client, des méthodes d'analyse, des normes associées aux méthodes, ainsi que du rendu des résultats d'analyse.
- La mise en application de la méthode de contrôle et la capacité à obtenir des résultats valides.

- La gestion des réclamations et non-conformités.

Tableau XIV — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément au chapitre 7 de la norme ISO 17025.

| EXIGENCES ISO 17025 CHAPITRE 7 | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|--|--|------------|--|
| Procédure de revue des demandes et contrats disponible | Procédure manquante, document en cours d'étude | ✗ | Procédure à rédiger |
| Conservation des données générées par les demandes | Conservation informatique | ✓ | Non |
| Méthodes d'analyse disponibles | Respect des exigences constructeur | ✓ | Non |
| Normes associées disponibles | Matériel et local adéquats | ✓ | Non |
| Aptitude du laboratoire à appliquer la méthode | Marquage de chaque zone réalisé | ✓ | Non |
| Procédure de prise en charge de l'échantillon | Procédure manquante rédigée selon les exigences de la norme | ✓ | Non |
| Enregistrements techniques conformes | Oui | ✓ | Non |
| Identification et évaluation de l'incertitude de mesure | Non | ✗ | Calcul à réaliser pour chaque méthode analytique |
| Assurance de la validité des résultats | Procédure manquante, document en cours d'étude | ✗ | Procédure à rédiger |
| Rapports de résultats conformes | Oui | ✓ | Non |
| Système de gestion des réclamations | Système de dysfonctionnements | ✓ | Non |
| Procédure de gestion des travaux non conformes | Procédure manquante | ✗ | Procédure à rédiger |
| Maitrise et gestion des données | Gestion des données sécurisée | ✓ | Non |

Le laboratoire n'est pas conforme sur plusieurs points de ce chapitre notamment sur l'identification et l'évaluation de l'incertitude de mesure qui n'est pas réalisée. Il pourrait être

intéressant de faire appel au service de métrologie de l'hôpital, ou à un spécialiste externe pour pallier à cette non-conformité. Par ailleurs, trois procédures correspondant à la revue des demandes et des contrats, à l'assurance de la validité des résultats et à la gestion des travaux non conformes, manquent. Toutefois, les deux premières sont amenées à être rédigées sous peu puisque deux documents sont en cours d'étude à leur propos.

III. Conclusion :

Nous avons pu constater au travers de cette étude de la norme ISO 17025 que le laboratoire de contrôle est conforme aux chapitres relatifs à l'exercice de son activité, à l'exception du chapitre 7 concernant les processus. En effet, cette analyse nous a permis d'identifier trois procédures nécessitant d'être rédigées, ainsi que l'absence d'une évaluation des incertitudes de mesures liées aux méthodes de dosages réalisées lors des opérations de contrôle. Ces dispositions manquantes sont des freins à l'accréditation mais restent néanmoins aisément surmontables puisqu'elles n'impliquent pas de coût financier mais principalement un coût en temps. À cela s'additionne le besoin d'un investissement de la part de la direction du laboratoire pour l'étude et la mise en application de l'option A de cette norme.

L'idéal, serait que le laboratoire de contrôle poursuive le document de travail que j'ai rédigé sur les quelques changements qu'il reste à mettre en place. Suite à cela, il serait intéressant de faire un audit blanc pour avoir une idée plus nette du chemin restant à parcourir avant l'accréditation. C'est pourquoi j'ai mis à disposition des techniciens le questionnaire d'autoévaluation du Cofrac (Annexe 12) permettant la préparation d'un futur audit sur la norme.

L'accréditation ISO 17025 serait un atout majeur pour le laboratoire de contrôle. Ne serait-ce qu'en termes d'image, il s'agit d'un gage de qualité pour les potentiels clients demandeurs de prestations analytiques. Ce serait donc un avantage qui nous permettrait d'envisager la possibilité de mettre en place le projet de sous-traitance. Cette perspective nouvelle nécessite une seconde étude des BPP et de la norme ISO 17025 intégrant l'activité de sous-traitance du laboratoire que nous détaillerons dans la partie suivante.

Partie IV : Activité de sous-traitance au laboratoire de contrôle

La mise en place de la sous-traitance au laboratoire de contrôle a principalement été motivée par l'arrivée d'une ICP-MS au laboratoire de pharmacologie de l'hôpital Bretonneau. L'ICP-MS est un appareil permettant d'analyser les taux d'impuretés élémentaires au sein d'un médicament, ceux-ci étant régis par la norme ICH Q3D [12]. Un partenariat entre le laboratoire de contrôle de l'hôpital Trousseau et le laboratoire de pharmacologie de l'hôpital Bretonneau permettrait l'utilisation partagée de cet équipement dans le cadre de la sous-traitance. Le dosage des métaux lourds se faisant préférentiellement par ICP, le laboratoire de contrôle pourrait se faire une place sur le marché en offrant des prestations analytiques à prix correct. Cette nouvelle activité s'insérerait dans le planning du laboratoire en parallèle de la routine, et lui permettrait de se challenger et d'acquérir une certaine expertise sur le dosage des impuretés et sur l'ICH Q3D plus globalement.

Le projet de sous-traitance n'est pas réellement une nouveauté pour le laboratoire puisqu'il est prestataire d'analyses notamment pour le CHU de Brest dans le cadre du projet PPRIGO (Production Pharmaceutique pour la Recherche Institutionnelle du Grand Ouest), et également pour des équipes de recherche (U1100 INSERM). Néanmoins, tout le cadre organisationnel de cette sous-traitance reste à l'état d'ébauche. S'ouvrir à des établissements privés nécessite de donner une structure d'un point de vue administratif, réglementaire et logistique à ce projet de sous-traitance en partant d'un point de départ, le premier contact avec le demandeur d'analyse, jusqu'à un point final, le rendu des résultats. Pour y parvenir, nous allons reprendre l'étude des BPP et de la norme ISO 17025 en y intégrant la perspective de sous-traitance afin de cibler les axes de travail et les nouvelles mises en place nécessaires.

I. Intégration du contexte de sous-traitance dans l'étude des BPP :

Les chapitres 7 et 8 des BPP s'appliquent au contexte de la sous-traitance, nous allons donc les étudier en détail sur le même schéma que précédemment.

• Chapitre 7 – Activités de sous-traitance :

Explication de la norme :

Tout accord de sous-traitance doit être encadré par un contrat établi entre le donneur d'ordre et le prestataire. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités du donneur d'ordre et du prestataire.

Le **donneur d'ordre** doit fournir au prestataire de contrôles toutes les informations concernant la formule et les conditions de préparation. Par ailleurs, il s'assure que le prestataire est compétent et qu'il dispose d'un système d'assurance qualité efficace.

Le **prestataire** doit être capable de satisfaire la demande du donneur d'ordre et doit posséder les autorisations requises (locaux, équipements, etc). Il doit signaler sans délai, toute information pouvant remettre en cause la libération d'un produit. Le certificat d'analyse résultant du contrôle effectué doit mentionner les spécification, méthodes d'analyse et référentiels utilisés. Une conclusion sur la conformité du produit sera également mentionnée sur le certificat daté et signé par le responsable.

Le **contrat** définit les responsabilités des deux parties et apporte des précisions concernant :

- La préparation ainsi que le conditionnement du produit.
- Le contrôle de la qualité des MP, des produits intermédiaires, des préparations terminées et des matériaux de conditionnement.
- La libération pharmaceutique du lot.
- Les conditions de conservation de la préparation.
- Le transport.
- Les conditions de rappel de lots et de la gestion des non-conformités.
- La durée du contrat.

État des lieux :

Le laboratoire de contrôle est déjà familier avec les activités de sous-traitance, de par ses prestations pour le CHU de Brest. Il existe donc un contrat déjà bien établi et conforme à ce point, qu'il faudra adapter à un donneur d'ordre privé.

Changements :

Aucun changement nécessaire.

- **Chapitre 8 – Réclamations et rappels de préparations :**

Explication de la norme :

On ne s'intéresse ici qu'aux réclamations des prestations effectuées. Un système doit être instauré pour assurer leur enregistrement et leur traitement. Cette prise en charge doit être procédurée. En cas de réclamation, le pharmacien responsable doit mettre en place un plan d'action afin d'éviter toute réclamation similaire. Les mesures prises devront alors être enregistrées puis conservées.

État des lieux :

Le système de gestion des dysfonctionnements suffit au laboratoire dans son activité de routine mais devient insuffisant dans le projet de sous-traitance.

Changements :

Une fiche de réclamation à destination du client (Annexe 13) donneur d'ordre a été créée. Cependant, le processus de gestion des réclamations n'a pas encore été décrit dans un document dédié. Il sera donc nécessaire de rédiger une procédure à ce propos.

II. Intégration du contexte de sous-traitance dans l'étude de la norme ISO 17025 :

Pour éviter toute redondance, nous ne redévelopperons pas chaque explication et état des lieux de la norme et nous ne nous intéresserons qu'aux chapitres impactés par l'intégration de l'activité de sous-traitance.

4.1. Impartialité :

État des lieux :

L'état des lieux actuel de l'impartialité au sein du laboratoire n'est pas suffisant dans l'optique de la mise en place de la sous-traitance.

Changements :

Une attestation d'impartialité doit obligatoirement être créée et insérée dans chaque contrat de demande d'analyse du client avec signature des deux parties.

6.3. Installations et conditions ambiantes :

État des lieux :

Avec l'arrivée de l'ICP-MS au laboratoire de pharmacologie, l'activité du laboratoire ne sera plus limitée à son site au CHU Trousseau. Le laboratoire de pharmacologie est accrédité ISO 15189 ce qui est l'équivalent de la norme 17025 pour les laboratoires de biologie. Le respect des exigences sera alors assuré en cas de manipulation sur l'ICP-MS au CHU Bretonneau par le laboratoire de contrôle.

Changements :

Aucun changement nécessaire.

7.3. Échantillonnage :

État des lieux :

Il n'existait aucune mise en place concernant l'échantillonnage puisque le laboratoire réalise ses opérations de contrôle sur des produits préalablement échantillonnés. Il s'agit en revanche d'une étape obligatoire dans la mise en place de la sous-traitance puisque les produits réceptionnés devront être échantillonnés par le laboratoire.

Changements :

Une procédure d'échantillonnage a été rédigée et un document recensant les données générées (Annexe 14) a été mis en place, conformément aux exigences de la norme. Une zone d'échantillonnage a également été établie sous la hotte de pesée.

7.4. Manutention des objets d'essai ou d'étalonnage :

État des lieux :

Aucune mise en place existante au laboratoire.

Changements :

Un formulaire de demande d'analyse (Annexe 15) à destination du client a été créé ; ainsi qu'un formulaire d'envoi et de réception (Annexe 16). Ces dispositions permettent une meilleure structure du suivi de l'échantillon de l'envoi jusqu'à la réception, ainsi qu'une meilleure traçabilité. Ces formulaires ont été mis à disposition au laboratoire et ont été repris dans la procédure de prise en charge de l'échantillon qui a été rédigée en intégrant le projet de sous-traitance.

7.9. Réclamations :

Ce chapitre est identique à celui abordé dans l'analyse des BPP, nécessite la mise en place des mêmes mesures et ne sera donc pas approfondi ici.

III. Conclusion et intérêt pour le laboratoire de contrôle :

Dans un souci de clarté et de simplicité, toutes les données de l'analyse réalisée dans cette partie sont recensées dans le tableau ci-après :

Tableau XIV — Tableau récapitulatif de l'état de conformité du laboratoire conformément aux BPP et à la norme ISO 17025 après intégration du projet de sous-traitance.

| | EXIGENCES DES NORMES | ETAT DES LIEUX DU LABORATOIRE | CONFORMITÉ | CHANGEMENTS NÉCESSAIRES |
|-----------|--|---|------------|-----------------------------------|
| BPP | Contrat clair et conforme aux pré-requis du chapitre 7 | Modèle de contrat utilisé avec le CHU de Brest | ✓ | Non |
| | Système de gestion des réclamations | Fiche de réclamation (Annexe 12) Procédure manquante | ✗ | Procédure à rédiger |
| ISO 17025 | Impartialité | Charte de déontologie | ✗ | Attestation sur l'honneur à créer |
| | Installations et conditions ambiantes conformes | Laboratoire de pharmacologie Accrédité ISO 15189 | ✓ | Non |
| | Système d'échantillonnage | <ul style="list-style-type: none"> • Procédure d'échantillonnage rédigée • Document des données d'échantillonnage créé • Zone d'échantillonnage établie | ✓ | Non |
| | Prise en charge des échantillons | <ul style="list-style-type: none"> • Procédure existante • Formulaire de demande d'analyse créé • Formulaire d'envoi et de réception des échantillons créé | ✓ | Non |
| | Réclamations | Idem BPP | ✗ | Procédure à rédiger |

L'intégration du projet de sous-traitance à notre étude des BPP et de la norme ISO 17025 ajoute deux axes de travail pour le laboratoire de contrôle. En premier lieu, le système de gestion des réclamations du laboratoire n'est conforme ni aux BPP ni à la norme ISO 17025 puisqu'il n'a pas été clairement détaillé dans une procédure écrite. En second lieu, le laboratoire perd sa conformité sur le chapitre relatif à l'impartialité. En effet, dans le cadre de la sous-traitance, tout contrat établi doit posséder une attestation sur l'honneur d'impartialité à faire signer par les deux parties.

Finalement, les dispositions à prendre comprennent la rédaction d'une procédure de gestion des réclamations et la création d'une attestation d'impartialité. Ces mesures sont moindres mais s'ajoutent à celles vues dans les deux parties précédentes, et devant être prises par le laboratoire pour être conforme aux BPP et à la norme ISO 17025. Il reste donc quelques tâches à réaliser

avant d'obtenir un cadre satisfaisant et conforme autorisant la mise en place de la sous-traitance, mais c'est un travail valant la peine d'être accompli au vu des intérêts de ce projet.

A ce propos, la sous-traitance insufflerait une dynamique nouvelle dans les activités des techniciens du laboratoire, permettant ainsi de rompre la routine et les automatismes instaurés par la réalisation quotidienne d'analyses bien connues. En effet, devenir prestataire d'analyses pour des établissements privés offrirait au laboratoire l'accès à un éventail de produits finis lui permettant ainsi d'enrichir son expérience. L'activité du laboratoire se verrait alors challengée par le développement et la validation de nouvelles méthodes concernant le dosage de nouvelles molécules, ce qui, de fait, alimenterait la formation continue des techniciens du laboratoire.

En outre, le bénéfice financier est également à prendre en considération puisque les prestations analytiques facturées offriraient au laboratoire la possibilité de réaliser des investissements, et donc de se renouveler et gagner en autonomie. Néanmoins, le gain financier n'étant pas le but premier du projet, le laboratoire se refuse à calquer le coût de ses analyses sur ceux des laboratoires déjà présents sur le marché et proposant des prix disproportionnés. La facture de la prestation réalisée par le laboratoire serait alors calculée au regard de la technique utilisée et du coût de main-d'œuvre. Cette concurrence représenterait ainsi une opportunité pour les structures ayant de plus faibles moyens, d'envoyer leurs produits finis en analyse dans une démarche qualité.

Discussion et Conclusion

Le laboratoire de contrôle physico-chimique est un acteur important du système Qualité du CHRU de Tours. Son activité consiste à la réalisation d'opérations de contrôle au profit des trois sites hospitaliers : l'hôpital Bretonneau, l'hôpital Trousseau et l'hôpital Clocheville. Elle répond à un cadre réglementaire particulier constitué notamment des BPP qui est un référentiel obligatoire, et de la norme ISO 17025 qui est un référentiel facultatif. Nous avons donc réalisé une étude de ces deux textes réglementaires, ainsi qu'un état des lieux du laboratoire vis-à-vis de sa conformité à celles-ci.

L'analyse des BPP nous a permis de conclure à la non-conformité du laboratoire à ce référentiel et de dégager deux axes de travail pour y pallier. Le premier concerne le chapitre 3 relatif aux locaux et matériels, tandis que le second porte sur le chapitre 9 relatif au système d'auto-inspections. Des mesures correctives ont été proposées mais nécessitent l'implication de services extérieurs au laboratoire ainsi que la validation de la direction du laboratoire et de l'hôpital.

Notre étude de la norme ISO 17025 a également conclu à une non-conformité du laboratoire au regard des exigences du chapitre 7 concernant la gestion des travaux non-conformes. Les procédures manquantes sont en cours d'étude et seront donc rédigées dans un futur proche. Par ailleurs, l'identification et l'évaluation des incertitudes de mesure ne sont pas effectuées au laboratoire en raison de la charge de travail qu'elles représentent pour le personnel du laboratoire. Ce point représente effectivement le plus gros frein à l'accréditation ISO 17025. Il serait alors intéressant de faire appel à un spécialiste de la métrologie (interne ou externe à l'hôpital) capable de réaliser l'évaluation des incertitudes de mesures au sein du laboratoire.

Globalement, de nombreuses mesures correctives ont été prises pour tendre vers la conformité aux deux normes : de nombreuses procédures et documents (d'échantillonnage, de prise en charge de l'échantillon, etc) ont dû être créés par mes soins afin d'être adoptés au laboratoire, des espaces spécifiques (de réception, de stockage) ont été installés, certains ont été optimisés. Il reste encore du chemin à parcourir avant de pouvoir prétendre à l'accréditation, cependant, il vaut la peine d'être parcouru. En effet, l'accréditation à cette norme est envisageable dans un futur proche et permettra une optimisation du fonctionnement global du laboratoire de façon

continue, et au fil des améliorations correctives apportées à la structure. Elle confèrera au laboratoire et de fait à l'hôpital, un gage de sérieux nécessaire dans l'entreprise de telles prestations.

De surcroit, l'accréditation du laboratoire est une porte ouverte à l'initialisation du projet de sous-traitance de prestations analytiques. L'intégration de ce projet aux activités du laboratoire nous a poussés à réaliser une nouvelle étude des BPP et de l'ISO 17025 comprenant cette perspective. De nombreux documents ont été rédigés (Fiche de réclamation, Formulaire de demande d'analyse, d'envoi et de réception des échantillons, etc) et des mesures correctives résultantes de cette nouvelle analyse ont été identifiées. Celles-ci sont minimales et exclusivement rédactionnelles. Il n'est donc, à mon sens, pas trop audacieux d'affirmer que le projet de sous-traitance est envisageable malgré les quelques points de non-conformité du laboratoire aux normes. C'est un projet qui nécessite du temps, de l'investissement et de la rigueur, mais qu'il serait intéressant de voir aboutir.

Bibliographie

- [1] Site de la fédération hospitalière de France [Internet] — Disponible sur : https://etablislements.fhf.fr/annuaire/hopital-fiche.php?id_struct=862 — [cité le 26/12/20].
- [2] CHUdeTours-ChiffresCles-2017.pdf [Internet] — Disponible sur : <https://www.chu-tours.fr/actualites/liste-des-actualites/publication-de-la-plaquette-des-chiffres-cles-du-chru-de-tours/> — [cité le 27/12/20].
- [3] Plaquette du laboratoire de contrôle physico-chimique [Internet] — Disponible sur : https://www.chu-tours.fr/wp-content/uploads/2020/07/PUI-plaquette_labo_controle-2020_V2.pdf — [cité le 27/12/20].
- [4] Code de la Santé Publique 2016, Partie législative, Cinquième partie : produits de santé, Livre Ier : produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre Ier : Dispositions générales, Article L5121-1, page 911 — [cité le 02/01/21].
- [5] Dialyse péritonéale et hémodialyse : informations comparatives, site de la HAS — Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_suppleance_renale.pdf — [cité le 28/02/21].
- [6] Formulaire National — <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/formulaire-national#G> — [cité le 02/01/21].
- [7] Norme ISO 17025 — [cité le 26/12/20].
- [8] Site de l'Afnor [Internet] — Disponible sur : <https://normalisation.afnor.org/les-mots-des-normes/> — [cité le 16/01/21].
- [9] Document LAB REF 02 [Internet] — Disponible sur : [https://tools.cofrac.fr/documentation/LAB-REF-02-\(2017\)](https://tools.cofrac.fr/documentation/LAB-REF-02-(2017)) — [cité le 18/01/21].
- [10] Questionnaire d'auto-évaluation du Cofrac [Internet] — Disponible sur : <https://www.cofrac.fr/qui-sommes-nous/toutes-nos-actualites/detail-dactualite/news/detail/News/accreditation-selon-la-version-2017-de-la-norme-iso-iec-17025-c-est-parti/> — [cité le 19/01/21].
- [11] Document de l'Aquaref, définition de la traçabilité métrologique [Internet] — Disponible sur :

https://www.aquaref.fr/system/files/2011LNE1_note_tracabilite_metrologique_0.pdf

— [cité le 19/01/21]

- [12] ICH Q3D ‘Guideline for Elemental Impurities’, Step 4 version, December 2014
[Internet] — [Disponible sur : https://www.ich.org/page/quality-guidelines#3-6](https://www.ich.org/page/quality-guidelines#3-6) — [cité
le 26/12/20].

Liste des annexes

Annexe 1 : Organigramme structurel du laboratoire de contrôle au sein du CHRU Trousseau

Annexe 1 bis : Organigramme relationnel du laboratoire de contrôle

Annexe 2 : Plaquette du laboratoire de contrôle

Annexe 3 : Plan du laboratoire de contrôle

Annexe 4 : Évaluation des performances de la méthode de dosage développée

Annexe 5 : Procédure de dosage de la mélatonine

Annexe 6 : Catégorisation du risque de la préparation à réaliser

Annexe 7 : Fiche de validation de la formation interne

Annexe 8 : Documentation du laboratoire sur les règles d'archivage

Annexe 9 : Demande d'analyse physico-chimique envoyée par l'hôpital Clocheville

Annexe 10 : Résultats d'analyse physico-chimique envoyée à l'hôpital Clocheville

Annexe 11 : Exigences constructeur, maintenance et étalonnage selon l'ISO 17025

Annexe 12 : Extrait du questionnaire d'auto-évaluation du Cofrac

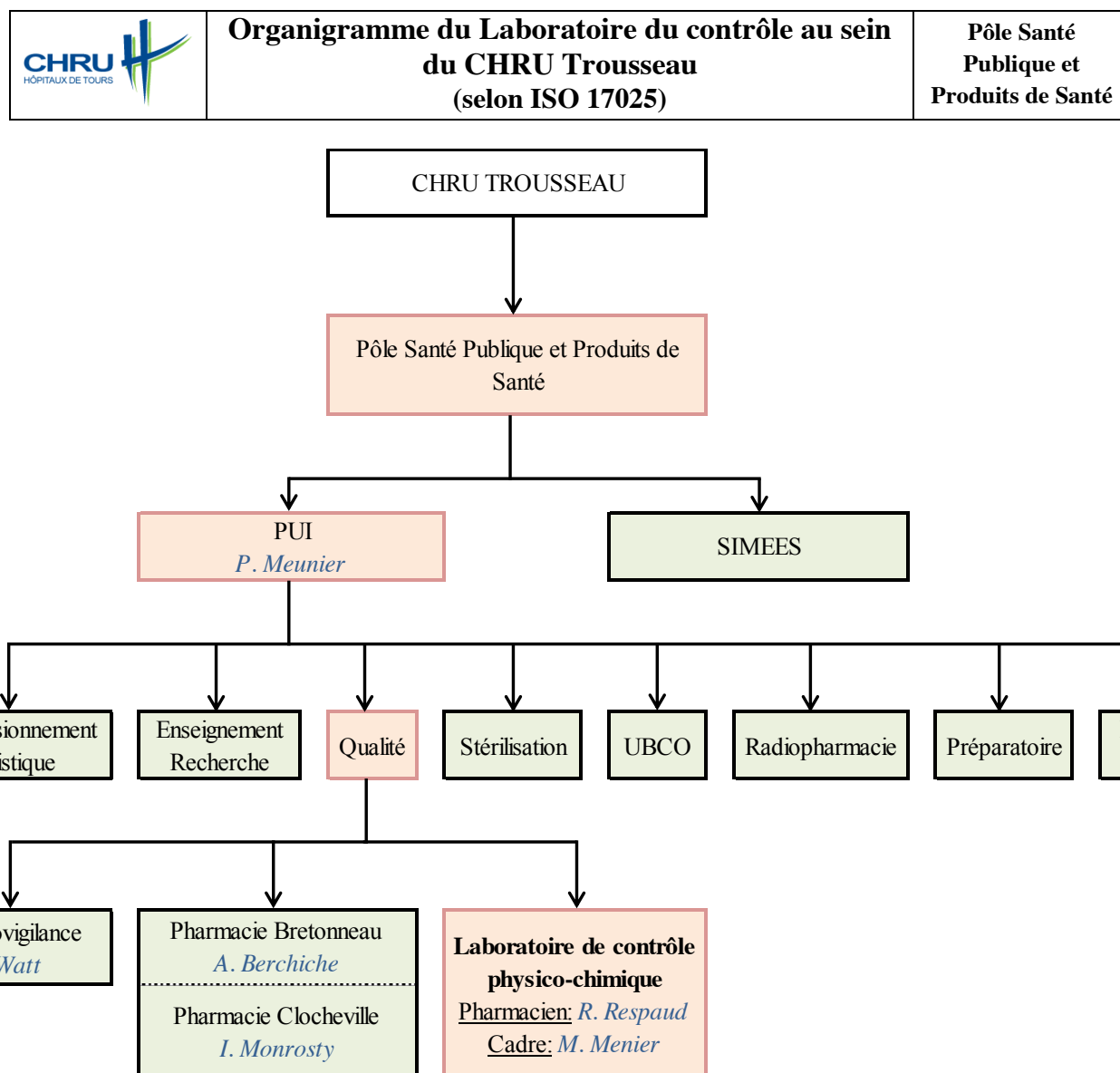
Annexe 13 : Fiche de réclamation

Annexe 14 : Enregistrement des données d'échantillonnage

Annexe 15 : Formulaire de demande d'analyse

Annexe 16 : Formulaire d'envoi et de réception des échantillons


Annexe 1 : Organigramme structurel du laboratoire de contrôle au sein du CHRU Trousseau

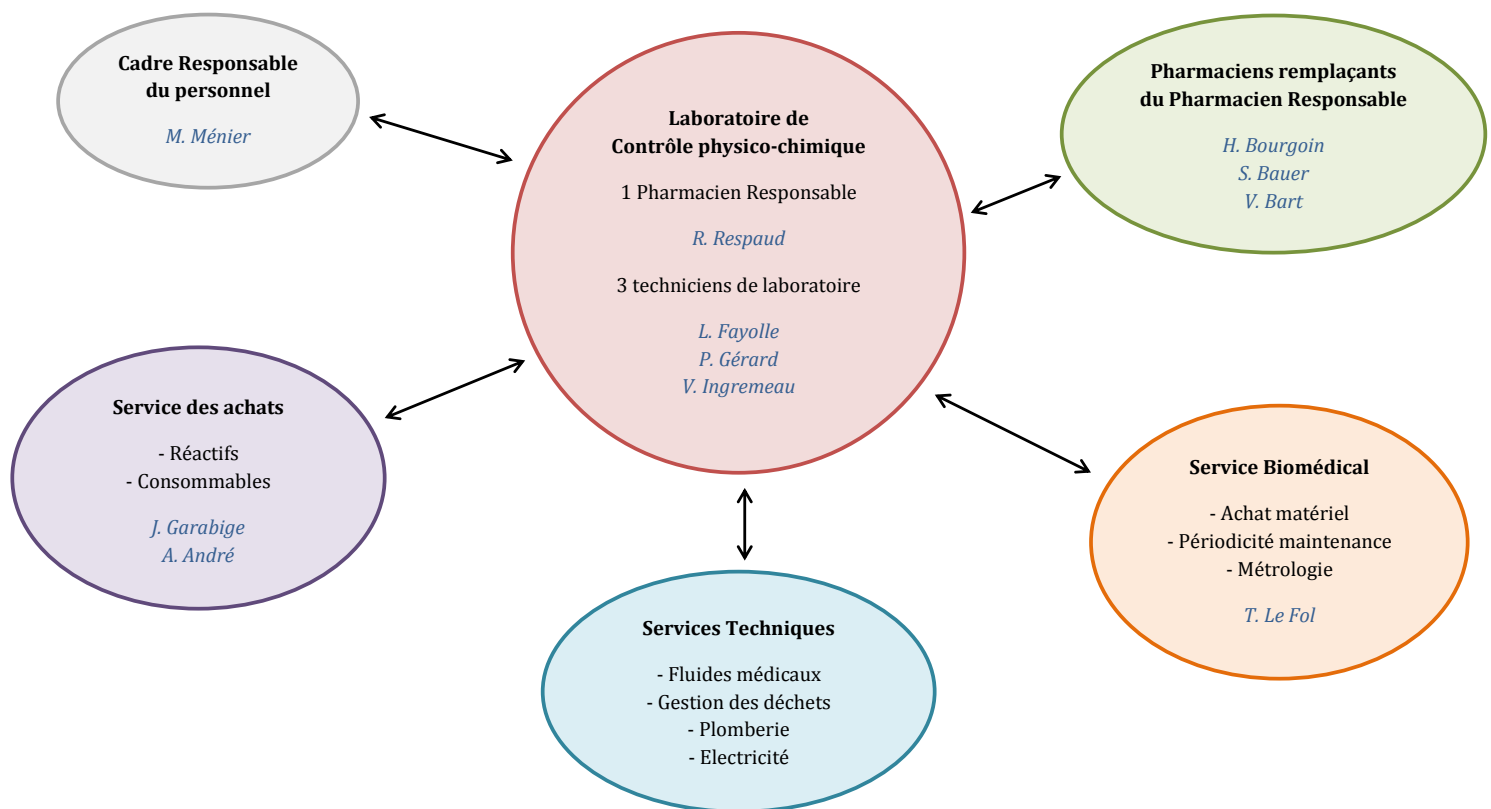


CHRU Tours | Laboratoire de contrôle physico-chimique – UF0645

Avenue de la République
37170 Chambray-lès-Tours

Annexe 1 bis : Organigramme relationnel du laboratoire de contrôle

| | | |
|---|--|---|
|  | Relations du Laboratoire de contrôle avec les différents services du CHRU Trousseau (selon ISO 17025) | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|--|---|



Présentation

Il a pour mission de contrôler les paramètres physico-chimiques des produits de santé hospitaliers (préparations hospitalières et magistrales, eaux d'hémodialyse...) conformément aux réglementations en vigueur.

Notre équipement analytique

Notre équipement analytique



-○ Enceinte climatique
-○ Osmomètre
-○ pH-mètre
-○ Conductimètre...

Nos analyses

| Eléments dosés | Méthodes de dosage |
|---------------------------------|--------------------|
| Roches de nutrition parentérale | |

Préparations hospitalières

Gélules

- Acide ursodésoxycholique
 - Eplérénone
 - Lomustine
 - Méthylprednisone...
- Chromatographie
liquide

 Eaux d'hémodialyse,
d'alimentation des autoclaves et des automates

- | | |
|--|--|
| o Chlore libre et total | Titrimétrie |
| o Al, Cu, Sn, Pb, Cd, Fe, Ca, Mg, Na, K, Hg, Zn. | Spectroscopie à plasma à couplage inductif |

Nos prestations

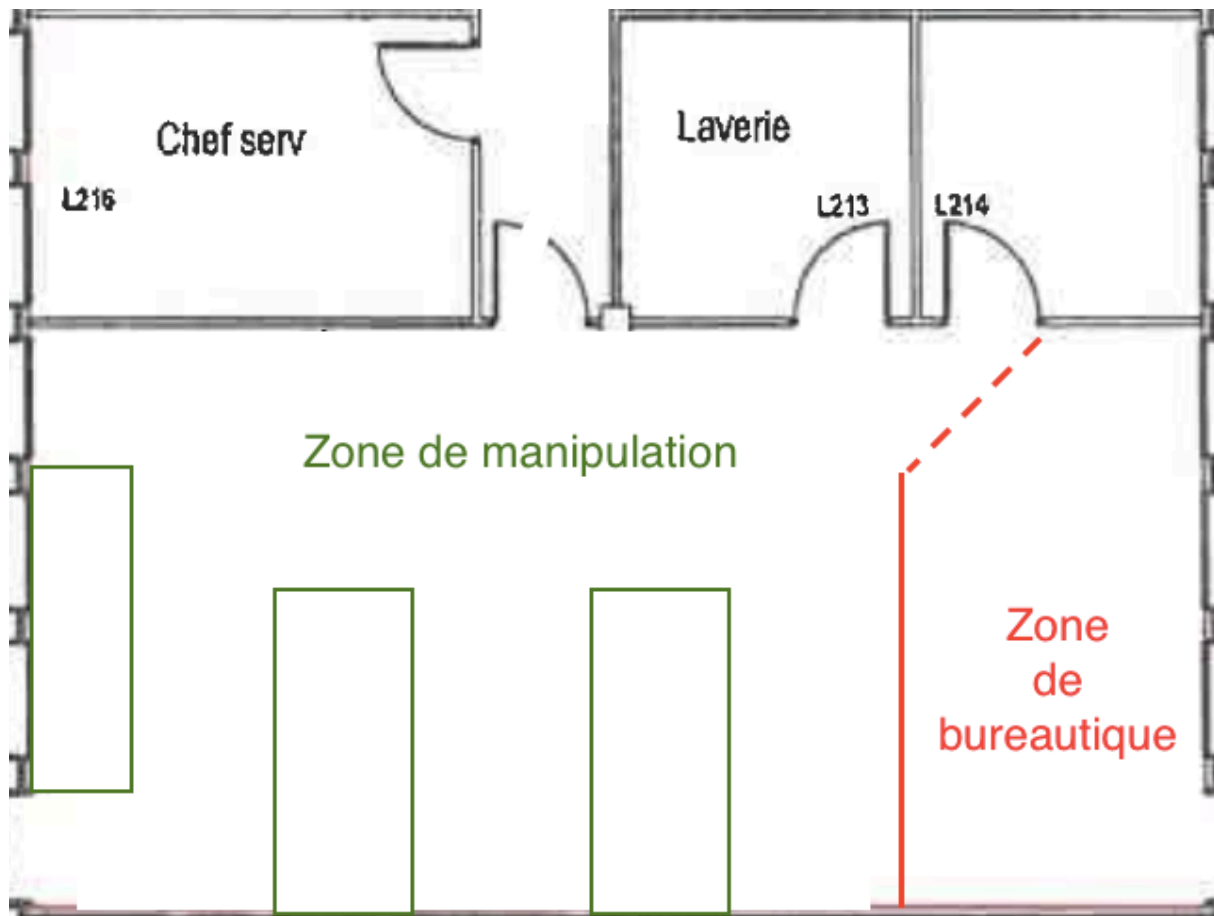
- Paramètres physico-chimiques de base : pH, conductivité, osmolalité...

Etudes de stabilité physico-chimique

Contrôle physico-chimique de vos eaux,
recherche de métaux lourds selon ICH
Q3D : tous les éléments colorés du tableau
ci-dessous sont dosables par ICP OES.



Annexe 3 : Plan du laboratoire de contrôle



Annexe 4 : Évaluation des performances de la méthode de dosage développée

ÉVALUATION DES PERFORMANCES DE LA MÉTHODE

PROFIL D'EXACTITUDE :

| Critères de validation avec : - probabilité de tolérance = 80% - limite d'acceptabilité = 5% | Exigences fixées | Domaine de validité : 0,02 à 0,04 mg/mL | | |
|--|-------------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| | | Niveau inf. A : 0,02 mg/mL | Niveau cible C : 0,03 mg/mL | Niveau sup. E : 0,04 mg/mL |
| Concentrations moyennes mesurées | | 0,02021 | 0,03044 | 0,03986 |
| Justesse biais relatif (%) | < 5 | +1,07 | +1,47 | -0,34 |
| Recouvrement (%) | > 95 et < 105 | 101,07 | 101,47 | 99,66 |
| Répétabilité (CV %) | < 5 | 0,49 | 1,38 | 0,32 |
| Fidélité intermédiaire (CV %) | < 5 | 1,77 | 1,48 | 0,92 |
| Limite basse intervalle de tolérance (%) | > 95 | 97,32 | 99,36 | 97,77 |
| Limite haute intervalle de tolérance (%) | < 105 | 104,82 | 103,58 | 101,54 |
| LINEARITÉ : | Exigences fixées | pente | ordonnée origine | R² |
| J1 | R ² > 0,98 | 26,47900 | - 0,00192 | 0,9999 |
| J2 | R ² > 0,98 | 26,12000 | - 0,00194 | 0,9989 |
| J3 | R ² > 0,98 | 26,05200 | + 0,00527 | 0,9987 |
| Gamme moyenne | R ² > 0,98 | 26,21700 | + 0,00047 | 0,9999 |
| Conclusion | CONFORME | | | |

REPETABILITE : même jour, même opérateur, même série d'analyse

Résultats obtenus avec la gamme d'étalonnage moyenne

| Concentration / Jour | n | moy. Concentration (mg/mL) | CV(%) | Exigences fixées | Conclusion |
|----------------------|---|----------------------------|-------|------------------|-----------------|
| 0,03 mg/mL / J1 | 6 | 0,03061 | 0,68 | < 5% | CONFORME |
| 0,03 mg/mL / J2 | 6 | 0,03049 | 1,13 | < 5% | CONFORME |
| 0,03 mg/mL / J3 | 6 | 0,03022 | 2,01 | < 5% | CONFORME |

FIDÉLITÉ INTERMÉDIAIRE : jours différents ou opérateurs différents

Résultats obtenus avec la gamme d'étalonnage moyenne

| Concentrations | n | moy. Concentration (mg/mL) | CV(%) | Exigences fixées | Conclusion |
|-----------------------|---|----------------------------|-------|------------------|-----------------|
| Niveau A = 0,02 mg/mL | 3 | 0,02021 | 1,21 | < 5% | CONFORME |
| Niveau C = 0,03 mg/mL | 3 | 0,03044 | 0,66 | < 5% | CONFORME |
| Niveau E = 0,04 mg/mL | 3 | 0,03987 | 1,53 | < 5% | CONFORME |

JUSTESSE : calculée à partir de la fidélité intermédiaire


| Concentrations | n | moy. Concentration (mg/mL) | Biais (%) | Exigences fixées | Conclusion |
|-----------------------|---|----------------------------|-----------|------------------|-----------------|
| Niveau A = 0,02 mg/mL | 3 | 0,02021 | + 1,07 | < 5% | CONFORME |
| Niveau C = 0,03 mg/mL | 3 | 0,03044 | + 1,47 | < 5% | CONFORME |
| Niveau E = 0,04 mg/mL | 3 | 0,03987 | - 0,34 | < 5% | CONFORME |

INTERFÉRENCES TESTÉES : LACTOSE

Résultats obtenus avec la gamme d'étalonnage moyenne

| Concentration | n | moy. Concentration (mg/mL) | CV(%) | Exigences fixées | Conclusion |
|----------------------|---|----------------------------|-------|------------------|-----------------|
| 0,03 mg/mL + Lactose | 6 | 0,03002 | 0,29 | < 5% | CONFORME |
| Biais (%) | | 0,08 | | < 5% | CONFORME |

Annexe 5 : Procédure de dosage de la mélatonine

| | | |
|---|--|--|
|  | Méthode de dosage d'un principe actif dans une préparation de gélules | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|--|--|

Méthode de Dosage : ☒ Spectro UV-Visible ☐ HPLC-UV-DEDL

Principe actif : **MÉLATONINE**

Solvant utilisé : Éthanol 30% (300 mL Éthanol absolu qsp 1L eau UHQ, dégazer pendant 10 minutes aux ultrasons à la préparation)

Longueur d'onde : 278,2 nm

Concentration cible : 0,03 mg/mL

N° de validation méthode : VAL 20150529

Précautions de manipulation, protection individuelle : gants, lunettes

Élimination des déchets (solutions) : bidon inflammable UN1992

GAMME D'ÉTALONNAGE Date de réalisation : 12/12/2017

| | |
|--|---|
| Produit - Fournisseur | MÉLATONINE - INRESA |
| Lot - Péréemption | 120004Z - 18/05/2007 |
| Abs = a x Concentration (mg/mL) + b | a = 25,879608 b = -0,002226 R ² = 0,9999 |
| Résultat du contrôle conforme (% erreur compris entre -5% et 5%) | -1,06% et -0,36% |

Gamme réalisée à partir d'une solution mère préparée comme suit :

| | |
|--|--|
| Pesée | 20 mg |
| qsp en fiole jaugée de | 100 mL |
| Temps minimum de solubilisation | 1h30 |
| Observations (agitation, ultrasons, type cuves...) | ultrasons pendant 30 min, cuvette micro UV |

Préparation des points de gamme :

| Niveaux de concentrations | mg/mL | Solution Mère (mL) | Solvant (qsp en mL) |
|---------------------------|--------------|-------------------------|---------------------|
| C1 | 0,020 | 2,0 | 20 |
| C2 | 0,025 | 2,5 | 20 |
| C3 (= cible) | 0,030 | 3,0 | 20 |
| C4 | 0,035 | 3,5 | 20 |
| C5 | 0,040 | 4,0 | 20 |
| Contrôle CT (= cible) | 0,030 | voir tableau ci-dessous | |

DOSAGE GÉLULES

| GÉLULES à : | Solubiliser en fiole jaugée : | Dilutions pour lecture SPECTRO à 0,03 mg/mL (= cible) | | |
|--|-------------------------------|---|--------------|-----------------|
| | | SM (µL) | Solvant (µL) | Dilution finale |
| 0,5 mg | qsp 10 mL | 600 | 400 | 6/100 |
| 1 mg | qsp 10 mL | 300 | 700 | 3/100 |
| 2 mg | qsp 10 mL | 150 | 850 | 3/200 |
| 3 mg | qsp 10 mL | 100 | 900 | 1/100 |
| 4 mg | qsp 10 mL | 75 | 925 | 3/400 |
| CT = Pesée 15 mg | qsp 50 mL | 100 | 900 | 1/500 |
| Temps minimum de solubilisation | | 1h30 | | |
| Observations (agitation, ultrasons, type cuves...) | | ultrasons pendant 30 min, cuvette micro UV | | |
| Limite de solubilité testée (mg/mL) | | 1 | | |


Date / Visa : **03 AVR. 2018**

Signature du pharmacien responsable :

Annexe 6 : Catégorisation du risque de la préparation à réaliser

| | A | B | C | D | E |
|----|---|--|---|--|--|
| 1 | Catégories de préparations pharmaceutiques | | | | |
| 2 | RISQUES | | Catégorie 1 : risque faible | Catégorie 2 : risque moyen | Catégorie 3 : risque élevé |
| 3 | Substance active | Référentiel Qualité | Spécialité autorisée | Substance inscrite à la Pharmacopée | Substance non inscrite à la Pharmacopée |
| 4 | | Toxicité | ni en catégorie 2 - ni en catégorie 3 | produits allergisants, produits irritants | Cancérigène - Mutagène - Reprotoxique |
| 5 | | Stockage | Pas de condition particulière de stockage | Condition particulière de stockage | Non applicable |
| 6 | | Inscrite sur la liste des substances vénéneuses | NON OUI : voie cutanée uniquement | OUI: Liste II, enfant > 12 ans hors voie cutanée | OUI : Liste I, stupéfiant et toute substance vénéneuse destiné aux enfants < 12 ans hors voie cutanée |
| 7 | Voies d'administration | Cutanée | Préparation semi-solide, préparation liquide, préparation solide (poudre) | Non applicable | Préparation stérile semi-solide, liquide, solide |
| 8 | | Buccale | Préparation liquide (gargarisme, bain de bouche...), pâte | Non applicable | Non applicable |
| 9 | | Orale | Préparation liquide, préparation solide (poudre orale) | Suspension buvable, émulsion, gélule | Non applicable |
| 10 | | Nasale | Préparation liquide | Préparation semi-solide | Non applicable |
| 11 | | Auriculaire | Préparation liquide | Préparation semi-solide (pommade, crème) | Nécessitant une stérilité |
| 12 | | Vaginale | Préparation liquide | Ovule | Non applicable |
| 13 | | Rectale | Préparation liquide | Suppositoire, mousse, émulsion | Non applicable |
| 14 | | Ophthalmique | Non applicable | Non applicable | Préparation stérile liquide, semi-solide |
| 15 | | Parentérale | Non applicable | Non applicable | Préparation injectable (solution, émulsion, suspension) et préparation pour perfusion (solution et émulsion) |
| 16 | Opérations pharmaceutiques | Mesure ou pesée des MPUP | de l'ordre du décigramme ou du décilitre près (0,1) | de l'ordre du centigramme ou du centilitre près (0,01) | au milligramme ou millilitre près (0,001) |
| 17 | | Broyage | Non applicable | Mortier pilon | Autre(s) équipement(s) |
| 18 | | Stérilisation | Non applicable | Non applicable | toutes opérations |
| 19 | Nombre de patient destinataire d'un lot de préparation | | lot destiné à 1 patient | lot destiné à plusieurs patients | lot destiné à plusieurs patients |

Annexe 7 : Fiche de validation de la formation interne

| | | |
|---|--|---|
|  | Fiche de validation de la formation interne au Laboratoire de contrôle physico-chimique | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|--|---|

Nom – Prénom :

Date de prise de fonction :


Tuteur :

| Items de formation théorique | Date de validation des acquis | VISA |
|---|-------------------------------|------|
| Prise de connaissance du Livret d'accueil | | |
| Prise de connaissance des règles d'hygiène et de sécurité | | |
| Prise de connaissance des outils/logiciels informatiques | | |
| Prise de connaissance des classeurs de documents qualité | | |
| Prise de connaissance des bonnes pratiques de pipetage et maîtrise de l'utilisation des pipettes | | |
| Prise de connaissance des normes (BPP, 17025) | | |
| Items de formation pratique | | |
| Maîtrise de l'utilisation en routine et de la maintenance de : <ul style="list-style-type: none"> - Spectrophotomètre - Balances - HPLC - Photomètre de flamme - pHmètre - Osmomètre - ICP | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| Maîtrise de l'activité de routine sur les poches de nutrition : <ul style="list-style-type: none"> - Dosage du glucose - Dosage du sodium et du potassium - Osmolalité | | |
| | | |
| | | |
| Réalisation du contrôle des gélules | | |
| Réalisation du contrôle des autres préparations | | |
| Réalisation des techniques colorimétriques du dosage des ions | | |
| Contrôle des fluides médicaux | | |
| Gestion des stocks et commandes | | |
| Gestion de la sous-traitance | | |

Validation : Oui ☐ Non ☐


Date : Visa du pharmacien responsable du secteur :

Annexe 8 : Documentation du laboratoire sur les règles d'archivage

| | | | | |
|---|-------------------|---|--|--|
|  | | Tableau de gestion des documents réglementaires et médicaux légaux à la PUI | | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
| Version 1 | Date de diffusion | Référence : PUI CHL 43 MAN ORG | | Page : 1/6 |


| Désignation | Durée archivage | Textes de référence | Source | Nom des documents | Commentaires - questions |
|---|-----------------|--|---|--|--------------------------|
| Secteur pharmacie clinique | | | | | |
| Justification des prescriptions nominatives de médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses | 3 ans | R5132-19 CSP arrêté du 31 mars 1999 | Délivrance et dispensations nominatives | Ordonnances nominatives, T2A, ATU, rétrocessions | |
| Prescriptions nominatives des médicaments stupéfiants | 3 ans | R5132-35 CSP | Stupéfiants | Ordonnances nominatives stupéfiants | |
| Etat récapitulatif de l'administration des stupéfiants | 3 ans | 12/03/2013 | Stupéfiants | Feuille rose | |
| Registre entrées-sorties des stupéfiants et ordonnancier | 10 ans | article R.5132-36 du C.S.P. | Stupéfiants | Registre comptable stupéfiants ordonnancier | En cours informatisation |
| Carnet à souches, bons rouges et feuilles roses d'inventaire | année en cours | | | | non archivé |
| Justificatif prescription de médicaments dérivés du sang | 40 ans | Décret n° 95-566 du 06/05/1995 Article R5121-195 du CSP | Délivrance et dispensations nominatives | Ordonnance de médicaments dérivés du sang | |

| | | | |
|------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------|
| Rédacteur(s) N. VIRATELLE | Vérificateur(s) I. CRENN | Visa Qualité M. MENIER A. BERCHICHE | Approbateur(s) P. MEUNIER |
|------------------------------|-----------------------------|---|------------------------------|

| | | | |
|---|--|--------------------------------|---|
|  | Tableau de gestion des documents réglementaires et médicaux légaux à la PUI | | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
| Version 1 | Date de diffusion | Référence : PUI CHL 43 MAN ORG | Page : 2/6 |

| | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| Ordonnancier MDS | 40 ans | Décret n° 95-566 du 06/05/1995 Article R5121-195 du CSP | | | |
| Facturations rétrocessions | 3 ans | | | | En cas de contrôle CPAM |
| Justification des prescriptions d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) | 3 ans | R5132-19 CSP arrêté du 31 mars 1999 | | | |
| Plan d'administration dispensation journalière individuelle nominative | 3 ans | R5132-19 CSP arrêté du 31 mars 1999 | | Plan d'administration DIN | |
| Demande d'approvisionnement (DA) magasins Inventaire | 1 mois 1 an tournant | | | | Non conservés non archivés en dehors du secteur |
| Secteur DMI | | | | | |
| Traçabilité DMI | 10 ans et 40 ans pour associé à MDS | ART R45212-37 du CSP | | Traçabilité défibrillateurs et stimulateurs | À conserver à la pharmacie |

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Rédacteur(s) N. VIRATELLE | Vérificateur(s) I. CRENN | Visa Qualité M. MENIER A. BERCHICHE | Approbateur(s) P. MEUNIER |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|

| | | | |
|---|-------------------|--|---|
|  | | Tableau de gestion des documents réglementaires et médicaux légaux à la PUI | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
| Version 1 | Date de diffusion | Référence : PUI CHL 43 MAN ORG | Page : 3/6 |

| | | | | | |
|--|-----------------------|---|------------|---|---|
| Fiche stérilisation / prêt/ dépôt | année en cours | | | | Ne pas archiver |
| Ordonnancier DMI | 10 ans | ART R45212-37 du CSP | | | Impression papier à conserver à la pharmacie |
| Secteur Production | | | | | |
| Etat des préparations pharmaceutiques « Dossier de lot fiche de préparation et de contrôle » | 20 ans | arrêté du 11/03/1968 (cf. également le décret 2006-6 du 4 janvier 2006 et l'article R1112-7 du CSP) BBP | Production | Préparations magistrales Dossier de lot | |
| Résultats des analyses exécutées pour les besoins du contrôle qualité ou enregistrement relatif à la qualité | 3 ans | Article L. 62-13-3 du CSP | | Contrôle d'air microbiologie enregistrements de température | Impression papier à conserver à la pharmacie |
| Cahier de suivi des appareillages des équipements et installations | durée de vie appareil | | | | Cahier de suivi à conserver avec les appareils ou par services techniques |
| Validation de méthodes de dosage | durée de vie appareil | "Bonnes pratiques de préparation" du 03/12/2007 chapitre 3.5. p.41 | | | Recommandations d'archivage |

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Rédacteur(s) N. VIRATELLE | Vérificateur(s) I. CRENN | Visa Qualité M. MENIER A. BERCHICHE | Approbateur(s) P. MEUNIER |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|



Tableau de gestion des documents réglementaires et médicaux légaux à la PUI

Pôle Santé Publique et
Produits de Santé

Version
1


Date de
diffusion

Référence : PUI CHL 43 MAN ORG

Page : 4/6


| | | | | | |
|---|--|--|--|--|---|
| Laboratoire de contrôle : - dossier ou fiche de préparation - dossier ou fiche de contrôle - dossier de stérilisation | 5 ans après la date de libération du lot | "Bonnes pratiques de préparation" du 03/12/2007 chapitre 3.5. p.41 | Laboratoire contrôle | - Fluides médicaux - eaux SAA + chlore - matières premières + propositions bulletins analyse - poche nutrition - résultats SAA | À stocker une seule fois au niveau du dossier de lot |
| Prescriptions nominatives des préparations magistrales et hospitalières | 20 ans | pièce du dossier de lot | | Prescriptions nominatives des préparations magistrales et hospitalières | |
| Ordonnancier ou registre des ordonnances prescrivant des médicaments magistraux | 10 ans | article R,5121-195 du CSP | | Ordonnancier | |
| Secteur Enseignement recherche | | | | | |
| Documents relatifs à la recherche biomédicale | 15 ans 40 ans pédiatrie | Guide "Bonnes Pratiques Cliniques version n°4 corrigée 3 juillet 1995" 536/2014 16/04/2014 Application 05/2016 25 ans (art 8) | Essais cliniques Art R5124 576 du CSP et décision AFSSAPS relative aux BPF | ex : EC ENGAGE ou EC PADIS-EP | |

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Rédacteur(s) N. VIRATELLE | Vérificateur(s) I. CRENN | Visa Qualité M. MENIER A. BERCHICHE | Approbateur(s) P. MEUNIER |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|

| | | | | |
|---|----------------------|--|--|---|
|  | | Tableau de gestion des documents réglementaires et médicaux légaux à la PUI | | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
| Version 1 | Date de diffusion | Référence : PUI CHL 43 MAN ORG | | Page : 6/6 |

| Secteur approvisionnement | | | | | |
|---|--|--|-----------------------|---|--|
| Bons de commandes, bons de livraisons, se rattachant à un marché ou hors marché | 10 ans | Code marché public, circulaire AD 93-5 (26/11/1993) | Réception Commande | - bons de livraison - bons de commande | |
| Visites de service | 2 ans | Contrat de bon usage en cas de réclamation sur taux de remboursement | Visites de services | Visites de services | À conserver à la pharmacie justificatifs CBU |
| Réception Échantillons appel offres (pièces marché) | 10 ans | Code marché public, circulaire AD 93-5 (26/11/1993) | Réception Commande | Réception échantillons | |
| Echantillothèque reconditionnement de médicaments pour la DIN | 1 an après péremption | BPP | | Échantillothèque DIN | Péremption médicaments à 5 ans |
| DA magasin | 1 mois | | | | Non archivé |
| Inventaire de stock | 1 an pour tournant et 10 ans pour annuel | | | | Non archivé sauf inventaire annuel dans le cadre certification des comptes |
| Demande de service | 1 mois | | | | Non archivé |
| Prêt emprunt | année en cours | | | | Non archivés |
| Attestation de livraison | 1 mois | | | | Non archivés |

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Rédacteur(s) N. VIRATELLE | Vérificateur(s) I. CRENN | Visa Qualité M. MENIER A. BERCHICHE | Approbateur(s) P. MEUNIER |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|


| | | | |
|---|-------------------|--|---|
|  | | Tableau de gestion des documents réglementaires et médicaux légaux à la PUI | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
| Version 1 | Date de diffusion | Référence : PUI CHL 43 MAN ORG | Page : 6/6 |

| Secteur achat | | | | | |
|---|--------|--|--------------|--|-------------------------------------|
| Marchés | 10 ans | Code marché public, circulaire AD 93-5 (26/11/1993) | Marchés | Dossiers procédure Dossiers fournisseurs | Archivage commun DAEL/PLT |
| Marchés : dossiers fournisseurs non retenus | 5 ans | Circulaire du 30/12/1998 Circulaire DH/AF3/99.212 du 09/04/99 | Marchés | Dossiers fournisseurs | Archivage 1er étage |
| liquidations de facture | 10 ans | Code marché public, circulaire AD 93-5 (26/11/1993) | Liquidations | Liquidation factures | Transfert activité DAA en juin 2015 |
| Secteur Secrétariat | | | | | |
| Courriers | 5 ans | Circulaire AD 94-6 (18/07/1994) | Secrétariat | Pas d'archivage depuis 2 ans (informatique) à Troussseau | |
| Alertes / Note d'information | 3 ans | | | Alertes / Note d'information | |

Les documents non réglementaires mais conservés à visée médico légal figurent en bleu

| | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Rédacteur(s) N. VIRATELLE | Vérificateur(s) I. CRENN | Visa Qualité M. MENIER A. BERCHICHE | Approbateur(s) P. MEUNIER |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|

Annexe 9 : Demande d'analyse physico-chimique envoyée par l'hôpital Clocheville

| | | |
|---|--|---|
|  CHRU de Tours | Fiche de demande d'analyses au laboratoire de contrôle physico-chimique | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|--|---|

| | |
|--|---|
| CHRU de Tours - Hôpital Trousseau LABORATOIRE DE CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE (UF0645) Docteur R. Respaud Avenue de la République 37170 CHAMBRAY-LES-TOURS TEL : 0247475993 FAX : 0247478596 E-mail : laboratoire.control-tr@chu-tours.fr | Identification du demandeur Service/Société : <input type="checkbox"/> Bretonneau <input type="checkbox"/> Clocheville <input type="checkbox"/> Trousseau Nom du demandeur : |
|--|---|

Date et Heure d'envoi : àh.....min

Si demande urgente, préciser le délai souhaité pour le rendu des résultats :

Conditions de transport et de stockage : ☐ T° ambiante ☐ Réfrigérateur (2-8°C) ☐ Congélateur (< -15°C)
☐ Abri de la lumière

| | |
|---|-------------------------------|
| Poches de nutrition parentérale : (1 fiche de demande d'analyse par jour) | Nombre de prélèvements |
| <input type="checkbox"/> Glucose, Sodium, Potassium | |
| <input type="checkbox"/> Osmolalité : | |
| <input type="checkbox"/> VVP : Indiquer les numéros de poches : | |
| <input type="checkbox"/> FS Début de nutrition : Indiquer les numéros de poches : | |
| <input type="checkbox"/> Azote total | |

| | |
|---|--|
| Eaux : (1 fiche de demande d'analyse par envoi) | Nombre de points de prélèvement : |
| <input type="checkbox"/> Contrôle du chlore de l'eau d'hémodialyse (1 flacon verre / point de prélèvement) | |
| <input type="checkbox"/> Contrôle physico chimique de l'eau osmosée d'alimentation des autoclaves/laveurs (2 flacons plastique / point de prélèvement) | |
| <input type="checkbox"/> Contrôle physico-chimique de l'eau d'hémodialyse (2 flacons plastique / point de prélèvement) | |
| <input type="checkbox"/> Contrôle physico-chimique de l'eau des laboratoires (2 flacons plastique / point de prélèvement) | |

| | | |
|--|------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Gélules : | Nombre de lots : | } (1 fiche de demande d'analyse par envoi) Pour chaque préparation, joindre une copie de la fiche de fabrication |
| <input type="checkbox"/> Préparations autres : | Nombre : | |

Autre(s) analyse(s) : (1 fiche de demande d'analyse par envoi)


.....

Demande validée par le pharmacien responsable du laboratoire de contrôle : ☐ Oui ☐ Non

Date : Signature :

| Cadre réservé au laboratoire de contrôle | |
|---|---|
| RECEPTION : Date et heure : Conforme à la demande : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Visa : Enregistrement dans l'ordonnancier / Visa : | N° Lots reçus : Commentaires : |

Annexe 10 : Résultats d'analyse physico-chimique envoyés à l'hôpital Clocheville

| | | |
|---|---|---|
|  | Fiche de contrôle des préparations de gélules (selon Ph. Eur. 2.9.5 et 2.9.6) | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|---|---|

Laboratoire d'Analyses et de Contrôle Qualité - Poste 7 5993

Gélules de : Betaxolol
 Teneur théorique : 2 mg
 Date de fabrication : 27.04.18
 Date de réception au laboratoire : 02.05.18
 Personne ayant effectué le contrôle : PE KS

Service demandeur : Clocheville
 N° d'ordonnancier (ou N° de lot) : 19909
 Date de contrôle : 04 MAI 2018
 Numéro de contrôle : 1805001

- **UNIFORMITÉ DE MASSE** (Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition, chapitre 2.9.5)

| | |
|--|-----------------------------|
| Moyenne de la masse individuelle sur 20 gélules : MM (en g) = <u>0,1738</u> | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Cas où MM < 0,3 g | |
| Nombre de gélules dont la masse s'écarte de la masse moyenne (MM) d'un pourcentage : | |
| * compris entre 10 et 20 % : | <u>0</u> Conforme si ≤ 2 ET |
| * > 20 % : | <u>0</u> Conforme si = 0 |
| <input type="checkbox"/> Cas où MM ≥ 0,3 g | |
| Nombre de gélules dont la masse s'écarte de la masse moyenne (MM) d'un pourcentage : | |
| * compris entre 7,5 et 15 % : | <u>0</u> Conforme si ≤ 2 ET |
| * supérieur à 15 % : | <u>0</u> Conforme si = 0 |

Écarts limites par rapport à la masse moyenne : - 3,93 % et + 4,14 %

☐ TENEUR non contrôlée : méthode de dosage non développée ☐ uniformité de masse non-conforme ☐

- **UNIFORMITÉ DE TENEUR** (Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition, chapitre 2.9.6)

Teneur déterminée par : ☐ Pesée ☒ Dosage spectro UV-Visible ☐ Dosage HPLC

| | |
|--|--|
| Moyenne de la teneur individuelle sur 10 gélules : TM10 (en mg) = <u>1,859</u> | |
| Nombre de gélules dont la teneur individuelle est : | |
| * entre 75 et 85% ou 115 et 125% de TM10 : | <u>0</u> Conforme si ≤ 1 ; compléter le contrôle si = 2 ou 3 et si critère suivant conforme ⁽¹⁾ |
| * <75% ou >125% de TM10 : | <u>0</u> Conforme si = 0 |

⁽¹⁾Déterminer la teneur individuelle sur 20 nouvelles gélules du même lot (cf MOP 148 et remplir ENR 151)

Les teneurs des 10 gélules contrôlées sont comprises entre 85,52 % et 106,04 % de la teneur moyenne

- **EXACTITUDE DE LA TENEUR**

La teneur moyenne des 10 gélules (TM10) permet de calculer le % d'erreur par rapport à la teneur théorique.

% d'erreur = - 8,05 % (Conforme si % d'erreur en valeur absolue ≤ 10%)

☒ CONFORME ☐ NON-CONFORME ☐ A RECONTRÔLER SUR 20 GÉLULES

Date : 04 MAI 2018 Signature du Pharmacien responsable : 

Rapport d'échantillonnage

LabX

Données

| Titre | Texte |
|------------------------|-----------|
| Principe actif | BETAXOLOL |
| N° ordonnancier | 19909 |
| Poids Gelule Vide (mg) | 39,7 |
| Opérateur | PG KS |
| Moyenne (mg) | 173,8 |
| Ecart type (mg) | 5,4 |
| Ecart Max (%) | 4,14 |
| Ecart Min (%) | -9,95 |
| Conformité | Conforme |

Résumé des résultats

| Qté > T2 | Qté > T1 et < T2 | Qté < T1 | T1 | T2 |
|----------|------------------|----------|---------|---------|
| 0 | 0 | 20 | 10,00 % | 20,00 % |

Résultats détaillés

| Index | Titre du résultat | Valeur |
|-------|-------------------|----------|
| 1 | Contenu | 167,5 mg |
| 1 | Ecart Moyenne | -3,62 % |
| 2 | Contenu | 173,9 mg |
| 2 | Ecart Moyenne | 0,06 % |
| 3 | Contenu | 174,5 mg |
| 3 | Ecart Moyenne | 0,40 % |
| 4 | Contenu | 178,4 mg |
| 4 | Ecart Moyenne | 2,65 % |
| 5 | Contenu | 176,4 mg |
| 5 | Ecart Moyenne | 1,50 % |
| 6 | Contenu | 181,0 mg |
| 6 | Ecart Moyenne | 4,14 % |
| 7 | Contenu | 177,9 mg |
| 7 | Ecart Moyenne | 2,36 % |
| 8 | Contenu | 172,9 mg |
| 8 | Ecart Moyenne | -0,52 % |
| 9 | Contenu | 179,4 mg |
| 9 | Ecart Moyenne | 3,22 % |
| 10 | Contenu | 170,6 mg |
| 10 | Ecart Moyenne | -1,84 % |
| 11 | Contenu | 178,2 mg |
| 11 | Ecart Moyenne | 2,53 % |
| 12 | Contenu | 175,7 mg |
| 12 | Ecart Moyenne | 1,09 % |
| 13 | Contenu | 156,5 mg |
| 13 | Ecart Moyenne | -9,95 % |
| 14 | Contenu | 172,5 mg |
| 14 | Ecart Moyenne | -0,75 % |
| 15 | Contenu | 173,8 mg |
| 15 | Ecart Moyenne | 0,00 % |

CONTRÔLE DE LA TENEUR DES GELULES (Spectro UV-Vis ou HPLC)**ANALYTE :** BETAXOLOL CHLORHYDRATE

Concentration Cible (mg/mL) : 0.03

Méthode : Spectro UV-Visible

Longueur d'onde (nm) : 222.2

GAMME D'ETALONNAGE UTILISEE

Date : Validation 02/2016

Pente : 28.46133

Ordonnée origine : -0.00277

R² : 0.9999**CONTRÔLE DE LA TENEUR**

Date de l'analyse : 04/05/2018

N° Préparation Gélules : 19909

Teneur théorique (mg) : 2

Facteur de dilution des gélules : 66.66666667

Date de préparation du Contrôle : 18/04/2018

VISA : PG KS

| RESULTATS | Concentration (mg/mL) | Teneur/Gélule (mg) | Teneur/Gélule (% moyenne) | Absorbance |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|------------|
| Contrôle début série | 0.0302 | X | X | 0.8569 |
| Gélule 1 | 0.0279 | 1.86 | 101.14 | 0.7915 |
| Gélule 2 | 0.0288 | 1.92 | 104.40 | 0.8175 |
| Gélule 3 | 0.0288 | 1.92 | 104.40 | 0.8163 |
| Gélule 4 | 0.0263 | 1.75 | 95.16 | 0.7453 |
| Gélule 5 | 0.0237 | 1.58 | 85.92 | 0.6708 |
| Gélule 6 | 0.0269 | 1.79 | 97.34 | 0.7632 |
| Gélule 7 | 0.0284 | 1.89 | 102.77 | 0.8055 |
| Gélule 8 | 0.0292 | 1.95 | 106.04 | 0.8285 |
| Gélule 9 | 0.0284 | 1.89 | 102.77 | 0.8055 |
| Gélule 10 | 0.0276 | 1.84 | 100.05 | 0.7826 |
| Contrôle fin série | 0.0302 | X | X | 0.8574 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Moyenne teneur gélule 1 à 10 | X | 1.839 | X | |
| Minimum | | 1.58 | 85.92 | |
| Maximum | | 1.95 | 106.04 | |
| % erreur / teneur théorique | X | -8.05 | X | |

CONTRÔLE préparé le : 18/04/2018

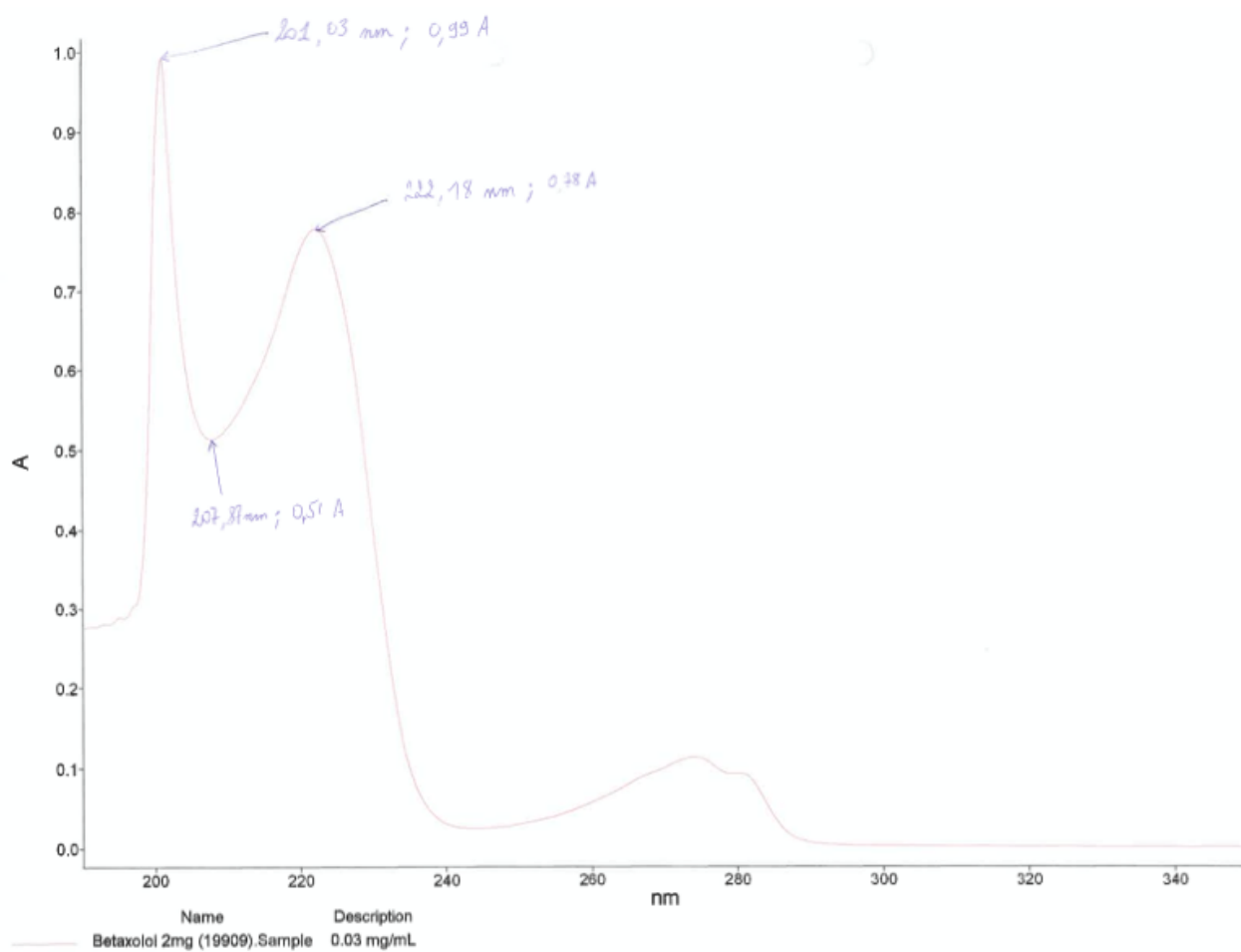
% erreur début série : 0.68

Solution Contrôle CONFORME

% erreur fin série : 0.74

Solution Contrôle CONFORME

(Contrôle non conforme si % Erreur > 5 %)



IDENTIFICATION SPECTRALE DES GELULES (Spectro UV-Vis)

ANALYTE : BETAXOLOL CHLORHYDRATE

Concentration Cible (mg/mL) : 0.03

Méthode : Spectro UV-Visible

Longueur d'onde (nm) : 222.2

IDENTIFICATION

Date de l'analyse : 04/05/2018

N° Préparation Gélules : 19910

| | | |
|---------------|--------|----|
| PIC THEORIQUE | 222.23 | nm |
| PIC MESURE | 222.18 | nm |

| | | |
|----------------|--------|----|
| BASE THEORIQUE | 207.40 | nm |
| BASE MESUREE | 207.87 | nm |

CONFORMITE


(Identification conforme si % Erreur < ou égal à 1 %)

| | |
|--------------|-----------------------------|
| % erreur pic | Identification Pic CONFORME |
| 0.02 | |

| | |
|---------------|------------------------------|
| % erreur base | Identification Base CONFORME |
| -0.23 | |

VISA : PG KS

Annexe 11 : Exigences constructeur, maintenance et étalonnage selon l'ISO 17025

| | | |
|---|---|---|
|  | Exigences constructeurs, maintenance et étalonnage des équipements (selon ISO 17025) | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|---|---|


| | | |
|---|---|---|
|  | Exigences constructeurs, maintenance et étalonnage des équipements (selon ISO 17025) | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|---|---|

Tableau récapitulatif

| | Température (°C) | Humidité (%) | Exigences constructeur respectées | Maintenance | Fréquence |
|------------------------------|------------------|--------------|-----------------------------------|-------------|-----------|
| Armoire à réactifs | -5 ~ 45 | | Oui | | (1) |
| Enceinte Climatique | 16 ~ 28 | < 70 | Oui | Non | |
| Pompe à eau UHQ | 4 ~ 40 | | Oui | Non | |
| pHmètre | 5 ~ 40 | 5 - 80 | Oui | Non | |
| Lave-vaisselle | < 35 | < 50 | Oui | Non | |
| Bain à ultrasons | 5 ~ 40 | < 80 | Oui | Non | |
| Réfrigérateur | 10 ~ 43 | | Oui | Non | |
| Osmomètre | 0 ~ 35 | | Oui | Non | |
| Photomètre de flamme | 18 ~ 35 | | Oui | Non | |
| Spectrophotomètre | 15 ~ 35 | | Oui | Oui | |
| Balance sartorius YDP 03-OCE | 0 ~ 40 | | Oui | Oui | 1 fois/an |
| ICP | 15 ~ 35 | 20 - 80 | Oui | Oui | |
| HPLC | 10 ~ 35 | 80 | Oui | Oui | |
| Hottes | | | | Oui | |
| Sorbonne | | | | Oui | |

(1) Les équipements n'ayant pas de maintenance planifiée constructeur relèvent du service de maintenance en interne qui a lieu sur demande en cas de panne.

Enceinte climatique
Pompe à eau UHQ
pHmètre
Lave-vaisselle
Bain à ultrasons
Osmomètre

Service biomédical :
Mr. VASSAULT
☎ 78688

Réfrigérateur : faire une demande d'intervention (IDEx)

Photomètre de flamme : Louis FAYOLLE

Le programme d'étalonnage a lieu une fois par an et est réalisé durant la maintenance.

Des rapports de contrats de maintenance sont rédigés et conservés durant toute la durée de vie de l'appareil (ISO 17025 § 6.4.13).

Ces rapports sont rangés dans l'armoire n°4 sur l'étagère dédiée à l'équipement (manuels d'utilisation, garanties, etc). Chaque rapport est rangé dans le dossier de l'équipement concerné.

CHRU Tours | Laboratoire de contrôle physico-chimique – UF0645

1/2



Avenue de la République
37170 Chambray-lès-Tours

CHRU Tours | Laboratoire de contrôle physico-chimique – UF0645

2/2

Avenue de la République
37170 Chambray-lès-Tours

Annexe 12 : Extrait du questionnaire d'auto-évaluation du Cofrac

| | | |
|---|---|---|
|  | <p align="center">PREPARATION DES EVALUATIONS SUR SITE</p> <p align="center">QUESTIONNAIRE D'AUTO-EVALUATION (NF EN ISO/IEC 17025:2017)</p> |  |
|---|---|---|

| Questions | Oui | Non | Références documents et commentaires |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| 4. EXIGENCES GENERALES | | | |
| 4.1 Impartialité | | | |
| Existe-t-il des moyens visant à assurer que l'organisme exerce ses activités en toute impartialité et que les risques susceptibles de porter atteinte à cette dernière sont régulièrement identifiés ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 4.2. Confidentialité | | | |
| Assurez-vous la confidentialité des informations générées au cours de la réalisation des activités de l'organisme ou toutes autres informations obtenues ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Indiquez-vous au client, à l'avance, les informations que vous avez l'intention de rendre publiques ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 5. EXIGENCES STRUCTURELLES | | | |
| Les activités exercées par l'organisme conformément au référentiel d'accréditation (NF EN ISO/IEC 17025) sont-elles documentées ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Votre organisme fait-il partie d'une organisation ayant d'autres activités que celles relatives aux essais, aux étalonnages ou aux échantillonnages ? Si oui, lesquelles ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| La place de l'organisme et les relations entre les différents services de l'organisation sont-ils définis ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| L'encadrement de l'organisme ayant la responsabilité générale du laboratoire est-il identifié ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Les responsabilités et les relations entre les différents collaborateurs sont-ils spécifiés ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| L'organisation est-elle bien définie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Avez-vous du personnel disposant de l'autorité et des ressources pour accomplir les activités de l'organisme y compris la mise en œuvre, le maintien et l'amélioration du système de management ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Assurez-vous la communication interne relatives à | | | |
| - l'efficacité du système de management ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| - l'importance de satisfaire aux exigences des clients et aux autres exigences ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

Annexe 13 : Fiche de réclamation

| | | |
|---|--------------------------|--|
|  | - Fiche de réclamation - | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|--------------------------|--|

- Formulaire à remplir par le client -

Nom du client :

Date :

Produit fini concerné :

N° Lot :

Motif de la réclamation :

.....

.....

.....

.....

Contact joignable par le laboratoire :

✉ :

☎ :


Signature du demandeur :

Annexe 14 : Enregistrement des données d'échantillonnage

Enregistrement des données d'échantillonnage

| Date | Heure | Produit échantillonné | | | Référence interne | T° salle de pesée (°C) | Ecart de méthode (oui/non) | ID technicien |
|------|-------|-----------------------|--------|----------|-------------------|------------------------|----------------------------|---------------|
| | | Nom | N° Lot | Quantité | | | | |
| | | | | | ST2019001 | | | |
| | | | | | ST2019002 | | | |
| | | | | | ST2019003 | | | |
| | | | | | ST2019004 | | | |
| | | | | | ST2019005 | | | |
| | | | | | ST2019006 | | | |
| | | | | | ST2019007 | | | |
| | | | | | ST2019008 | | | |
| | | | | | ST2019009 | | | |
| | | | | | ST2019010 | | | |
| | | | | | ST2019011 | | | |
| | | | | | ST2019012 | | | |
| | | | | | ST2019013 | | | |
| | | | | | ST2019014 | | | |
| | | | | | ST2019015 | | | |

Annexe 15 : Formulaire de demande d'analyse

| | | |
|---|-------------------------------------|--|
|  | - Formulaire de demande d'analyse - | Pôle Santé Publique et Produits de Santé |
|---|-------------------------------------|--|

- Formulaire à remplir par le client -

Nom du demandeur : Date :

Molécule à doser :

Dosage :

Type d'analyse : ☐ Teneur ☐ Masse ☐ Osmolarité

Forme galénique : ☐ Gélules ☐ Comprimés ☐ Autre :

Nombre d'échantillons :

Date de rendu des résultats souhaitée :

Signature du demandeur :

Le demandeur sous-traite la prestation à la PUI du CHU de TOURS dont les coordonnées sont les suivantes :

CHRU de TOURS
Laboratoire de contrôle
Pharmacie Logipôle Trousseau
À l'attention de M. R. Respaud
Avenue de la République
37170 CHAMBRAY-LES-TOURS
Tel : 02.47.47.83.79

(Cadre réservé au laboratoire de contrôle)

Demande reçue le : À : h.....

Commentaires :

Demande : ☐ Acceptée
☐ Refusée

Motif de refus :
.....

Nom :

Signature :

Annexe 16 : Formulaire d'envoi et de réception des échantillons



- Formulaire d'envoi et de réception des échantillons -

Pôle Santé
Publique et
Produits de Santé

- Formulaire d'envoi -

(à remplir par le demandeur)

1 formulaire par principe actif

Nom et prénom : Fonction :

Nombre d'échantillons : Nombre de conteneur(s) :

Principe actif :

Dosage :

Lot(s) :

Forme galénique : ☐ Gélules ☐ Comprimés ☐ Autre :

Transport des échantillons entre°C et°C :

- accumulateurs de froid : ☐ Oui ☐ Non

- indicateur de température : ☐ Oui ☐ Non

Commentaires : Signature :

Date :

Heure :

- Formulaire de réception -

(cadre réservé au laboratoire de contrôle)

Nom et prénom du réceptionneur :

Fonction :

Date et heure de réception :

Nombre d'échantillons : Nombre de conteneur(s) :

Conteneurs scellés : ☐ Oui ☐ Non :

Température conforme : ☐ Oui ☐ Non :

Lot(s) conforme(s) : ☐ Oui ☐ Non :

Nombre d'échantillons conforme : ☐ Oui ☐ Non :

Nature des échantillons conforme : ☐ Oui ☐ Non :

Echantillons intacts : ☐ Oui ☐ Non :

Commentaires : Signature du Pharmacien :


ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Kaline SOICHI

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21103478

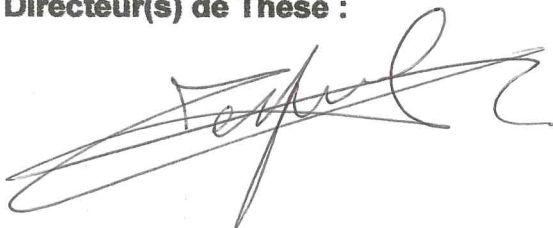
N° Thèse : 29

Nom et Prénom : SOICHI Kaline

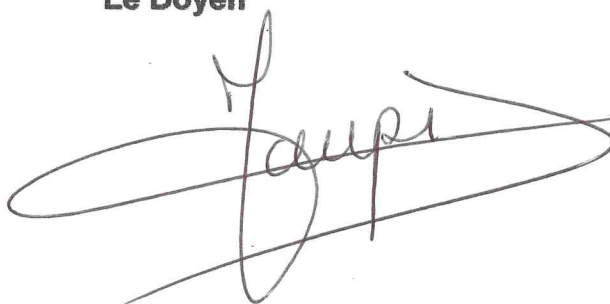
Sujet : Mise aux normes du laboratoire de contrôle du CHRU de Tours
conformément à la réglementation
.....
.....

Tours, le : 31/05/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



SOICHI Kaline

N° 29

Mise aux normes du laboratoire de contrôle du CHRU de Tours conformément à la réglementation

La « réglementation » est un terme faisant référence à un ensemble de textes établissant des exigences de conduites. Elle est d'autant plus indispensable lorsqu'elle concerne des produits de santé humaine. Le CHRU de Tours, dans l'exercice de son activité, manipule et fabrique des produits destinés à être administrés chez l'Homme et parfois même chez l'enfant. La conformité de ces produits est évaluée par le laboratoire de contrôle physico-chimique avant leur administration. Le laboratoire se base sur des référentiels pour réaliser ses analyses, mais quelles normes encadrent et contrôlent les opérations réalisées par le laboratoire ? Parmi elles nous retrouvons une norme obligatoire, les BPP, ainsi qu'une norme facultative l'ISO 17025.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'état des lieux du laboratoire vis-à-vis de ces normes et de dégager les axes de travail permettant d'atteindre la conformité. En outre, celle-ci permettrait au laboratoire d'envisager de nouvelles perspectives concernant la prestation d'analyses physico-chimiques pour le compte d'organismes extérieurs.

Laboratoire de contrôle physico-chimique, Hôpital Trousseau, Règlementation, BPP, Norme ISO 17025

JURY

PRÉSIDENT : Mr. ALLOUCHI Hassan, Pharmacien MCU-PH, Université de Tours - TOURS

MEMBRES :

Mr. RESPAUD Renaud, Pharmacien MCU-PH, Université de Tours - TOURS

Mr. PERRUT Stéphane, Pharmacien, Université de Paris Sud - ORLEANS

21 mai 2021, Faculté de Pharmacie Philippe Maupas