

Intégration des normes PIC/S010.4 aux activités de préparation des médicaments au CHU de Liège

Isabelle ROLAND

Pharmacien hospitalier



Promoteurs : Prof. Brigitte EVRARD et Prof. Marianne FILLET

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Doctorat en sciences
biomédicales et pharmaceutiques

Année académique 2025 – 2026

Membres du Jury

Professeure Brigitte EVRARD	Promoteur, Université de Liège, Belgique
Professeure Marianne FILLET	Co-promoteur, Université de Liège, Belgique
Professeur Eric ZIEMONS	Président du Jury, Université de Liège, Belgique
Professeur Régis RADERMECKER	Secrétaire du Jury, Université de Liège, Belgique
Professeur Hugues MALONNE	ULB, Bruxelles, Belgique
Professeure Sylvie CRAUSTE-MANCIET	Université et CHU d'Angers, France
Professeur Farshid SADEGHIPOUR	Université de Genève et CHU Vaudois, Suisse

Remerciements

À Mesdames les Professeurs Brigitte Evrard et Marianne Fillet, qui ont su raviver en moi la fibre étudiante en me lançant le défi de reprendre une formation doctorale. L'intérêt que vous marquez pour la pratique hospitalière, que je pensais erronément éloignée de vos domaines d'excellence dans la recherche fondamentale, génère de nouvelles perspectives de collaboration et le développement des activités d'enseignement et de recherche en technologie pharmaceutique hospitalière dans notre Université.

Aux membres du jury qui ont accepté de prendre part à l'évaluation de mon travail de thèse, je suis honorée que vous ayez accepté de consacrer du temps à la lecture de mon manuscrit et à la préparation des soutenances. Votre expertise, vos regards croisés et vos questionnements à venir représentent une opportunité unique d'enrichir ma réflexion et de faire évoluer ma pratique. Recevez, chacune et chacun, l'expression de ma profonde gratitude.

Aux professeurs qui ont marqué mon parcours par la qualité remarquable de leur enseignement, leur engagement pédagogique et leur passion communicative. Chacun d'entre eux a contribué et contribue toujours, à sa manière, à nourrir ma pensée, à élargir mes horizons et à construire mes projets professionnels. Je remercie tout particulièrement, dans l'ordre de nos rencontres :

- Le Professeur Albert de Vorst[†], pour la clarté de ses cours et sa rigueur ;
- Le Professeur Jacques Delarge[†], pour son exigence stimulante et sa méthode d'enseignement socratique ;
- Le Professeur Luc Delattre, pour avoir su éveiller en moi cet intérêt tout particulier pour la formulation des médicaments, grâce à sa pédagogie et ses cours richement illustrés ;
- Le Professeur Denis Brossard, pour ses aptitudes à transmettre sa passion pour son métier avec une approche scientifique sans cesse renouvelée ;
- Le Professeur Sylvie Crauste-Manciet, pour son inégalable aptitude à partager ses connaissances et sa capacité à fédérer la profession autour des dernières avancées technologiques, avec une bienveillance remarquable ;
- Le Professeur Pascal Odou, pour m'avoir inculqué les notions essentielles d'ingénierie et de technologie industrielle tant appréciables et nécessaires pour le suivi de la construction d'une zone de production.

À Madame Manon Kokou, directrice du Département de Pharmacie hospitalière du CHU de Liège, qui soutient mes projets professionnels avec humanité et à Monsieur Marc De Paoli, administrateur délégué du CHU de Liège, qui a encouragé ma démarche de présenter ce travail et qui s'enquiert régulièrement de son avancement.

À Monsieur Yvan Huon, directeur de la pharmacie hospitalière du CHU de Liège à la retraite depuis 2017, pour m'avoir accompagnée dans mon développement professionnel en m'accordant sa confiance, en supportant mon besoin d'émulation permanente, en soutenant mes démarches de formations complémentaires. Je lui suis particulièrement reconnaissante de m'avoir permis d'intégrer le GERPAC dont les membres des divers comités sont devenus au fil des ans des collègues voire des amis référents dans notre pratique.

À toutes les personnes qui de près ou de loin, de façon ponctuelle ou plus intensive, contribuent ou ont contribué au succès de nos aventures : Mesdames et Messieurs Océane Bauwens, Gwenaëlle Bodart, Mohamed Boutaayamou, Olivier Brûls, Alicia Curnel, Michel Deprez, Romain Desmaris, Laurence Escalup, Guillaume de Marchin, Lisou Fillet-Comhaire, Maryam Ghassemi, Marjorie Gielen, Lisa Gilot, Pauline Hody, Marie-Céline Jamoye, Amy Katende, Victorine Kirsch, Flore Kouam, Pauline Jacquemin, Damien Lannoy, Anna Lechanteur, Quentin Leclercq, Jean Matheis, Arielle Ndayikeza, Sophie Lorent, Pol Louis, Laura Otte, Alain Pannatier, Grégory Podilsky, Marie Thys, Jean-François Tournamille, Serge Van Praet.

À tous les pharmaciens du service de Production et Essais cliniques, fidèles collaborateurs qui forment une équipe dévouée, solidaire et aux compétences professionnelles et humaines enviables : Françoise Bemelmans, Elisa Gava, Marie Gils, Catherine Gronsfeld, Charlotte Hanze, Alice Heinrichs, Camille Levaux, Inge Van Damme. À tous les préparateurs du service, trop nombreux pour les citer nommément, dont le travail acharné, l'implication et le dévouement répondent non seulement aux attentes mais les ont même surpassées.

À Monsieur le Professeur Jean-Pierre Delporte, directeur de la pharmacie hospitalière à la retraite depuis 2003, qui m'a ouvert les portes de son service pour la réalisation de mes stages officinaux en 1997 et qui m'a transmis le virus hospitalier. Que ce soit lors des cours magistraux ou durant les stages son charisme et sa pédagogie ont largement contribué à développer mes aptitudes professionnelles et personnelles, en m'offrant sa confiance.

À Monsieur le Professeur Georges Fillet, qui a suivi l'évolution des activités de production de la pharmacie avec une constance admirable, une attention sincère et une bienveillance rare. Sa présence discrète mais toujours engagée a été un repère, une source de force et de sérénité. Les remarques et conseils prodigués à chacun de nos échanges résonnent encore régulièrement en moi.

À Monsieur le Professeur Gébrine El Khoury, chirurgien aux mains d'or, dont l'expertise a permis de supprimer un souffle pathologique pour m'en insuffler un nouveau, de vie cette fois. Cette intervention a transformé mon quotidien.

Aux Professeurs David Vancrayenest et Agnès Pasquet auxquels j'exprime toute ma gratitude pour leur professionnalisme, leur bienveillance et leur humanité dans mon suivi post-chirurgical.

À Monsieur le Professeur Régis Radermecker qui me permet de vivre pleinement et sereinement avec ma condition et qui, en renonçant au paternalisme oppressant souvent associé à la profession, contribue à ma précieuse transformation, ce dont je lui suis infiniment reconnaissante.

À mes amis pour leur soutien indéfectible tout au long de cette aventure. Leur écoute, leurs encouragements et leur présence ont été essentiels dans les moments de doute comme dans les instants de joie. Merci pour les discussions, les rires et les pauses bien méritées qui ont rythmé ce parcours. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Barbara, meilleure amie, complice et sœur de cœur depuis près de 40 ans. Malgré nos parcours professionnels si différents, nous sommes restées incroyablement proches, unies par une affection sincère, une confiance inébranlable et une compréhension mutuelle qui dépasse les mots.

Merci à mes parents, pour leur amour inconditionnel, leur confiance en moi et le goût du travail qu'ils m'ont transmis. À toi, Maman, qui me soutiens avec une infinie patience. À toi, Papa, parti trop tôt mais dont le souvenir m'a portée tout au long de ces années.

À tous, ce travail est un hommage à tout ce que vous m'avez appris et à la force que vous m'avez donnée.



« Les meilleures choses qui arrivent dans le monde de l'entreprise ne sont pas le résultat d'un seul homme. C'est le travail de toute une équipe »

(Steve Jobs).

Prologue personnel

Il est des décisions que l'on ne prend ni à la légère, ni dans l'enthousiasme fougueux de la jeunesse. Entreprendre la rédaction d'une thèse de doctorat à l'aube de la cinquantaine n'est pas un caprice tardif, ni une revanche sur le passé. C'est, au contraire, l'aboutissement d'un long chemin intérieur, d'une réflexion patiemment mûrie, nourrie par l'expérience, les doutes, les remises en question, mais aussi par une passion intacte pour un métier qui ne cesse de se réinventer.

Le choix du sujet, loin des sphères parfois abstraites de la recherche fondamentale, s'est imposé comme une évidence. Il s'ancre dans le quotidien du pharmacien hospitalier, ce professionnel discret mais essentiel, dont la pratique est jalonnée de défis constants. Dans cet univers en perpétuelle mutation, il ne suffit plus de maîtriser les savoirs enseignés et transmis : il faut faire preuve d'une créativité rigoureuse, d'une capacité à innover sans jamais trahir l'exigence scientifique qui fonde notre discipline, le tout souvent avec peu de moyens.

C'est dans ce contexte que l'arrivée des PIC/S010.4 a marqué une véritable révolution. Elles ont soufflé un vent nouveau sur notre profession, redéfinissant les contours de nos responsabilités, de nos méthodes, de nos outils. Loin d'être seulement une contrainte, cette évolution s'avère être une impulsion, une invitation à repenser mes pratiques, à les documenter, à m'interroger : une opportunité précieuse, presque inespérée, de faire de l'expérience un objet d'étude et de l'action quotidienne, un terrain de recherches.

Ainsi est née cette thèse, atypique dans sa forme autant que dans son fond.

Elle s'ouvre sur une introduction ample, presque admirative, qui retrace les chemins parcourus, les héritages reçus et qui permet sans nul doute de mieux comprendre les méandres qu'il aura fallu emprunter.

Elle est suivie de la question de recherche, non pas surgie d'un laboratoire, mais d'un service hospitalier en activité et d'un vécu professionnel.

Les développements qui suivent ne sont pas des spéculations théoriques, mais le fruit d'initiatives concrètes, de mesures mises en œuvre pour répondre aux exigences nouvelles et pour accompagner le changement sans renier les fondements du métier.

Enfin, les conclusions ne prétendent pas clore un débat, mais ouvrir des pistes, suggérer des voies, offrir un témoignage éclairé à ceux qui, demain, auront à leur tour à conjuguer rigueur et adaptations.

Car il n'est jamais trop tard pour penser, pour écrire, pour contribuer. À cinquante ans on n'a peut-être plus l'insolence de la jeunesse, mais on possède la profondeur du regard, la densité de l'expérience et cette forme de sagesse qui sait que toute connaissance véritable commence par l'humilité et impose la transmission aux prochains.

Résumé

Introduction

La réalisation de préparations destinées aux patients est ancrée en terre liégeoise depuis le IV^{ème} siècle et les évolutions de la pratique pharmaceutique ont toujours accompagné celles du monde médical. Cependant la plus marquante est l'adoption récente par la Belgique des normes internationales dénommées PIC/S010.4 en tant que référentiel qualité.

Question de recherche

Dans un contexte de contraintes réglementaires, financières et organisationnelles, comment intégrer les normes PIC/S010.4 dans les activités de préparation des médicaments au CHU de Liège, en garantissant la sécurité des patients, l'efficacité des processus et la pérennité du service, tout en développant des solutions innovantes adaptées aux spécificités hospitalières ?

Développer

La stabilité de cinq anticorps monoclonaux après transport par système pneumatique a été étudiée et la caractérisation des échantillons ne montre aucune altération. Pour répondre aux besoins de sites distants de la pharmacie hospitalière, la stabilité physico-chimique de l'ocrélizumab en perfusion prête à l'emploi a été suivie durant 1 mois, offrant des perspectives de rationalisation logistique. Pour déterminer la date de péremption des médicaments reconditionnés en doses unitaires au sein de la pharmacie hospitalière, un protocole a été mis au point de façon à pouvoir être reproduit par chaque pharmacien avec des moyens facilement disponibles. Pour qualifier nos opérateurs effectuant des préparations en répartition aseptique, un test combiné permettant de démontrer la maîtrise de la contamination chimique en même temps que la contamination microbiologique a été mis en place.

Se préparer au futur

Afin de démontrer la maîtrise de la gestion pharmaceutique des médicaments expérimentaux par la pharmacie du CHU de Liège, un système d'assurance-qualité a été mis en place, pour nous préparer à de futures exigences. L'entrée en vigueur des PIC/S010.4 est annoncée au 1^{er} janvier 2026 et de nombreux établissements hospitaliers ne sauront plus produire dans les conditions requises par la législation et devront faire appel à de la sous-traitance. La possibilité de travailler en tant que prestataire pour des tiers a été évaluée sur les aspects pratiques et réglementaires.

Conclusions et perspectives

Le nouveau cadre réglementaire adopté par la Belgique modifie drastiquement la pratique des préparations hospitalières. Nous démontrons notre aptitude à maîtriser ce changement et à pouvoir participer à offrir à nos patients une prise en charge de qualité dans un milieu en pleine évolution.

Summary

Introduction

The preparation of medicines for patients has been established in Liège since the 4th century, and developments in pharmaceutical practice have always accompanied those of the medical practice. However, the most significant development is Belgium's recent adoption of the international standards known as PIC/S010.4 as quality guidelines.

Research question

In a context of regulatory, financial and organizational constraints, how can PIC/S010.4 standards be integrated into drug preparation activities at the University Hospital of Liège, while ensuring patient safety, process efficiency, and service continuity, and developing innovative solutions adapted to the specificities of the hospital.

Developing

The stability of five monoclonal antibodies after transport by pneumatic system was studied and the characterization of the samples showed no alteration. To meet the needs of sites remote from the hospital pharmacy, the physicochemical stability of ready-to-use ocrelizumab infusion was monitored for one month, offering prospects for logistical rationalization. To determine the expiry date of medicines repackaged in unit doses within the hospital pharmacy, a protocol was developed so that it could be reproduced by any pharmacist using readily available resources. To qualify our operators performing aseptic compounding, a combined test was implemented to demonstrate control of both chemical and microbiological contamination.

Preparing for the future

In order to demonstrate the Liège University Hospital pharmacy's control of the pharmaceutical management of experimental drugs, a quality assurance system has been put in place to prepare us for future requirements. PIC/S010.4 is set to come into force on January 1th, 2026, and many hospitals will no longer be able to produce under the conditions required by law and will have to outsource. The possibility of working as a service provider for third parties has been evaluated in terms of practical and regulatory aspects.

Conclusions and perspectives

The new regulatory framework adopted by Belgium drastically changes the practice of hospital preparations. We are demonstrating our ability to control this change and to participate in offering our patients quality care in a rapidly evolving environment.

Abréviations

ADKA	Bundesverband deutscher krankenhauspapotheker
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADR	Accord européen relatif au transport international des matières dangereuses par la route
AELE	Association européenne de libre échange
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AFPHB	Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANC	Autorité nationale compétente
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APB	Association pharmaceutique belge
API	Active pharmaceutical ingredient
AR	Arrêté royal
ARS	Agence régionale de santé
ASBL	Association sans but lucratif
ASEAN	Association of south-east asian nations
ASHP	American society of health-system pharmacists
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification system (anatomique, thérapeutique et chimique)
ATCC	American type culture collection
BfArM	Bundesinstitut für arzneimittel und medizinprodukte
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation

CAP	Commission d'assistance publique
CAPA	Corrective and preventive action
CAR	Chimeric antigen receptor
CAV	Constant air volume
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
CCS	Container closure system
CHR	Centre hospitalier régional
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIO	Centre intégré d'oncologie
CMV	Cytomégalovirus
CNRF	Centre neurologique et de réadaptation fonctionnelle de Fraiture
COC	Copolymère oléfine cyclique
CPAS	Centre public d'aide sociale
CQ	Conception qualification
CQP	Computer qualification protocol
CRA	Contract research associate
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CUP	Compassionate use program
CV	Curriculum vitae
DCI	Dénomination commune internationale
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DLUO	Date limite d'utilisation après ouverture
EAN	European academy of neurology

EAP	Extended access program
EBM	Evidence-based medicine
EC	En cours
ECTRIMS	European committee for treatment and research in multiple sclerosis
ECTS	European credit transfer scale
EDQM	European directorate for the quality of medicines
EDSS	Expanded disability status scale
EEN	Excipient à effet notoire
EMA	European medicines agency
EMS	Environmental monitoring system
EN	European norm
ESCMID	European society of clinical microbiology and infectious disease
EVA	Ethylène-vinyl acétate
Fab	Fragment antigen binding
FAT	Factory acceptance test
Fc	Fragment cristallisable
FDA	Food and drug administration
FFU	Fan filter unit
FLH	Flux laminaire horizontal
FLV	Flux laminaire vertical
FMT	Fecal microbiota transplantation
FTM	Formulaire thérapeutique magistral
GC-MS	Gas chromatography – mass spectrometry

GCP	Good clinical practice
GDP	Good distribution practice
GED	Gestion documentaire
GERPAC	Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée
GMP	Good manufacturing practices
GMP-Z	Good manufacturing practices ziekenhuisfarmacie
GVH	Graft versus host disease
HAD	Hospitalisation à domicile
HDJ	Hôpital de jour
HDPE	High density polyethylene
HFL	Hotte à flux laminaire
HMA	Heads of medicines agency
HMARA	Hôpital militaire Reine Astrid
HMWS	High molecular weight species
HPLC	High performance liquid chromatography
HR	Humidité relative
HVAC	Heating, ventilation and air conditioning
ICAB	Institut de cancérologie Arsène Burny
ICH	International council for harmonization
iCIEF	Imaged capillary isoelectric focusing
ICP-MS	Inductively coupled plasma – mass spectrometry
IDSA	Infectious diseases society of America
IFIC	Institut de classification des fonctions

Ig	Immunoglobuline
IM	Intra-musculaire
INAMI	Institut national d'assurance maladie invalidité
IQ	Installation qualification
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ISO	International organization for standardization
ISOPP	International society of oncology pharmacy practitioners
ISOSL	Intercommunale de soins spécialisés de Liège
IT	Intrathécal(e)
IV	Intraveineux(se)
IXRS	Interactive response technology system
LAF	Laminar airflow
LC-MS	Liquid chromatography – mass spectrometry
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LMS	Learning management system
LMT	Liste des médicaments avec tarif
LMWS	Low molecular weight species
LODFs	Liquid oral dosage forms
mAb	Monoclonal antibody
MAEIA	Manuel francophone d'autoévaluation et d'audit collégial
MAL	Material airlock
MC	Cellulose microcristalline
MCH	Matériel corporel humain

MFT	Media filled test
MNP	Medical need program
Mop	Mode opératoire
MSPH	Master de spécialisation en pharmacie hospitalière
NHS	National health service
NVZA	Nederlandse vereniging van ziekenhuisapothekers
OA	Ourthe-Amblève
OFSP	Office fédéral de santé publique
OGM	Organisme génétiquement modifié
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPA	Oriented polyamide
OPHACO	Office des pharmacies coopératives de Belgique
OQ	Operational qualification
OVNI	Objet volant non identifié
P	Prévu
PDCA	Plan do check act
PET	Polyéthylène téréphtalate
pl	Point isoélectrique
PIC	Pharmaceutical inspection convention
PIC/S	Pharmaceutical inspection co-operation scheme
PMI	Préparation de médication individuelle
PQ	Performance qualification
ProdEC	Productions et essais cliniques

PSM	Poste de sécurité microbiologique
PSV	Pre-study visit
PTS	Pneumatic tube system
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PVC	Polychlorure de vinyle
PVDC	Polychlorure de vinylidène
QC	Quality control
R	Réalisé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDS	Room data sheet
RDV	Rendez-vous
RH	Ressources humaines
RNA	Ribonucleic acid
RSE	Responsabilité sociale des entreprises
SaaS	Software as a service
SC	Sous-cutané(e)
SCM	Service de contrôle des médicaments
SEC	Size exclusion chromatography
SEC-MALS	Size exclusion chromatography coupled to multiple-angle scattering
SEP	Sclérose en plaques
SEP-PP	Sclérose en plaques progressive primaire
SEP-PS	Sclérose en plaques progressive secondaire
SEP-RR	Sclérose en plaques récurrente-rémittente

SFPO	Société française de pharmacie oncologique
SLA	Service level agreement
SNC	Système nerveux central
SODFs	Solid oral dosage forms
SPF	Service public fédéral
ST	Sart-Tilman
TCC	Test de contamination chimique
TNF	Tumor necrosis factor
TRA	Test de remplissage aseptique
TSB	Tryptone-soy broth
TVA	Taxe sur la valeur ajoutée
UCL	Université catholique de Louvain
UD	Unit-dose
UFC	Unité formant colonie
ULB	Université libre de Bruxelles
UNICEF	United nation international children's emergency fund
USP	United States pharmacopeia
UV	Ultra-violet
VAV	Variable air volume
VZA	Vlaamse vereniging ziekenhuisapothekers
WVTR	Water vapor transmission rate

TABLE DES MATIÈRES

_Toc218433233

INTRODUCTION.....	1
Histoire du CHU de Liège.....	3
I. Histoire de la ville de Liège.....	7
1 Autour d'un fleuve.....	7
2 La principauté de Liège	7
3 La fin de l'Ancien Régime	10
4 Révolution industrielle et urbanisation.....	11
5 Le XX ^{ème} siècle	12
6 Aujourd'hui.....	13
II. De la Maison Porquin au Réseau Elipse	17
1 De la Maison Porquin à la Maison de la Miséricorde.....	17
2 De la Maison de la Miséricorde à l'Hôpital de Bavière	18
3 Les Augustines à Bavière.....	19
4 De la Révolution à l'Indépendance	21
5 La Belgique souveraine (1830 – 1895)	22
6 Les débuts du nouvel hôpital.....	27
7 La Convention entre la Commission d'Assistance Publique et l'Université	27
8 La première guerre mondiale.....	28
9 La crise économique.....	29
10 Évolutions légales	30
10.1 Création d'une Université d'Etat.....	30
10.2 Création des Commissions d'Assistance Publique	30
11 La seconde guerre mondiale.....	31
12 L'après-guerre	32

13	Restructurations	33
13.1	Assurance Maladie-Invalidité (1963)	33
13.2	Loi de 1963 sur les Hôpitaux	33
13.3	Loi de 1976 créant le centre public d'aide sociale (CPAS).....	34
14	La scission	34
14.1	Le Centre hospitalier régional de Liège (Citadelle)	36
14.2	Le Centre hospitalier universitaire de Liège (Sart-Tilman)	37
15	D'un site à un Réseau	40
16	Le Réseau Elipse	42
III.	Pratique pharmaceutique hospitalière à Liège.....	51
1	Naissance	51
2	Les XVII ^{ème} et XVIII ^{ème} siècles.....	55
3	Le XIX ^{ème} siècle	59
4	Le régime hollandais.....	62
5	De 1828 à 1839 : Gilles Peters-Vaust, pharmacien-professeur	64
6	La nouvelle pharmacie des hospices	65
7	Le XX ^{ème} siècle	67
8	1970 : vers le futur	68
9	1985 – 1987	75
10	2003	75
	Cadre légal et normes	79
IV.	Les textes de référence	83
1	Prémices	83
2	Les Pharmacopées d'avant	86
2.1	Œuvres pharmaceutiques (1626).....	86
2.2	Pharmacopée Royale Galénique et Chymique (1681)	87
2.3	Pharmacopoea Leodiensis (1741).....	88

2.4	Pharmacopoea Belgica (1823)	91
2.5	Pharmacopoea belgica nova (1854)	91
2.6	Pharmacopées belges	93
3	Les ouvrages actuels	94
3.1	Pharmacopée européenne	94
3.2	Pharmacopée internationale	96
3.3	Formulaire thérapeutique magistral	97
V.	Les références légales	101
1	Références relatives à la pharmacie hospitalière	101
1.1	Arrêté Royal du 31 mai 1885	101
1.2	Loi du 25 mars 1964	101
1.3	Arrêté Royal du 19 octobre 1978	101
1.4	Arrêté Royal du 4 mars 1991	102
1.5	Arrêté Royal du 19 décembre 1997	104
1.6	Arrêté Royal du 21 mars 2003	105
1.7	Arrêté Royal du 21 janvier 2009	106
1.8	Arrêté Royal du 30 septembre 2020	107
1.9	Loi du 29 février 2024	113
2	Références relatives au pharmacien hospitalier et aux assistants pharmaceutico-techniques	114
2.1	Arrêté Ministériel du 22 octobre 2012	114
2.2	Loi coordonnée du 10 mai 2015	115
2.3	Arrêté de la Communauté française du 29 mars 2017	115
2.4	Arrêté royal du 29 janvier 2024	115
3	Textes intégraux des références légales – QR code	116
VI.	Les normes PIC/S	121
1	Le PIC/S	121

1.1	Introduction	121
1.2	De la convention PIC au schéma PIC/S	121
1.3	Le PIC/S aujourd'hui.....	122
1.3.1	Composition	122
1.3.2	Gouvernance	124
1.4	Les buts du PIC/S	124
1.5	Le système documentaire du PIC/S.....	125
1.6	Les relations extérieures du PIC/S.....	125
1.7	Le futur du PIC/S	126
2	Contenu des PIC/S PE 010-4	127
2.1	Introduction	127
2.1.1	Objet	127
2.1.2	Champ d'application	127
2.1.3	Référence au Guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour l'industrie (<i>GMP Guide for Industry</i>)	127
2.2	Glossaire	128
2.3	Système d'assurance qualité	128
2.3.1	Principes.....	128
2.3.2	Assurance qualité	128
2.3.3	Pratique de bonne préparation pour les médicaments	128
2.3.4	Contrôle qualité	129
2.4	Personnel	129
2.4.1	Principes.....	129
2.4.2	Conditions générales.....	129
2.4.3	Formation et formation continuée.....	129
2.4.4	Hygiène	129
2.5	Locaux et équipements	130

2.5.1	Principes.....	130
2.5.2	Conditions générales.....	130
2.5.3	Zones de production.....	130
2.5.4	Zones de stockage.....	130
2.5.5	Zones de contrôle qualité	131
2.5.6	Zones auxiliaires	131
2.5.7	Équipement	131
2.6	Documentation.....	131
2.6.1	Principes.....	131
2.6.2	Conditions générales.....	131
2.6.3	Documentation pour les produits à préparation extemporanée	132
2.6.4	Documentation destinée aux produits préparés régulièrement ou pour stockage 132	
2.6.5	Procédures générales et documentation complémentaire	134
2.7	Production	135
2.7.1	Principes.....	135
2.7.2	Conditions générales.....	135
2.7.3	Prévention de la contamination croisée.....	136
2.7.4	Évaluation du risque produit et démonstration du caractère approprié	136
2.7.5	Matière première	136
2.7.6	Opérations de préparation	136
2.7.7	Matériel de conditionnement	136
2.7.8	Opérations de conditionnement	137
2.7.9	Matériel et produits rejetés, récupérés et retournés	137
2.8	Contrôle qualité	137
2.8.1	Principes.....	137
2.8.2	Conditions générales.....	137

2.8.3	Échantillonnage	137
2.8.4	Testing	137
2.8.5	Libération.....	138
2.9	Travaux externalisés	138
2.9.1	Principes.....	138
2.9.2	Conditions générales.....	139
2.9.3	Donneur d'ordre	139
2.9.4	Receveur d'ordre	139
2.10	Réclamations et rappels de produits	139
2.10.1	Principes.....	139
2.10.2	Problèmes de qualité.....	140
2.10.3	Rappels	140
2.11	Audit interne	140
2.11.1	Principes.....	140
2.12	Annexe 1 : préparation stérile de médicaments	140
2.12.1	Introduction	140
2.12.2	Personnel.....	141
2.12.3	Locaux et équipements	142
2.12.4	Documentation	145
2.12.5	Préparations.....	145
2.12.6	Contrôle qualité	146
2.12.7	Suivi.....	146
2.13	Annexe 2 : préparation de liquides, crèmes et onguents non stériles	148
2.13.1	Introduction	148
2.13.2	Principe	148
2.13.3	Locaux et équipements	149
2.13.4	Production	149

2.14	Annexe 3 : préparation de produits radiopharmaceutiques	149
3	Référentiels utilisés dans les pays frontaliers et la Suisse	149
3.1	Les Pays-Bas.....	149
3.2	Le Luxembourg	151
3.3	La France.....	151
3.4	L'Allemagne	152
3.5	La Suisse	152
3.6	Différences entre les référentiels	153
3.6.1	Environnement de travail	154
3.6.2	Renouvellement de l'air	154
3.6.3	Vêtements de classe D	155
3.6.4	Surveillance microbiologique (fréquence)	156
	QUESTION DE RECHERCHE.....	157
	Préparer.....	163
VII.	Données chiffrées.....	167
1	Ce qui est préparé.....	167
2	Préparations toxiques	168
2.1	Chiffres de production.....	169
2.2	Analyse qualitative	170
2.3	Délais de production	175
3	Les préparations non toxiques.....	180
3.1	Répartition par voie d'administration.....	180
3.2	Répartition par forme galénique.....	185
3.3	Répartition par type de production.....	189
3.3.1	Préparations stériles et non stériles	189
3.3.2	Préparations magistrales et en série.....	190

3.4	Répartition par finalité	191
4	Reconditionnement en doses unitaires	193
4.1	Chiffres de production	193
4.2	Performances	195
5	Thérapies cellulaires CAR-T	197
6	Personnel	199
7	Coûts de fonctionnement	202
8	Conclusions et perspectives	204
	Construire	207
VIII.	Construire	209
1	Avant le projet de construction	209
1.1	Héritage	209
1.2	Balbutiements	210
1.3	Prise de conscience	211
1.4	Impulsion	212
1.5	À la recherche d'une relocalisation	214
1.6	Concrétisation	214
2	La construction d'une zone de production	216
2.1	Visites, partages d'expériences (succès et échecs)	216
2.2	Contexte réglementaire	218
2.3	Choix d'un auteur de projet	218
2.4	Activités chiffrées	221
2.5	Description qualitative des processus	222
2.5.1	Description des activités	222
2.5.2	Liste des produits manipulés	222
2.5.3	Analyse de risque	222
2.5.4	Description des processus	222

2.6	Flux connectés.....	225
2.7	Lay-out général	226
2.8	Dimensionnement pour chaque type de production	227
2.9	RDS – Room Data Sheet	228
2.10	Contraintes techniques	229
2.11	Conception.....	229
2.12	Plan final.....	230
2.13	Cahiers des charges, clauses techniques particulières.....	231
2.14	Limite des entreprises	233
2.15	Phasage des travaux et continuité activité	234
2.16	Suivi des travaux et réunions de chantier : place du pharmacien	235
2.17	Qualifications	236
2.17.1	Qualification de conception.....	236
2.17.2	Qualification de l’installation	236
2.17.3	Qualification opérationnelle.....	236
3	Investir la nouvelle zone	237
3.1	Déménagement	237
3.2	Qualification de Performance et requalifications	237
3.3	Gestion documentaire de la zone de production.....	238
3.3.0	ProdEC	238
3.3.1	Qualité.....	238
3.3.2	Personnel.....	239
3.3.3	Locaux et équipements	239
3.3.4	Documentation	241
3.3.5	Préparations	242
3.3.6	Contrôle Qualité.....	243
3.3.7	Sous-traitance	243

3.3.8	Réclamations et rappels	243
3.3.9	Auto-inspection	243
3.4	Qualifications périodiques	243
3.4.1	Exigences à l'égard du soumissionnaire	243
3.4.2	Exigences pour le contrôle périodique des locaux.....	244
3.4.3	Exigences pour le contrôle périodique des équipements de production.....	245
3.4.4	Exigences pour le contrôle périodique des enceintes de température.....	247
	Développer	249
IX.	Transport des anticorps monoclonaux par pneumatique	253
1	Les anticorps monoclonaux	253
1.1	Historique.....	253
1.2	Usage thérapeutique	259
1.2.1	Cibles et pathologies traitées.....	259
1.2.2	Molécules disponibles en Belgique	261
1.3	Stabilité des anticorps monoclonaux	265
1.3.1	Instabilités chimiques	266
1.3.2	Instabilités physiques.....	267
1.3.3	Facteurs influençant la stabilité des anticorps monoclonaux	268
1.3.4	Techniques utilisées pour évaluer la stabilité des anticorps monoclonaux.....	271
2	Le transport par pneumatique	279
2.1	Description	279
2.2	Transport de médicaments par pneumatique	282
2.2.1	Rapports de cas	282
2.2.2	Caractérisation du système de transport.....	284
3	Étude de stabilité.....	285
3.1	Caractérisation du système de transport.....	285
3.1.1	Matériel et méthode	285

3.1.2	Résultats	286
3.2	Analyse de la stabilité des anticorps	288
3.2.1	Matériel	288
3.2.2	Méthodes.....	289
3.2.3	Résultats	290
3.3	Discussion.....	293
4	Perspectives.....	294
X.	Stabilité de l'ocrélizumab dilué au cours du temps	299
1	Introduction.....	299
1.1	La sclérose en plaques.....	299
1.2	Les traitements de la sclérose en plaques.....	304
1.2.1	Stratégie de prise en charge	304
1.2.2	Médicaments disponibles en Belgique	305
1.2.3	Autres approches thérapeutiques	308
1.2.4	L'ocrélizumab.....	308
1.2.5	Patients traités au CHU de Liège	312
1.2.6	Circuit du médicament ocrélizumab	314
2	Proposition de recherche	316
2.1	Méthodologie.....	316
2.1.1	Plan d'expérience	316
2.1.2	Matériel	317
2.1.3	Méthode	317
2.2	Résultats	318
3	Conclusions	322
4	Perspectives.....	322
XI.	Détermination d'une date de péremption sur les doses unitaires reconditionnées.....	327
1	Introduction.....	327

1.1	L'emballage des médicaments	327
1.1.1	Les types d'emballage	327
1.1.2	Vocabulaire spécifique	328
1.1.3	Technologie pharmaceutique.....	329
1.2	Contexte réglementaire	335
1.3	Réalisation de doses unitaires au CHU de Liège	336
2	Étude de stabilité	339
2.1	WVTR.....	339
2.2	Les Pharmacopées.....	340
2.3	Transposition au CHU de Liège	343
2.3.1	La lumière.....	343
2.3.2	L'humidité.....	343
2.3.3	La température.....	344
3	Mise en place	345
3.1	Acquisition	345
3.2	Système documentaire	345
4	Protocole de définition d'une date de péremption	346
4.1	Matériel	346
4.2	Méthode	347
4.3	Résultats	349
4.3.1	Stabilité à l'humidité	349
4.3.2	Exposition à la chaleur	352
4.4	Discussion.....	354
5	Perspectives	358
5.1	Doses unitaires de liquides.....	358
5.1.1	Le conditionnement adéquat	358
5.1.2	La compatibilité contenu/contenant	359

5.1.3	La qualité microbiologique	360
5.1.4	Les caractères organoleptiques	360
5.2	Blisters alu / alu	360
XII.	Test combiné TRAC/TCC	363
1	Introduction.....	363
2	Matériel et méthode.....	364
2.1	Production du kit combiné TRA/TCC	364
2.2	Vérification de la fertilité et de la fluorescence du milieu combiné	366
2.3	Qualification des opérateurs au moyen du TRA/TCC	367
2.3.1	Transfert aseptique d'une solution dans une poche de 100 ml.....	367
2.3.2	Transfert aseptique d'une solution dans un flacon collyre de 10 ml	368
2.3.3	Répartition aseptique d'une solution dans des seringues avec pose d'un bouchon 368	
2.3.4	Transfert aseptique d'une solution dans une pompe élastomérique de 10 ml..	369
3	Résultats	371
4	Discussion	372
5	Conclusions et perspectives	373
	Se préparer au futur	375
XIII.	Assurance-Qualité aux Essais cliniques.....	379
1	Les essais cliniques au CHU de Liège	379
1.1	Quelques chiffres.....	379
1.2	Les activités pharmaceutiques	383
1.2.1	Début de l'étude.....	384
1.2.2	Gestion pharmaceutique de l'étude	384
1.2.3	Gestion administrative de l'étude.....	385
1.2.4	Clôture de l'étude.....	386
1.2.5	Suivi de l'activité	386

2	Le système Assurance-Qualité	388
2.1	Définition	388
2.2	Système documentaire	389
2.2.1	Gestion documentaire du CHU de Liège	389
2.2.2	Gestion documentaire du secteur Essais cliniques	392
2.3	Formation et éducation du personnel.....	398
2.3.1	Cours GCP	398
2.3.2	Dispositions légales dans les Essais cliniques	399
2.3.3	La vie du médicament	399
2.3.4	Conception des études cliniques	400
2.3.5	Système qualité	401
2.4	Auto-évaluation	401
2.4.1	Définition de l'outil	402
2.4.2	Résultats	403
2.4.3	Évolutions futures de l'outil.....	406
3	Évolution et perspectives	408
3.1	PDCA.....	408
3.2	Certification ISO	409
4	Conclusion.....	409
XIV.	Sous-traitance des préparations de chimiothérapie	413
1	Définitions.....	413
2	Cadre réglementaire	413
3	Contexte	417
4	Étude d'opportunité	419
5	Mise en œuvre de la collaboration de sous-traitance.....	422
5.1	La demande.....	423
5.1.1	La prescription	423

5.1.2	La validation médicale.....	424
5.1.3	La validation pharmaceutique	424
5.2	La préparation.....	425
5.2.1	Données de stabilité (physico-chimique) de la préparation	425
5.2.2	Étiquetage de la préparation	426
5.2.3	Trousse connectée à la préparation.....	426
5.2.4	Protection de la préparation vis à vis de la lumière	426
5.2.5	Sachet de transport de la préparation	427
5.2.6	Co-médications du traitement	427
5.2.7	Transport de la préparation	427
5.3	L'administration	429
5.4	La facturation.....	429
6	Convention de sous-traitance	431
7	Conclusions et perspectives	433
	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	437
XV.	Annexes	455
1	Annexe 1 : Anachronismes de l'AR du 31 mai 1885	455
2	Annexe 2 : répertoire des préparations.....	459
3	Annexe 3 : Contenu des documents « Qualité » du secteur Essais cliniques	505
XVI.	Bibliographie	515
XVII.	Légendes des figures et tableaux	531
XVIII.	Crédits images	541
XIX.	Curriculum Vitae	543

Introduction

Histoire du CHU de Liège

Histoire de la ville de Liège



I. HISTOIRE DE LA VILLE DE LIÈGE

Fille de la Meuse, Liège s'est progressivement étirée le long du fleuve dont elle a canalisé les flots, puis s'est lancée hardiment à l'assaut des collines avoisinantes.

Cité millénaire, elle est burinée par son passé et en garde des marques indélébiles. Les constructions et les artères récentes y côtoient ainsi les édifices anciens.

Son plan, sa toponymie et ses monuments les plus représentatifs racontent, à l'envi, son histoire.

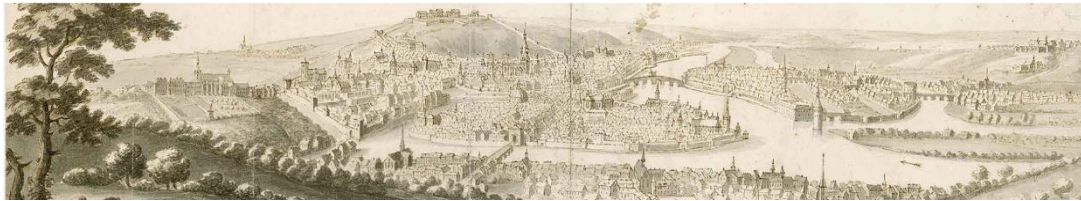


Figure 1 : Vûe de la Ville de Liege et des environs prise de hauteur entre St Gille et sur avroij par Remacle Leloup[1].

De la première installation sur les bords de la Légia aux travaux gigantesques du percement d'un tunnel dans la colline de Cointe, que de modifications ! [1]

1 Autour d'un fleuve

Durant la préhistoire, un groupe humain s'établit au confluent de la Meuse et de la Légia, à l'emplacement de l'actuelle place Saint-Lambert. Les premiers vestiges remontent au Paléolithique moyen.

Des milliers d'années plus tard, c'est également à cet endroit qu'est édifiée, au II^{ème} siècle, une vaste villa romaine ; c'est là encore que se rassemblent ensuite un certain nombre de personnes attirées par la proximité de l'eau. Christianisées, elles y consacrent un lieu destiné au culte et dans l'humble chapelle, Lambert, évêque de Tongres-Maastricht est assassiné vers l'an 705. Cet événement détermine l'avenir de Liège. Le site devient rapidement un lieu de pèlerinage fort fréquenté ; la bourgade se développe et elle prend une réelle importance lorsque le siège de l'évêché y est transféré. Un palais joute bientôt l'église.

La vocation de Liège est dès lors scellée pour tout l'Ancien Régime : elle devient cité épiscopale et se hérissé de multiples clochers [1].

2 La principauté de Liège

En devenant prince, à partir de 980, l'évêque Notger fait de Liège la capitale d'une principauté ecclésiastique dont le territoire, distinct mais complémentaire du diocèse, relève du Saint-

Empire romain de la nation germanique et correspond aux deux tiers de la Wallonie actuelle. De ce fait, les rouages administratifs et judiciaires se fixent à Liège en même temps que la vie intellectuelle et artistique y prend son essor.

Auparavant, l'évêque Éracle s'est retiré au Publémont et renforce ce site de défense naturelle par diverses constructions. Il fait édifier la collégiale Saint-Martin et voit en elle la nouvelle cathédrale. Notger, quant à lui, redescend dans la vallée, mais entoure la ville d'une enceinte fortifiée où il insère la collégiale Saint-Denis. Il consacre la cathédrale Notre-Dame et Saint-Lambert, fait bâtir la collégiale Sainte-Croix et, dans l'île entourée des bras de la Meuse, il entreprend l'édification des collégiales Saint-Paul et Saint-Jean-l'Évangéliste. Son successeur, Baldéric II, poursuit son œuvre en fondant l'abbaye bénédictine de Saint-Jacques et la collégiale Saint-Barthélemy. Ces entités religieuses sont autant de noyaux de peuplement dans des lieux encore peu habités. La cité sainte engendre ainsi une cité bourgeoise ; l'évêque Albert de Cuyck lui reconnaît, vers 1196, ses libertés et franchises. Dès le XII^{ème} siècle, et la chose est unique en Europe, il est proclamé à Liège le privilège d'inviolabilité du domicile : *« pauvre homme en sa maison est roi »*^[1] ; *« Ni le maieur, ni les échevins de Liège ne peuvent entrer dans une maison située dans la circonscription de la banlieue, sans le consentement du maître, soit pour y appréhender un voleur ou reprendre un objet volé, soit pour y faire une visite domiciliaire, spifinium¹ »*^[2].

À partir du XIV^{ème} siècle, l'évêque voit son autorité restreinte par les manœuvres politiques jurées à son avènement et par les paix conclues à la suite de conflits avec ses sujets. Il doit compter avec son électeur, le chapitre cathédral, mais aussi avec les nobles et les villes. Dans celles-ci, après une âpre lutte entre les « grands »² et les « petits »³ qui ont trouvé dans leurs métiers un principe d'organisation ; le corporatisme triomphe. Dans la nuit du 3 au 4 août 1312, les « petits » boutent le feu à la robuste tour de la collégiale Saint-Martin où s'étaient réfugiés les « grands ». Cet épisode tragique de l'histoire liégeoise est connu sous le nom de « Mal Saint-Martin ». Les trois états (le clergé, la noblesse et « les autres ») sont dès lors constitués. Le pays n'est désormais plus seulement une terre, mais l'ensemble des volontés qui la représentent et qui, le 18 juin 1316, dictent à l'évêque la première constitution politique de la nation liégeoise : la paix de Fexhe. Le pays se veut de plus en plus libre, mais lorsqu'il se heurte à un prince disposant de puissants alliés, c'est la catastrophe. Le XV^{ème} siècle, à cause des visées des ducs de Bourgogne qui rêvent de reconstituer le Lotharingie, est un siècle de malheur pour les Liégeois. Au « désastre d'Othe »

¹ Faire une saisie.

² Les « *grands* » sont les riches patriciens qui dominent la cité.

³ Les « *petits* » sont représentés par les corporations d'artisans et de boutiquiers.

(23 septembre 1408) s'ajoute « la sentence de Lille » (24 octobre 1408) qui balaye les lois nationales et donne au prince-évêque Jean de Bavière (1390-1455) le pouvoir absolu. Après le règne de Jean de Heinsberg qui tente de réorganiser le pays, l'étau se resserre sous Louis de Bourbon, neveu du duc Philippe le Bon. Le 30 octobre 1468, Charles le Téméraire s'empare de Liège, la pille, la dévaste sauvagement et y boute le feu le 3 novembre, jour de la fête de saint Hubert. C'en est fini de la cité médiévale et le pays tout entier est durement frappé. Charles le Téméraire disparu, les Liégeois redressent vite leur crête et, avec Érard de la Marck, Liège retrouve son rang de capitale religieuse, administrative et judiciaire. Dans un premier temps, la ville se reconstruit sans chercher à modifier les formes anciennes. Ainsi le gothique multiplie encore un moment ses grâces avant l'apparition d'autres influences. L'imposant palais que fait édifier Érard de la Marck témoigne de ce courant nouveau. Nombre d'hôtels canoniaux, comme celui de Torrentius⁴ ou de Bocholtz⁵, se mettent alors au goût de la Renaissance italienne, tandis que les maisons bourgeoises optent pour un aspect plus simple qui a pris le nom de Renaissance mosane.



Figure 2 : Maison Bocholtz[3].

Les modes venues d'Italie se répandent surtout grâce à la Contre-Réforme qui, en un siècle, favorise la construction d'une centaine d'églises dans la principauté de Liège. Tout au long des Temps modernes, deux constantes dominent la politique liégeoise : contenir les forces populaires à l'intérieur, faire reconnaître la neutralité du pays à l'extérieur. Cette double tâche est menée, avec plus ou moins de bonheur, par les princes de la famille de Bavière qui se succèdent à Liège presque sans interruption de 1581 à 1763. Des fortunes nouvelles, comme celle de Jean

⁴ Demeure sise au n° 15bis de la rue Saint-Pierre, près de la collégiale Sainte-Croix.

⁵ Demeure sise aux n° 8 et 10 de la Place Saint-Michel.

Curtius, se construisent sur les industries édifiées suite aux guerres qui ont lieu notamment aux Pays-Bas. Des querelles intestines opposent dès lors, à maintes reprises, pauvres et riches ou plus précisément la faction des Grignoux à celle des Chiroux. Poussées au paroxysme, elles provoqueront l'assassinat du bourgmestre Sébastien Laruelle, en 1637. D'autre part, une série d'alliances peu judicieuses conclues par les évêques, entraîne la destruction de la citadelle en 1676 et lorsque Jean-Louis d'Elderens déclare la guerre à Louis XIV, les Français, sous le commandement du maréchal de Boufflers, bombardent Liège en 1691. L'hôtel de ville et bon nombre de bâtiments sont anéantis. Ils sont reconstruits au goût du jour, de même que l'aile méridionale du palais après l'incendie qui la ravage en 1734. Au XVIII^{ème} siècle, s'épanouit dans une paix relative une république aristocratique jouissant à loisir des délices du pays de Liège. Velbruck, prince éclairé, s'en avise et cherche à y remédier, mais les maladroits de Hoensbroeck rassemblent l'opposition[1].

3 La fin de l'Ancien Régime

Le 18 août 1789, éclate à Liège la Révolution. Les jours de la principauté sont comptés. A partir de 1795, la petite France de Meuse, comme l'appelait Michelet, fera partie de la France républicaine et ne vivra plus que dans le cœur des Liégeois. La cathédrale Saint-Lambert est sacrifiée en tant que symbole du pouvoir ecclésiastique. Démolie, elle laisse au centre de l'antique cité un grand vide. Pour tenter de perpétuer le souvenir, une haute flèche, semblable à celle qui coiffait sa grande tour, est érigée en 1810 sur la collégiale Saint-Paul devenue cathédrale. Sous le régime français, Liège est choisie comme chef-lieu du département de l'Ourthe. La préfecture s'établit dans un remarquable hôtel de style Louis XVI que l'architecte Barthélemy Digneffe avait édifié pour Hayme de Bomal en 1775⁶. Tandis que se reconstruit le quartier d'Outremeuse ravagé par le bombardement de 1794, les guerres napoléoniennes provoquent la création de la Fonderie de Canons dans la rue Saint-Léonard. Après Waterloo (1815), le territoire liégeois est cédé à Guillaume d'Orange roi des Pays-Bas. L'ancienne capitale devient alors chef-lieu de la province de Liège et conserve ainsi d'importantes fonctions. L'Université y est inaugurée en 1817 et un vaste théâtre est érigé en 1818 – 1820. L'installation, au même moment, de John Cockerill à Seraing va assurer un prodigieux essor économique à toute la région. L'expansion de l'industrie charbonnière favorise le développement de l'armurerie et de la verrerie. Dans ce secteur, la fondation de la Cristallerie du Val-Saint-Lambert, en 1825, marque le début d'une efflorescence sans pareil. Malgré les aspects positifs du régime hollandais, les Liégeois, avec Charles Rogier en tête, prennent une part décisive dans la révolution de 1830 qui aboutit à la

⁶ Actuellement le Musée Curtius, Féronstrée 136.

constitution du royaume de Belgique. Au niveau de la province, dont le rôle est défini par la loi du 30 avril 1836[4], Liège garde bien évidemment sa place[1].

4 Révolution industrielle et urbanisation

Au XIX^{ème} siècle, l'Europe entre dans l'ère du machinisme et Liège, déjà orientée par ses activités antérieures, devient un puissant centre industriel dont la croissance est liée à la houille et à la métallurgie. En 1837, est créée la société de la Vieille-Montagne (Société des mines et fonderies de zinc), tandis que sur une période de cinq ans, de 1835 à 1840, les principaux sièges de la sidérurgie moderne sont fondés en amont de Liège. Le bassin gagnera ensuite l'aval qui s'industrialisera autour de la Fabrique Nationale d'armes de guerre (1889).

À cette époque, Liège perd son aspect primitif ; les urbanistes ont le souci d'assainir la ville tout en la rendant mieux adaptée à la circulation et aux impératifs de la vie moderne.

L'implantation du chemin de fer transforme ainsi le paysage urbain. La première gare des Guillemins date de 1842, celle du Longdoz de 1861. Elles donnent naissance à de nouveaux quartiers. D'énormes travaux sont également entrepris pour combler ou rectifier les différents bras de la Meuse et de l'Ourthe. Telle est l'origine des rues de l'Université et de la Régence, des boulevards d'Avroy et de la Sauvenière entre autres. Ceux-ci vont constituer le cœur de la nouvelle agglomération.

De nombreuses constructions sont mises en chantier. Le 11 juin 1849 est posée la première pierre du palais provincial. Erigé en style néogothique par l'architecte Delsaux, il occupe l'emplacement des écuries de l'ancienne résidence des Prince-Évêques. Un nouveau pont des Arches, le quatrième, est inauguré en 1860. Pour tenter de se protéger des risques de trop graves inondations, une Dérivation de l'Ourthe est tracée en 1863. Enfin, de larges artères sont percées en ligne droite à travers l'ancien tissu urbain. Ainsi la rue Léopold, qui s'ouvre en 1876, bouleverse-t-elle tout le vieux quartier de la Madeleine. D'autre part, l'île du Commerce et ses abords sont transformés : un bassin pour la navigation y est aménagé avant que soient réalisés la vaste esplanade des Terrasses, le parc d'Avroy et le boulevard Piercot avec le monumental Conservatoire de musique (1886). Ce nouveau quartier, avec ses habitations bourgeoises, ensemble homogène et prestigieux, reflète bien la gestion libérale et l'opulence de l'époque.

Cependant, toujours à l'avant-garde de la rébellion, Liège connaît en 1886 les premières émeutes sociales. Trois traits résument le XIX^{ème} siècle liégeois : les conflits idéologiques entre libéraux et catholiques dans un bastion laïque sur les terres d'une ancienne principauté épiscopale, la

deuxième puissance industrielle mondiale, le siège d'une avant-garde de militants socialistes et wallons[1].

5 Le XX^{ème} siècle

Les expositions internationale et universelle sont le reflet des capacités industrielles locales et de la volonté de s'inscrire dans le siècle naissant comme figure de proue du développement à venir. Elles favorisent, à leur tour, différentes appropriations.

Celle de 1905 donne le coup d'envoi aux quartiers des Vennes et de Fétinne. On en garde notamment l'élégant pont de Fragnée réalisé à l'image du pont Alexandre III de Paris par l'architecte Demany et le bâtiment qui abrite maintenant le musée « La Boverie », dans le parc éponyme. De la même période date l'ancienne Grand'Poste érigée en style néo-gothique par l'architecte Edmond Jamar.

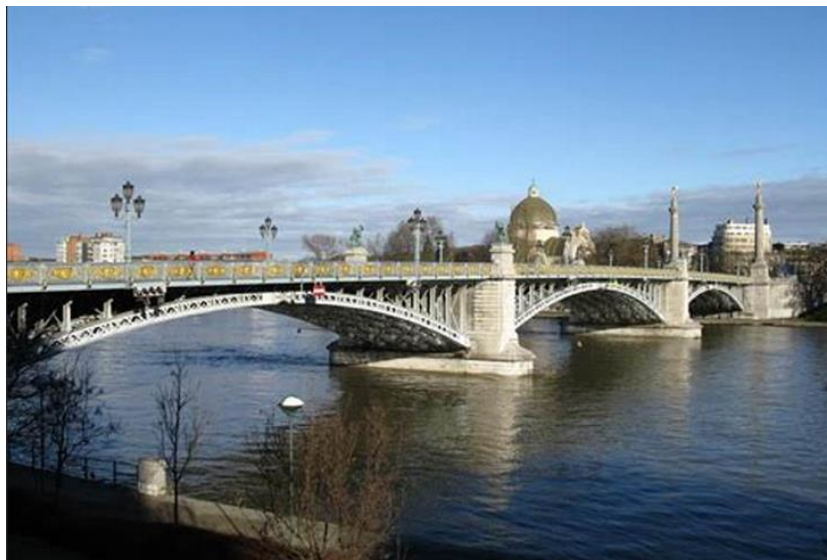


Figure 3 : Pont de Fragnée[5].

Entourée de douze forts, construits entre 1887 et 1892, Liège se croit à l'abri des éventuelles velléités allemandes. Les événements en décident autrement. La résistance surprend l'ennemi et la bataille de Liège dure du 4 au 16 août 1914. Ce haut fait d'armes rapporte à la cité ardente la légion d'honneur, remise en 1919 par le président de la république française Raymond Poincaré. La première guerre mondiale freine un temps l'essor liégeois. Mais dès 1919, l'économie reprend et connaît une nouvelle phase d'expansion jusqu'à la crise des années 30. La débâcle boursière et le chômage frappent alors la métallurgie et les charbonnages. Une autre ombre marquante, la grande crue de la Meuse en janvier 1926, ralentit la résolution des problèmes dus à la guerre. L'achèvement du canal Albert qui relie Liège à Anvers insufflé un regain d'activité. En 1938 est créé le Port autonome et la grande Exposition internationale de l'Eau de 1939 est destinée à mettre

l'accent sur les potentialités de Liège en matière de voies fluviales. Le quartier jusque-là peu exploité de Droixhe et les environs de Coronmeuse sont mis en valeur, mais le deuxième conflit mondial met brutalement fin à cet élan. Ville de garnison, de mouvement ouvrier et syndical, centre universitaire et intellectuel, Liège devient naturellement un creuset important pour la résistance à travers la presse clandestine, le renseignement et le sabotage industriel. Dès septembre 1944, elle devient un centre logistique de l'armée américaine et donc la cible privilégiée des Allemands. Cette situation va provoquer de très nombreuses destructions et Liège en sort profondément meurtrie.

La paix revenue, elle fait preuve d'un dynamisme exemplaire et la relance est à la mesure de son courage. Les usines tournent à plein rendement et les années 50 sont particulièrement florissantes. La récession s'annonce lorsque les charbonnages sont obligés de fermer les uns après les autres. En vingt ans, entre 1960 et 1980, Liège a perdu les deux tiers de ses emplois dans l'industrie traditionnelle. L'économie tertiaire remplace progressivement celle-ci, pendant que la sidérurgie et la métallurgie lourde, après plusieurs fusions de sociétés, Cockerill, Espérance-Longdoz, Arcelor... s'avancent vers la fermeture en 2009 de l'outil à chaud. Durant cette même période, la ville est touchée par la modernisation de ses immeubles, la fièvre de rajeunissement et la pénétration des grands axes routiers jusqu'au cœur de la cité. De multiples immeubles à appartements se dressent désormais haut dans le ciel liégeois tout spécialement le long de la Meuse comme les buildings de la plaine de Droixhe, par exemple. Dans son souci de devenir une métropole offrant des services diversifiés et afin de drainer le maximum de monde, un vaste palais des Congrès est inauguré en 1958. Au cœur de la ville, plusieurs rues ont été rendues aux piétons. Bordées de commerces, elles sont fort animées. L'aménagement du quartier de Féronstrée a vu l'installation de la cité administrative (1967), qui domine l'îlot Saint-Georges, depuis 1977, avec divers services de la ville de Liège et le musée de l'Art wallon. La place Saint-Lambert subit une profonde et lente rénovation. Les travaux, qui ont duré vingt-cinq ans, lui rendent sa vocation première : être le cœur palpitant de la ville. Elle réunit le passé, l'Archéoforum et la stylisation de la cathédrale Saint-Lambert, avec le présent, les galeries commerciales Saint-Lambert et Saint-Michel, la gare des autobus et le palais de justice. Les années 1975 – 1990 marquent une période de repli. Les difficultés financières de l'institution communale et la crise économique du bassin industriel liégeois obligent la cité à vivre en veilleuse[1].

6 Aujourd'hui

Le redéploiement économique, et donc social, se situe dans quatre domaines : la transformation du métal (outils à froid), les nouvelles technologies (aérospatiale, microtechnologie et

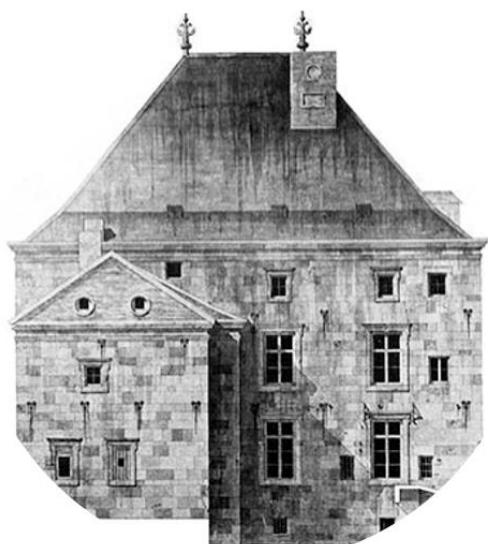
biotechnologie...), les activités multimodales et de logistique (deuxième port fluvial d'Europe, la nouvelle gare TGV aux Guillemins et l'aéroport de Bierset), les métiers de service aux personnes et de l'environnement. Au tournant du XXI^{ème} siècle, le quartier du Vertbois est redynamisé par l'installation des services économique, social et environnemental de la Région wallonne. Les infrastructures attrayantes de Belle-Île et de la Médiacité, les rénovations lumineuses des joyaux de l'architecture locale (le Grand Curtius, le musée de la Vie wallonne et le Trésor de la cathédrale) ainsi que la nouvelle gare de Liège-Guillemins, œuvre de Calatrava, ouvrent des perspectives très prometteuses.



Figure 4 : Gare des Guillemins[6].

Point de rencontre privilégié de courants économiques et de faits de civilisation auxquels elle a souvent su imprimer la marque de son génie propre, Liège cherche à présent sa voie. Elle semble toutefois vouée à jouer en Europe un rôle de carrefour entre le monde germanique et les régions francophones. Elle se doit donc de développer la mise en valeur optimale de son riche patrimoine culturel[1].

De la Maison Porquin au Réseau Elipse



II. DE LA MAISON PORQUIN AU RÉSEAU ÉLIPSE

1 De la Maison Porquin à la Maison de la Miséricorde

Au XVI^{ème} siècle, le Prince-Évêque de la Principauté de Liège, Ernest de Bavière, homme très cultivé et épris de recherches scientifiques songe à établir en dehors du palais des princes-évêques sa demeure principale. Il souhaite y construire un laboratoire pour expériences de chimie, une branche qui l'attirait plus spécialement ou, tout du moins, trouver un endroit agréablement situé en dehors du bruit de la cité pour y continuer ses expériences. N'a-t-on pas susurré que celui-ci aurait fait venir Michel de Notre-Dame, dit Nostradamus (1503-1566), pour en apprendre encore plus ?

Ernest de Bavière achète en 1584 aux héritières du sieur Porquin une vaste propriété qui se tenait à l'actuel emplacement de la place de l'Yser et ses alentours. L'endroit est bordé d'un petit bief venant du futur boulevard Saucy (Figure 5).



Figure 5 : Maison Porquin[7].

En 1602, le Prince Evêque de Liège, rendu sensible aux malheurs des pauvres, des indigents et des malades qui peuplaient de plus en plus une ville de Liège devenue florissante, accorde à deux ecclésiastiques zélés, le gardien du couvent des Capucins et le doyen de la collégiale Saint-Pierre, la création de la « Confrérie de Miséricorde chrétienne » et en approuve les statuts « *afin que le tout puisse s'acheminer, faire et accomplir à la gloire de Dieu et au salut des âmes et aussi pour la prospérité spirituelle et temporelle, tant de sa personne que de sa dite Cité* ». Le Prince-Évêque octroie 1000 florins et encourage les riches habitants à leur venir également en aide. Un an plus tard, en 1603, et toujours sollicité, le Prince-Évêque fait donation, par acte passé devant

notaire, de la propriété qu'il possédait, de l'autre côté de la Meuse (presque la campagne en ces temps-là), afin d'y loger et d'y soigner les indigents. L'acquisition et l'aménagement de cette somptueuse demeure réclame cependant un complément de main d'œuvre et une communauté de sœurs hospitalières voit le jour. Il semble probable que l'on ne songea même pas à des infirmières séculières quand il fut décidé de faire choix « *de personnes pour les exercices convenables de telle charité en la dite Maison de Miséricorde* ». D'emblée il est donc décidé de confier le « *service des pauvres malades* » à des personnes ayant contracté des engagements de religion tout en répugnant à choisir à cet effet de véritables moniales aux vœux perpétuels. En effet, jaloux de leur autorité, les maîtres de la Confrérie redoutent de la leur voir échapper en partie auprès de religieuses dont la règle canoniquement approuvée par l'Eglise remet tous les pouvoirs entre les mains des supérieurs réguliers. Ils entendent ainsi garder la liberté de renvoyer les sœurs dont les services ne donneraient pas satisfaction ou peut-être même ne sembleraient plus indispensables, faculté exclue par le fait même de la profession perpétuelle. Il s'agit donc de recruter un personnel de filles honnêtes, portant un habit religieux et ne s'engageant que par des vœux temporels dont elles seraient affranchies dès qu'elles quitteraient la maison, soit par libre choix de leur volonté, soit par renvoi de la part des maîtres. Le Père Damase, initiateur de l'œuvre princière et originaire de la petite ville d'Ath, avait déjà pu apprécier l'efficacité de la congrégation de la Madeleine, fondé en 1449 par Philippe Le Bon. Il est donc décidé en novembre 1602 de demander aux hospitalières d'Ath quelques sœurs pour former des jeunes filles qui s'offrent pour le soin des malades à la « Maison de Miséricorde ». La négociation est confiée à Jean Pirquini, marchand et bourgeois de la cité, qui part, muni de lettres de créance destinées à la « maîtresse » de la Madeleine. Les pourparlers aboutissent rapidement. Dès décembre 1602 Pirquini amène à Liège trois sœurs d'Ath, Barbe Breuket, Vincienne de Bois et Isabeau Chaussée. À la première est confiée, avec le nom de Mater⁷, la charge de diriger la nouvelle communauté. Très vite l'endroit devient l'embryon de ce que sera l'Hôpital de Bavière et les trois religieuses sont bientôt suivies par d'autres qui finissent par fonder en 1603 la « Congrégation des Augustines de Bavière » [7], [8].

2 De la Maison de la Miséricorde à l'Hôpital de Bavière

L'histoire de cette Congrégation dit qu'elle a toujours accompli la mission de « garde-malades » dans un esprit de charité et de dévouement. Elle est dirigée, au fil des années, par des Sœurs supérieures d'une haute estime, comme Mater supérieure de Grady qui fait face à l'oppressante

⁷ Au lieu du titre de Mater, à Bavière, on donnait habituellement à la supérieure le nom assez singulier de Nomère, contraction de « Notre Mère ». Cette appellation n'était pas seulement usitée dans le langage courant des Sœurs mais elle paraît aussi dans des documents écrits.

tracasserie du régime hollandais, ou, plus tard, par sœur Marie-Agnès d'Esne que les contemporains viennent vénérer comme une sainte.

Après la publication du décret : « *Règles et ordonnances faites par son Altesse Celcissime de Liège et messieurs les maîtres et Conseillers de la Confrérie de Miséricorde constituée en Liège, concernant la règle et gouvernement de la Mater et des sœurs novices, étant en la Maison de la Miséricorde, le quinze avril 1603* », c'est le peuple de Liège qui dénomme cette demeure, non pas la « Maison de Miséricorde » mais bien plus simplement l'Hôpital de Bavière. Désormais « aller à Bavîre » devient synonyme d'entrer à l'hôpital. Très vite, suite à de nombreuses donations et achats de terrain en Outre-Meuse, la Maison Porquin se trouve au centre d'un vaste domaine entouré de biefs près du Pont-Saint-Nicolas. Deux immenses salles de malades en briques et en calcaire remplacent, dès 1606, les écuries afin d'accueillir les malades. Les Sœurs habitent l'endroit au même titre que les malades. Abandonnant leur tenue brune pour un habit de noir et gris, leur dévouement attire d'autres jeunes filles désireuses de servir sous la coiffe, si bien qu'en l'espace de deux ans, l'endroit devient fort fréquenté, et l'on y érige une chapelle en 1606 que le Prince-Évêque fait construire en l'honneur de Notre-Dame. La Compagnie de la Miséricorde possède aussi une brasserie située en amont de la Maison Porquin. Elle fournit de la bière à quasi tous les hospices de la ville[7], [8].

3 Les Augustines à Bavière

La nouvelle Mère Supérieure, Elisabeth Henrard, et ses religieuses, comprennent que le salut de leur communauté réside dans le perfectionnement de leur vie régulière. Leurs pensées se portent vers la règle de Saint-Augustin dont la sainteté de vie et l'incomparable doctrine font, qu'entre tous les législateurs des religieux, il est le plus suivi ; les nouveaux hôpitaux du pays sont d'ailleurs desservis par des Augustines. En 1612 le siège épiscopal de Liège est désormais occupé par Ferdinand de Bavière qui a succédé à son oncle Ernest. Ancien élève des Jésuites d'Ingolstadt⁸, il a bénéficié largement de cette solide formation chrétienne et on écrit à son sujet « qu'il applique avec rigorisme jusque dans les détails de sa vie privée les principes ascétiques de son idéal religieux ». Plus que son prédécesseur, qui était davantage prince qu'évêque, il se trouve disposé à consentir à un changement dont les effets salutaires rejailliraient sur l'ensemble de cette entreprise charitable. Le plan, caressé depuis des années par les dévouées hospitalières, de transformation de leur petite société de filles dévotes en un couvent rattaché à la grande famille religieuse de saint Augustin, peut donc enfin s'exécuter. Cette émission de vœux n'entraîne pas à

⁸ Ville allemande au bord du Danube, en Bavière.

l'Hôpital de Bavière un changement d'habit ; de la sorte, la transformation de la communauté passe presque inaperçue pour le public et est aussi ignorée de la plupart des historiens.

L'Hôpital de Bavière se voit surnommé aussi «la Maison de Marbre » tant les espaces étaient vastes et hauts. Il y a des chambres communes pour les malades mais les hommes et les femmes sont séparés, tant pour le couchage que les auscultations. Une infirmerie est ensuite créée, tout cela grâce aux dons et legs effectués soit par des anonymes, soit par les parents des religieuses. À cela les décors des lieux s'enrichissent et, en 1620, deux jolis autels latéraux avec une « Déposition de la Croix » et une « Sainte Famille » ainsi que les six grandes statues de Notre-Dame, saint Augustin, sainte Elisabeth, sainte Barbe, sainte Catherine et l'Ange gardien sont installés. Au fil du temps, les divers immeubles subissent des aménagements et des remises en état, surtout aux toitures. Les archives de l'hôpital mentionnent qu'en 1635, une nouvelle porte d'entrée est commandée et qu'il est prévu « *de raccommorder le ron de dessus et y faire appliquer les armoiries de S.A. Ernest avec un titre de la Maison de Miséricorde* ». En 1641, un bienfaiteur leur donne une belle statue de saint Lambert, dans une niche richement sculptée en style Louis XIII, puis en 1645 un autre leur offre les groupes artistiques de saint Roch et de sainte Geneviève. Des générosités plus grandes encore se révèlent en ces années pour enrichir le trésor de la sacristie. De ce premier quart du XVII^{ème} siècle datent un bon nombre de vases sacrés, calices, encensoirs, reliquaires, plateaux, chandeliers, dont quelques-uns portent des noms, d'autres des armoiries qui permettent d'identifier les donateurs. Quelques années plus tard, un autel y est consacré sous l'invocation de la Bienheureuse Vierge Marie où régulièrement une messe est célébrée pour les malades mais surtout pour les hospitalières de service. En 1652, la salle des femmes est agrandie de 5 à 6 couches en transférant l'infirmerie des sœurs dans un nouveau petit logement contigu. Cet agrandissement a pu avoir lieu grâce à la donation d'un marchand étranger. L'aile des hommes est un bâtiment un peu plus long qui se termine par un oratoire où se déroule une messe quotidienne ; il est agrandi en 1656 grâce aux libéralités de bienfaiteurs dont Jan de Bollogne. Les bâtisses sont entourées de jardins, de potagers, de vergers et de prés où paissent des vaches et courent porcs et volailles. Une partie du jardin sert aussi de cimetière. À la fin du XVII^{ème} siècle on dénombre sept chapelles éparpillées dans les différentes constructions et jardins de l'établissement. À ce moment la capacité de l'Hôpital est de moins de 75 lits. Quarante ans plus tard, les ressources de la Compagnie s'étant amoindries, ordre est donné de ne plus accepter que 50 malades, 30 femmes et 20 hommes. Quelques personnes nanties souhaitent parfois finir leurs jours à l'hôpital contre une rente et certains font ériger ou arranger à leurs frais une petite demeure. En 1783 l'espace d'hospitalisation s'agrandit d'une nouvelle salle grâce à la

donation de deux bâtiments faite par le Conseil de la Cité et le nombre de lits accueille entre 100 et 150 individus[7], [8].

4 De la Révolution à l'Indépendance

Dès 1789 quelques chefs politiques de l'époque engendrent des difficultés quant au maintien des religieuses dans les hôpitaux ; on dénombre trois médecins et trente-huit infirmières travaillant à l'hôpital. Jusqu'à l'installation de la Commission des Hospices en 1797, le sort du Vieux-Bavière est précaire. Les ressources se sont dispersées et les décisions de l'une ou l'autre autorité restent aléatoires. La période révolutionnaire et les premières années du régime français freinent tout agrandissement de l'hôpital, mais retardent surtout les réparations pourtant indispensables. En juillet 1794, lors du bombardement intentionnel d'Outremeuse par les Autrichiens, les petites maisons du pont Saint-Nicolas, les murailles et les voûtes de la rivelette sont endommagées ainsi que les canaux, quais et autres murs d'eau. Les travaux doivent néanmoins attendre quelques années avant d'être exécutés. C'est en l'an VII (mai 1799) que certaines réfections d'urgence ont lieu : les planchers des chambres des malades et de la salle de la communauté, mais surtout les nombreux toits qui n'ont plus été entretenus depuis 35 ans. Remises en état et achats s'élèvent à 17 252 francs. Devant le manque récurrent de ressources, les hospitalières avaient fermé une salle de femmes ; pourtant fin 1794, le Bureau de Bienfaisance leur demande de la réouvrir pour accueillir 24 nouvelles hospitalisées afin de pallier l'augmentation du nombre de malades dans la cité. Quelques mois plus tard, les autorités fixent le nombre d'hospitalisés à 100 pour les trois salles de l'établissement, mais ce chiffre n'est jamais atteint bien que les augustines prétendent qu'il n'y a plus de place vacante. Cette situation perdure même après l'installation de la première Commission des Hospices. En effet, fin de l'année suivante, l'hôpital n'est occupé que par 25 hommes et 30 femmes. En 1799 la Commission des hospices engage deux médecins supplémentaires et deux chirurgiens « à gages ».

Au tout début du XIX^{ème} siècle, une nouvelle salle est ouverte, portant la capacité de l'hôpital à 130 lits répartis entre 2 salles de médecine et 2 de chirurgie. Dans les salles des blessés, les lits sont dorénavant placés la tête vers le mur pour faciliter la pose des pansements, mais surtout pour en augmenter le nombre. De 1799 à 1805, l'ensemble des malades varie entre 75 et 95 ; les années suivantes, la moyenne des hospitalisés fluctue de 108 à 117, y compris quelques militaires du corps de réserve de la compagnie départementale. Parfois le nombre de malades dépasse les possibilités d'hospitalisation, c'est ainsi que deux patients se sont retrouvés dans le même lit en 1818, situation exceptionnelle qui ne s'était jamais produite depuis la création de l'hôpital. Le nouveau Règlement de 1806 prévoit une salle particulière pour recevoir les vénériens.

Sur l'insistance du préfet, le local des archives est pourvu de six lits destinés aux soldats vénériens et galeux de la compagnie de réserve de Liège. La Commission, sur avis du corps médical des Hospices, rejette catégoriquement la présence de vénériens, mais accepte qu'ils soient soignés par les officiers de santé dans une infirmerie de la caserne et propose aussi la fourniture des drogues. Quant au service des galeux, il comprend 6 lits en fer, 6 matelas, du linge de lit, des couvertures, 18 bonnets et une chaise percée. Peu après, on ajoute une baignoire en bois. Pour les repas, on compte une table, 6 chaises, 6 écuelles, 6 couverts. Les jeunes soldats sont soignés par une infirmière « au retour de l'âge ». Ils sont sous la surveillance du pharmacien Simonis qui est chargé de prévenir la propagation de la gale. À partir de 1812, l'immeuble longeant la rivière, entre la grille d'entrée et la porte de l'hospice, est affecté comme local d'enseignement pour les deux professeurs de clinique, Nicolas Ansiaux II et Jean-Nicolas Comhaire. Vu la cherté du charbon, la Commission décide que, en hiver, les cours se feront dans la chambre de l'élève interne, établi à demeure deux ans plus tôt dans le même immeuble. Au cours de 1819, un petit amphithéâtre est installé et, quatre ans plus tard, un second est réservé à la clinique chirurgicale. Il occupe une nouvelle salle à côté du Ponçay et sera toujours utilisé à la fin du siècle. Pendant quarante ans, les révolutions, les guerres et les crises économiques ont empêché le développement de l'hôpital. Les premières années de la Belgique indépendante seront tout aussi difficiles pour les gestionnaires de l'établissement[7], [8], [9].

5 La Belgique souveraine (1830 – 1895)

En 1851 des mécènes liégeois offrent à la Commission des hospices les fonds nécessaires pour la création d'une salle pour les petits infirmes. La proposition est acceptée et dès 1853 huit lits sont prêts à recevoir des enfants ; trois ans après on double leur nombre. En 1849, des travaux de construction de nouveaux locaux sont repris, et de 1852 à 1861 cinq maisons dans l'impasse du Ponçay et sur le pont Saint-Nicolas sont achetées pour agrandir encore l'hôpital de ce côté. À partir de 1862 le nombre de lits atteint 217 unités. En 1866 le choléra fait sa réapparition. Pour prévenir la contamination des autres malades on érige un lazaret⁹ dans une maison de la rue Puits-en-Sock, appelée Maison Sainte-Julienne, et on y place 82 lits pour les victimes de l'épidémie. Avec les Sœurs de Saint-Charles, les Augustines se dépensent sans compter au service de ces malheureux. Tout au long du XIX^{ème} siècle, la population liégeoise ne cesse de croître suite à l'essor industriel. Outre la population ouvrière d'Outremeuse et des quartiers

⁹ Établissement où l'on isole les sujets suspects de contact avec des malades contagieux et où ils subissent éventuellement la quarantaine (nom commun originaire de l'italien *lazzaretto*, altération de *Nazareto*, du nom de l'église Santa Maria di Nazareth et de *lazarro*, *ladre*, du latin *Lazarus*, nom du pauvre couvert d'ulcères dans la parabole de saint Luc).

avoisinants, l'hôpital accueille également des habitants d'autres quartiers plus éloignés de la cité mais aussi des communes périphériques et parfois de régions plus éloignées comme le Limbourg ou le plateau de Herve. Si, dans l'esprit de la Commission en application de la loi, la vocation de l'établissement est uniquement communale et certainement pas régionale, les faits prouvent peu à peu le contraire. Au fil des ans, les plaintes des médecins reviennent comme un leitmotiv. Les praticiens émettent même l'idée de s'approprier les greniers pour y placer les convalescents. Des agrandissements sont promis mais chaque projet n'est mis en exécution qu'avec lenteur : les besoins s'amplifient, les ressources pas.

Dès les années 1860, l'hôpital n'est déjà plus en rapport avec les besoins accrus de la population, les progrès de l'hygiène publique et les légitimes exigences de l'enseignement. Le Vieux-Bavière ne répond plus aux conditions de l'hospitalisation moderne. À ces inconvénients s'en ajoutent d'autres. Aucune salle ni chambre spéciale n'est réservée aux contagieux qui sont éparpillés dans les différents services. De plus, les diverses spécialités médicales et chirurgicales sont également dispersées dans tout l'hôpital. Dans son rapport, la Commission technique condamne plus de la moitié des constructions du chef de vétusté, d'insuffisance et même d'insalubrité: les deux grandes salles de médecine et leurs tristes dépendances, l'amphithéâtre et la salle d'autopsie, les bains, de même le logement et l'infirmerie des sœurs hospitalières situés dans la Maison Porquin. D'autres salles doivent être réorganisées de fond en comble : la chirurgie hommes et femmes, la salle des enfants et celle des hommes convalescents. De plus, les deux petites salles d'ophtalmologie sont trop étroites et même nuisibles au traitement des affections oculaires.

Dès 1873, l'idée d'agrandir l'hôpital est définitivement abandonnée et, trois ans plus tard, la Commission prend la décision d'ériger un nouvel établissement de 600 lits. Seules quelques remises en état indispensables pourraient être réalisées au Vieux-Bavière. En effet, les 13 000m² du site de Bavière sont occupés pour moitié par les bâtiments ; cet espace n'offre plus les conditions d'isolement auxquelles les hygiénistes attachent dorénavant beaucoup d'importance, et même les miséreux hésitent à y chercher refuge.

Déjà reportés à de nombreuses reprises, même les travaux d'entretien ne se réaliseront qu'avec lenteur pendant les vingt années qui suivent, sans évoquer de nouvelles structures, ce qui amènera le Vieux-Bavière dans un état de décrépitude avancé lors de son abandon. En 1886, Alexandre von Winiwarter fait de Bavière une description épouvantable : salles immenses, peu de séparation des pathologies, contagieux toujours présents dans toutes les salles avec comme conséquence de multiples contaminations de blessés. Ce qu'il demande, c'est seulement de pouvoir travailler dans un hôpital qui ne soit pas une honte pour lui, pour la Ville et pour

l'Université. Finalement, après de nombreuses décisions, controversées puis annulées, le Conseil communal doit se rendre à l'évidence et tenir compte de l'opinion publique qui se rappelle trop de l'hôpital avec les anciens biez, véritable foyer d'infection pendant l'été, et ses murs noircis par le temps et qui prétend « à tort ou à raison que les malheureux qui n'ont que leur santé pour tout capital trouvent à Bavière, non la guérison de leurs blessures ou de leur maladie, mais la mort ». Le ministre de l'Intérieur et de l'Instruction publique Thonissen se rend à Liège pour visiter le Vieux-Bavière et répondre au souhait de l'Université d'avoir un nouvel établissement. Dans la foulée, von Winiwarter écrit à l'échevin Stéuart et lui recommande, si aucun architecte n'est déjà désigné, l'architecte Gustave Serrurier-Bovy qui a étudié personnellement les hôpitaux modernes anglais.

Pourtant, si la reconstruction de l'hôpital est admise, le choix du site est critiqué de plusieurs côtés. Les objections formulées sont au nombre de deux : insalubrité des lieux, superficie trop petite. De son côté, dès février 1887, la Faculté de Médecine se penche sur les besoins indispensables des cliniciens dans un nouvel établissement. C'est une étude sérieuse et complète des nécessités auxquelles devrait satisfaire un hôpital clinique, y compris notamment l'intégration d'un pavillon d'anatomie pathologique. La Faculté se fait aider dans sa tâche par Gustave Serrurier-Bovy et estime qu'une étendue de terrains de 37 000m² est nécessaire. Début avril 1887, Demany, architecte mandaté par les Hospices civils, a dressé le plan du nouvel hôpital aux Prés Saint-Denis, sur une superficie de 22 500m² :

- le bâtiment de l'entrée avec un étage comprend les services administratifs, les polycliniques, la pharmacie, le couvent des augustines et la chapelle ainsi que les services généraux ;
- le long de la rue des Bonnes Villes se trouve le pavillon de pathologie ;
- la chirurgie comprend 2 pavillons, certaines parties avec étage ;
- de même, 2 pavillons sont affectés à la médecine, certains locaux avec étage, un petit bâtiment est consacré à l'ophtalmologie ;
- les bains sont réunis dans le dernier pavillon.

L'architecte Demany est donc entendu par la Faculté pour fournir des explications complémentaires. Il y défend le site des Prés Saint-Denis à l'abri des inondations, dit-il, entouré de larges boulevards, au centre du quartier ouvrier de l'Est, relié à celui du Nord par le pont Maghin et non loin des instituts universitaires. Puis il détaille son avant-projet. Finalement, le 29 avril 1887, la Faculté se rallie au choix du site des Prés Saint-Denis moyennant l'annexion d'un terrain supplémentaire, la surface constructible passant de 22 500 à 26 500m², pour y accueillir 331 malades ; par contre, les professeurs souhaitent que le projet de Demany soit réexaminé pour y

incorporer les notions théoriques des constructions hospitalières qu'ils ont développées. Ce à quoi Demany promet de faire droit. Fin mai, la Ville et les Hospices acquièrent le terrain supplémentaire.

En janvier 1888, Félix Putzeys, professeur d'hygiène, fait appel à l'architecte Gustave Serrurier-Bovy pour dresser les plans de l'hôpital universitaire idéal. Il rejette le site des Prés Saint-Denis qui n'aurait été approuvé par la Faculté de Médecine que sous la contrainte ! Il récuse aussi le projet de Demany qui devrait être condamné non seulement par tout hygiéniste, mais par toute personne ayant le souci des intérêts des hospitalisés et de l'enseignement. Putzeys préconise des terrains ensoleillés, exposés au grand air, loin du centre, sur les hauteurs de Péville, près du fort de la Chartreuse. À la question du transport des malades, des médecins et des étudiants (seuls des charrettes et des fiacres tirés par des chevaux sont utilisés à ce moment), Putzeys préconise alors la construction d'un funiculaire partant de Basse-Wez.

Le Conseil communal s'empare de la question des deux sites proposés. S'ensuit de nouveau une vive polémique qui déferle dans les journaux pendant tout le mois de mars 1888. Finalement, le programme de Félix Putzeys et Gustave Serrurier-Bovy est rapidement écarté.

La démolition de l'hôpital est décidée par le Conseil communal en 1888, en même temps que l'érection d'un nouvel établissement. Après moult palabres, deux ans plus tard, un accord de principe pour le rachat des terrains est signé entre la Ville et les Hospices pour une somme comprise entre 500 et 600 000 francs, à fixer après expertise des biens. Les Hospices insistent pour que leur soit garantie la revente des terrains à la Ville, sans quoi ses finances seraient fortement compromises ainsi que l'élaboration de son budget de 1896. Entretemps, un espace adapté pour la nouvelle construction est recherché et l'avis du Conseil supérieur d'Hygiène a été sollicité sur l'état sanitaire des terrains des Prés Saint-Denis. Le Conseil rend son rapport en juin 1888. Il déclare le site absolument inoffensif pour la santé publique avec la construction prévue de deux égouts qui envelopperont l'hôpital d'un drainage assuré. Du reste, le voisinage du fleuve est considéré comme un élément favorable. Toutes les attaques sur la nature du sol sont également repoussées : les remblais composés de cailloux de rivière, briquillons, schiste houiller et autres favorisent l'infiltration des eaux fluviales et empêchent l'ascension capillaire de la nappe phréatique ; sous ces remblais se trouvent des terrains naturels qui n'ont jamais été remués. On note aussi l'absence totale de biez ou anciens cours d'eau comblés. Par ailleurs, le terrain primitif de 26 500m² doit être agrandi pour former une propriété de 38 200m² comprise entre le boulevard de la Constitution, le quai de la Dérivation et la rue des Bonnes Villes. À la pointe est de cet emplacement devrait se bâtir l'hôpital pour contagieux. Il reste à acquérir chaque parcelle. La Ville a d'ailleurs déjà entamé des négociations avec certains propriétaires. Le

total de la dépense est estimé, en juillet 1888, à 2 000 000 francs : la part de la Ville et des Hospices se chiffre à la moitié de cette somme ; la Province vote un subside qui ne pourra en aucun cas dépasser 200 000 francs et l'État devrait prendre en charge le reliquat comme participation aux frais des installations universitaires. Il demeurera l'achat éventuel de cinq maisons au boulevard de la Constitution, que certains conseillers provinciaux, dont Henri Romiée, auraient souhaité inclure comme réserve à l'octroi du subside provincial, restriction qui n'a pas été acceptée. Quant à l'État, les dispositions légales en vigueur ne l'obligent pas à intervenir dans les dépenses qu'entraîne la construction d'hôpitaux, même ceux servant à l'enseignement universitaire. Par contre, le Gouvernement souhaite que les travaux du nouvel hôpital ne soient pas retardés plus longtemps faute de ressources suffisantes. Après avoir examiné les plans de Louis Demany, il estime qu'ils contiennent des parties indispensables, que d'autres moins essentielles pourraient être simplifiées et diminuer ainsi le budget initial. Il s'engage donc, après ratification des Chambres, jusqu'à concurrence de 500 000 francs maximum quel que soit le montant final, alors que pour les besoins universitaires, le nombre de lits est porté de 244 à 315 et que la construction des instituts est estimée à 741 000 francs. La construction du nouvel établissement nécessitera à terme une dépense totale de plus de 2 800 000 francs, y compris 800 000 francs pour l'acquisition des terrains. Ce sont les Hospices civils qui contribueront finalement le plus à la construction du nouvel hôpital universitaire[7], [8].

Tableau 1 : Description du projet de la construction d'un nouvel hôpital aux Prés Saint-Denis[8].

Surfaces	
Surface bâtie	8 456m ²
Surface non bâtie	29 744m ²
Nombre de lits	315
Surface par lit	120m ²
Budget	
Devis de construction	1 380 000 francs
Prix du terrain	603 000 francs
Subsides	
Province	200 000 francs
État	500 000 francs
Ville	500 000 francs
Hospices	1 800 000 francs

Les bâtiments de l'hôpital proprement dit sont démolis fin octobre 1898[8].

6 Les débuts du nouvel hôpital

Le 14 juillet 1895, le roi Léopold II parcourt le nouvel hôpital de Bavière. La visite royale avait été précédée, quelques jours auparavant, par celle du Conseil communal. Quant au public, il peut découvrir l'établissement les 21 et 22 juillet.

Le transfert des patients se déroule, sans problème, du 1 au 9 septembre 1895 ; la population hospitalière avait été réduite à une centaine de malades. Le déménagement du matériel doit se réaliser le plus rapidement possible avant le mauvais temps. Néanmoins, au printemps 1896, les Hospices n'ont pas terminé de transférer tout l'équipement ; de plus, le service de gynécologie se trouve toujours au Vieux-Bavière et un concierge est maintenu sur place pour surveiller tout le site.

À l'ouverture du nouvel établissement, toutes les personnes qui y travaillent doivent pouvoir être contrôlées. Les membres de l'Université seront munis d'une carte personnelle qui portera le visa du président des Hospices. L'Université devra aussi avertir le directeur de l'hôpital des mutations[8].



Figure 6 : Façade de l'Hôpital de Bavière[10].

7 La Convention entre la Commission d'Assistance Publique et l'Université

En application de la loi de 1891 qui met l'hôpital de Bavière à la disposition de la Faculté de Médecine, et à partir de ce moment, des conventions sont signées entre les deux institutions. La Commission des Hospices, puis la Commission d'Assistance Publique (CAP), règlent l'hôtellerie, les soins infirmiers hospitaliers, la logistique et la pharmacie. Quant à l'Université, elle gère les honoraires ainsi que le personnel et le fonctionnement des polycliniques et des services médico-techniques (laboratoires, quartiers opératoires,...). En 1927, une nouvelle convention est conclue entre la CAP et le ministre de l'Enseignement pour réglementer l'organisation et le

fonctionnement des polycliniques universitaires: occupation des locaux, chauffage, éclairage,...[8]

8 La première guerre mondiale

Le 4 août 1914, la Belgique est envahie par les troupes allemandes. Dès le lendemain, la bataille des forts de Liège débute. Elle durera jusqu'au 16 août par la reddition du dernier, celui de Hollogne. Le 6 août, les Allemands entrent dans la ville, sans défense propre, et en prennent le contrôle le lendemain. Pendant les bombardements, Mr Van t'Hof, directeur de l'hôpital de Bavière, emprunte une voiture abandonnée dans la cour de l'établissement pour se rendre auprès des parlementaires allemands, leur demandant de faire cesser les tirs d'obus en direction de l'hôpital. En vain ! Le pavillon de dermatologie est détruit ainsi que le grand laboratoire de pathologie. Pendant les premiers jours du conflit, 5 soldats sont admis à Bavière mais en sortent rapidement. En tout, 313 soldats alliés et 1049 allemands y sont soignés en 1914. À partir des bombardements du 6 août au matin, ce sont des civils qui y sont amenés, touchés par des éclats d'obus, puis les jours suivants parfois par des balles allemandes. Généralement, ils habitent la rive droite de la Meuse. Dans l'urgence, la Commission des Hospices civils prend quelques mesures en faveur des membres de son personnel qui sont admis avec leur famille à l'établissement où ils travaillent pour y être logés et nourris. Malheureusement, cette disposition est reportée à la fin du mois d'août vu les grandes difficultés de ravitaillement. Dès le 14 août 1914, l'hôpital de Bavière est occupé, en partie, par le Service sanitaire de l'armée allemande. Ce dernier se compose d'un *Stabsarzt*, médecin en chef qui a, sous ses ordres, quatre ou cinq médecins et tout un personnel infirmier. Il a au-dessus de lui un inspecteur. Dès ce jour commencent pour le personnel hospitalier, principalement les médecins, les tracasseries et les vexations qui dureront jusqu'à la fin du conflit. Réquisitionnés dès le 24 août, les hôpitaux de Bavière et des Anglais sont placés sous la direction exclusive de l'Autorité allemande par un ukase du 2 septembre. Ils doivent être évacués, mais des civils continuent à être reçus à Bavière (ils seront encore 82 au 1^{er} octobre, principalement atteints d'affections contagieuses et placés au lazaret) ; sont également admis les patients qui nécessitent des opérations d'urgence. Pour cette raison, la Commission acceptera de payer le ravitaillement de l'hôpital, et même quelques semaines plus tard celui du service de santé allemand.

Les Hospices civils vont prendre diverses mesures pour conserver des ressources pour les indigents hospitalisés et pour le personnel :

- en 1916, de nombreuses communes ne paient plus pour leurs indigents hospitalisés depuis le début de la guerre, ce qui a provoqué un inquiétant arriéré. Il est alors décidé de ne plus admettre dans les établissements les habitants de ces communes ;
- les salaires et traitements du personnel sous les drapeaux, au front ou prisonnier, continuent à être intégralement versés aux épouses ou aux parents ;
- en 1917 et 1918, une indemnité de vie chère, équivalant à un mois de salaire, est allouée à tous les agents internes et externes. La Commission a également versé une allocation au petit personnel universitaire attaché aux établissements de Bavière, annexe de Bavière, Maternité, Insensés et Sainte-Agathe pour une somme totale de 36 300 francs.

Pour contrer la pénurie alimentaire, le Comité de Secours et d'Alimentation intervient dans l'approvisionnement de l'hôpital, mais uniquement pour les hospitalisés civils. Quand ce ravitaillement se fait de plus en plus difficile, la Commission négocie deux emprunts auprès du Crédit communal, l'un de 500 000 francs, l'autre de 750 000 francs pour l'achat de 250 têtes de bétail qui seront débitées par un boucher de Liège. En 1917 et 1918, les familles nécessiteuses non indigentes liégeoises ont été reçues gratuitement aux consultations médicales de l'hôpital de Bavière et ont pu bénéficier de la fourniture de lunettes, de bandages herniaires, d'appareils orthopédiques,... En 1919, la dépense en résultant est à charge du Comité de Secours de la Ville de Liège.

En 1919, le conseil communal émet un avis favorable sur l'achat d'une quantité de deux cents milligrammes de radium, cela suite à la création d'un service de radiumthérapie, un pavillon provisoire pour le service d'urologie. Au fil des années, la renommée de l'Hôpital de Bavière prend de plus en plus d'importance non pas à Liège, ni dans la province, mais aussi en Belgique. L'extension du pavillon de radiumthérapie en fait, dès 1924, le premier grand centre de lutte contre le cancer[7], [8].

9 La crise économique

Dès la fin de la Grande Guerre, il faut d'abord panser ses plaies et envisager de reprendre le programme des constructions abandonné quatre ans plus tôt. Malheureusement, les finances des Hospices puis de la CAP sont fragiles. À partir de 1926, tous ses projets sont en suspens, seuls les travaux indispensables sont exécutés. Les emplois sont comprimés et toutes les directions doivent veiller à limiter la consommation de charbon, de gaz, d'électricité et d'eau ; quant à l'alimentation des hospitalisés, si le pain et la viande sont maintenus, le café et la bière sont réduits de moitié. De leur côté, les médecins sont priés de supprimer les prescriptions de formulations coûteuses, à remplacer par des préparations effectuées avec des produits

courants. Il faut aussi réduire, dans la mesure du possible, les quantités de médicaments et de pansements prescrits aux malades[8].

10 Évolutions légales

10.1 Création d'une Université d'Etat

Le 5 juillet 1920, une loi octroie la personnalité civile aux deux Universités d'État, Gand et Liège. Dès 1911, cette innovation avait déjà été accordée aux Universités de Bruxelles et de Louvain. « *Elle implique, indique le Liber Memorialis de l'Université de Liège, le droit de posséder un patrimoine et d'en disposer, de recevoir des donations ou des legs, d'exercer, dans les limites légales, une action personnelle profonde.* » Cette faculté se traduit par la gestion d'un important patrimoine, dû notamment à la générosité américaine et par la disposition annuelle d'un revenu de plus d'un million de francs. Plus de la moitié de cette somme sera consacrée aux laboratoires dont les ressources au lendemain de la guerre et pendant les années d'inflation seront très réduites. Deux institutions vont également aider l'Université à maintenir son niveau scientifique et l'engager dans la voie du progrès continu : la Fondation universitaire créée le 6 juillet 1920 et le Fonds national de la Recherche scientifique, en 1927-28[8].

10.2 Création des Commissions d'Assistance Publique

Le 10 mars 1925, le Parlement a voté la loi organisant les Commissions d'Assistance Publique. Cette nouvelle administration est issue de la réunion des Hospices civils et du Bureau de Bienfaisance, créés en l'an V de la première République française¹⁰. Elle constitue un établissement public autonome doté de la personnification civile, fonctionnant sous la surveillance de l'Administration communale, elle-même soumise à l'Administration provinciale. Elle a pour mission de secourir les indigents, de leur assurer un service hospitalier, dans les conditions fixées par la loi, et de prendre à leur intention des mesures de prévoyance afin d'empêcher la misère de naître ou de se développer. Jusqu'aux années 1940, le statut communal de l'hôpital de Bavière, la tutelle de l'État et son implication financière limitée, notamment dans le financement des services universitaires, font que le gestionnaire a toujours été à la recherche d'argent, ce qui a freiné le développement de l'établissement. Les services de l'Assistance publique de Liège sont placés, depuis 1914, sous la direction du secrétaire général Jules Renson, docteur en Droit, à qui succède en 1952 Louis Bosman, également docteur en Droit. Décédé en 1971, il est remplacé par Léon Stine. Même si, certaines années, l'État instaure des restrictions,

¹⁰ An V de la première République correspond à 1796 – 1797.

cette période de l'Entre-Deux-Guerres voit, outre les indigents, de nouvelles catégories de patients être hospitalisées à Bavière. Il s'agit de malades payants en chambre seule au prix plein ou en salle commune au taux conventionnel fixé par la CAP ; de ceux considérés comme pouvant supporter une partie des frais d'entretien, des assurés sociaux ou mutuellistes et ceux à charge d'un chef d'entreprise, notamment en cas d'accident du travail. Avec l'apparition de malades payants, même à revenus modestes, l'hôpital perd la réputation peu flatteuse de refuge des miséreux. Il devient un lieu où des soins éclairés peuvent être fournis à bon marché à d'autres classes sociales que les indigents[8].

11 La seconde guerre mondiale

En 1939, suite à l'aggravation de la situation internationale, des mesures préventives sont prises pour assurer la sécurité des hospitalisés : achat de masques anti-gaz, aménagement de certains sous-sols en abris, dépôts de sacs de sable. Des achats importants de denrées alimentaires et de matières premières diverses sont effectués pour assurer le ravitaillement des hôpitaux. La Belgique doit à nouveau faire face à l'envahisseur. Dès le premier mois, la CAP se voit obligée d'informer régulièrement l'autorité occupante de son quotidien et de ses projets. D'autre part, à partir de septembre 1940, il lui est interdit de construire de nouveaux bâtiments ; elle doit seulement veiller à leur entretien. C'est ainsi qu'est interrompue la construction du nouveau pavillon de radiologie-radiothérapie. Pourtant, le gros problème immédiat est l'approvisionnement des établissements. Dès septembre 1940, la brasserie des Services généraux ne produit plus de bière par manque de matières premières. L'alimentation est insuffisante, notamment à cause de la rareté des pommes de terre : on constate une réduction de 20% de la nourriture et de 30% du chauffage, ce qui a inmanquablement des répercussions parfois tragiques sur la santé des hospitalisés. Pour essayer d'y remédier, la CAP conclut une série de contrats avec les fermiers installés sur des terres lui appartenant pour fournir différents légumes (choux, haricots, pois, carottes,...). Par contre, sur ordre de l'occupant, dans ses potagers, l'Assistance publique ne peut cultiver que certains légumes : salades, endives, scaroles, épinards.

Au point de vue administratif, un arrêté du 25 octobre 1942 incorpore au territoire de la Ville de Liège les communes d'Angleur, Ans, Beyne-Heusay, Boncelles, Bressoux, Chênée, Cheratte, Embourg, Flémalle-Grande, Flémalle-Haute, Fléron, Glain, Grâce-Berleur, Grivegnée, Herstal, Hollogne-aux-Pierres, Jemeppe-sur-Meuse, Jupille, Montegnée, Ougrée, Rocourt, Romsée, Seraing, Saint-Nicolas, Tilleur, Vaux-sous-Chèvremont, Vivegnis, Vottem et Wandre. Les Commissions d'Assistance publique de ces communes ont été dissoutes et tous leurs droits,

charges, obligations et avoirs sont transférés à la CAP de Liège sans avoir fait l'objet d'un acte quelconque. Les membres du personnel de ces anciennes Commissions sont intégralement rattachés à celle de Liège. La nouvelle Commission est installée le 1^{er} janvier 1943. Le Dr Albin Lamalle, administrateur depuis 1937, refuse catégoriquement d'en faire partie. Il reprendra son mandat à la libération.

Un rapport mensuel doit être remis au bourgmestre qui en donne communication à l'autorité occupante. Il concerne les secours distribués (vivres, vêtements, repas publics) et le nombre de personnes secourues, les difficultés du ravitaillement, le développement des hôpitaux et l'état des maladies contagieuses ainsi que la situation financière de la CAP. Pendant ces années d'occupation, l'hôpital de Bavière devient un des foyers les plus actifs de l'action menée contre les envahisseurs, ce qui suscite une surveillance occulte et des visites incessantes de la Gestapo[8].

12 L'après-guerre

Liège est libérée à partir du 7 septembre 1944. À la mi-décembre, lors de l'offensive des Ardennes, par précaution, une partie de l'hôpital est évacuée. La ville subit, dès le 26 septembre 1944, les raids de V2, 17 au total, et à partir du 4 octobre jusqu'en février 1945, le pilonnage des missiles V1, 1 593 en trois vagues causant la mort de 1 649 personnes. Marqué par le destin, le pavillon de dermatologie est de nouveau dévasté et quelques autres bâtiments sont endommagés. Graduellement, le rationnement est supprimé. Pour le pain, il faut néanmoins attendre 1948. Dès leur retour des camps, des prisonniers de guerre, dans un état déplorable, sont accueillis et soignés au pavillon des infectieux.

Le 28 décembre 1944, un arrêté-loi instaure la Sécurité Sociale des travailleurs, complété notamment par l'arrêté du Régent du 21 mars 1945 qui concrétise un régime obligatoire d'assurance sociale en cas de maladie ou d'invalidité. L'hôpital public n'est plus charitable, mais prend le caractère d'une œuvre sociale. Dès 1946, à Bavière, *« 80% des hospitalisés sont des assurés sociaux, 12% des malades payants non assurés, de sorte que la proportion des indigents tombe à 8%, ce qui démontre que l'hôpital s'est bien adapté au nouveau régime de la Sécurité Sociale »*, estime le secrétaire général, Jules Renson. Pourtant, deux ans plus tard, la CAP constate que le remboursement des frais occasionnés par l'hospitalisation des mutuellistes est inférieur à ses dépenses, le déficit s'élevant à 6 000 000 francs par an depuis 1946. En cause notamment le statut universitaire de Bavière, hôpital qui est subsidié au même titre qu'un hôpital non universitaire alors que les charges y sont nettement supérieures. En outre, les revenus générés par les polycliniques, qui sont généralement bénéficiaires, sont souvent d'un apport très

important dans le financement d'un hôpital. Or, à Bavière, les revenus des polycliniques sont uniquement universitaires. En 1948, une commission spéciale des Hôpitaux, réunissant des membres de l'Assistance publique, du corps médical et des délégués des Mutuelles, est instituée. Elle va se pencher sur la répartition des honoraires médico-chirurgicaux découlant de l'application de la nouvelle législation pour combler le déficit de l'hôpital. Début 1952 le budget de la Santé publique et de la Famille octroie un subside de 300 millions de francs aux quatre universités du pays pour couvrir exclusivement les charges supplémentaires résultant, dans la gestion des hôpitaux universitaires, des nécessités de l'enseignement et de la recherche scientifique. Il est également prévu la création d'une commission consultative mixte de gestion chargée de coordonner et d'orienter les différents problèmes de l'administration des hôpitaux universitaires. Cette commission verra le jour en mai 1955[8].

13 Restructurations

13.1 Assurance Maladie-Invalidité (1963)

Pour surmonter les difficultés rencontrées, principalement en matière financière, une refonte du régime de l'assurance maladie-invalidité est réalisée par la loi du 9 août 1963, dite Loi Leburton. D'une part, elle met en place l'Institut national d'Assurance Maladie Invalidité (INAMI). D'autre part, elle vise à réduire l'écart entre les remboursements tarifés de l'assurance et les honoraires réclamés par les praticiens en établissant des conventions négociées entre les mutualités d'une part et les praticiens de l'autre, en fonction de leur spécialité (généralistes, dentistes, bandagistes, kinésithérapeutes,...). Malgré de nombreuses réticences initiales de la part des professionnels de santé, cette loi établit définitivement le système de convention : convention avec les médecins et les autres prestataires de soins en ce qui concerne les honoraires, convention avec les hôpitaux agréés concernant les soins et le séjour à l'hôpital. La nouvelle législation, prévoyant une intervention beaucoup plus importante de la part des organismes assureurs en cas d'hospitalisation, a encore accentué la représentation des catégories sociales présentes à l'hôpital[8].

13.2 Loi de 1963 sur les Hôpitaux

Cette loi de décembre 1963 fixe une série de règles :

- la procédure d'agrément des hôpitaux et les normes auxquelles ils sont subordonnés (équipement technique, personnel soignant par service) ;
- la mise en place d'un fonds de constructions qui permet, selon des règles précises, de subsidier de nouveaux lits et de mettre aux normes les constructions anciennes ;

- le prix normal de la journée d'entretien variant selon le type de lit (médecine, chirurgie, pédiatrie,...) qui est supérieur pour les hôpitaux universitaires, justifié par leur mission spécifique (il est remboursé à 75% par l'assurance maladie et à 25% par l'État) ;
- une gestion autonome et une comptabilité normalisée[8].

13.3 Loi de 1976 créant le centre public d'aide sociale (CPAS)

Le 8 juillet 1976 est votée la loi sur les CPAS abrogeant les notions de charité publique et d'indigence qui sont remplacées par le droit de tout citoyen de mener une existence conforme à la dignité humaine, et qui fait place à la solidarité entre individus.

La nouvelle Commission se met en place le 1^{er} juillet 1977. Elle doit faire face à de nouveaux problèmes d'envergure :

- la fusion des communes, par la loi du 30 décembre 1975, crée une nouvelle entité liégeoise regroupant autour de Liège : Angleur, Bressoux, Chênée, Glain, Grivegnée, Jupille, Rocourt, Sclessin et Wandre. Le CPAS doit donc étendre son activité sur un territoire considérable ;
- de 140 400 habitants, la ville de Liège passe dorénavant à 242 650[8].

14 La scission

À la fin des années cinquante, l'hôpital de Bavière, berceau de la médecine universitaire liégeoise, est à l'étroit dans ses murs et dans son quartier. Il est, de plus, inadapté. Inadapté, parce qu'entre les années trente et soixante, la médecine a connu d'immenses progrès liés notamment à l'utilisation de nouveaux agents antiinfectieux, à l'essor de l'anesthésie-réanimation qui ouvre la voie à une chirurgie de plus en plus audacieuse, au développement de la radiologie et de la radiothérapie qui exigent des équipements et des locaux qui soient garants de la sécurité de ceux qui les utilisent. Inadapté, aussi, parce que l'ouverture des études au plus grand nombre voit se multiplier le nombre des étudiants, notamment en médecine. Inadapté, encore, parce que cette médecine de haute technicité se démocratise : l'amélioration des conditions de vie et l'instauration d'une assurance maladie et invalidité dans l'après-guerre permettent à une large population de bénéficier de soins jusque là trop coûteux. Inadapté, enfin, parce que tous ces progrès techniques et ces avancées du savoir autorisent la prise en charge de patients atteints de pathologies de plus en plus lourdes et d'accidentés polytraumatisés.

Les deux partenaires, l'Université de Liège et le CPAS, sont conscients que Bavière n'est plus assez fonctionnel pour qu'y soit exercée une médecine digne du XX^{ème} siècle.

Par ailleurs, le vieil hôpital ne dispose pas de son propre laboratoire de microbiologie et doit confier ses analyses à une structure dépendant de la Province de Liège. Les nouvelles technologies médicales exigent l'installation de blindages et de groupes électrogènes de secours qu'on ne sait où caser. Il y a trois services d'urgence : en chirurgie, en médecine et en pédiatrie. Les patients y sont amenés par les ambulanciers en fonction du peu de données dont ils disposent. Parfois, il y a des erreurs de tri. Finalement, toutes les urgences seront rassemblées en chirurgie. Les patients hospitalisés doivent être déplacés, sur des brancards couverts, d'un bâtiment à un autre en fonction des examens ou des traitements nécessaires. À cela s'ajoutent toutes les difficultés quotidiennes, liées aux équipements vétustes, en matière de chauffage, de fluides, d'électricité, de téléphonie... Néanmoins il faut tout de même signaler que c'est dans ce cadre peu propice qu'ont eu lieu la première greffe de rein (1965) et la première greffe de cœur (1983) en terre liégeoise.

La faculté de Médecine, quant à elle, est logée dans des bâtiments épars autour de l'hôpital, dans des immeubles à étages mais aussi dans des maisons unifamiliales. S'il est effectivement envisagé, le scénario d'une reconstruction complète d'un nouvel établissement sur le même site s'avère pratiquement irréalisable : l'espace disponible est trop restreint et les expropriations nécessaires seraient trop onéreuses. En 1960, il manque 3 000 lits en région liégeoise pour faire face aux demandes d'hospitalisation. Les autorités des deux institutions partenaires envisagent, chacune de son côté, la construction d'un nouvel hôpital. Pour l'Université de Liège, la résolution est de s'aligner sur les autres institutions universitaires du pays, toutes dotées d'un hôpital spécifique à vocation de soins mais aussi d'enseignement et de recherche médicale. La décision d'implanter le nouvel hôpital académique au Sart Tilman est ratifiée par le conseil d'administration de l'Université en juin 1960. En 1963, dans la foulée de la création de l'INAMI, l'État belge institue un fonds des constructions hospitalières qui doit permettre à la Belgique de se doter d'un parc d'établissements moderne et suffisant. C'est, pour la Commission d'assistance publique, l'occasion d'obtenir les crédits nécessaires à la construction de son nouvel hôpital sur la colline de la Citadelle. Le chantier du CHU élargera, quant à lui, non pas au fonds des constructions hospitalières, mais à celui des constructions universitaires de l'État.

L'université opte pour le site du Sart Tilman, où elle crée à la même période un vaste campus, pour y installer un Centre hospitalier universitaire ; quant au CPAS, il établit un Centre hospitalier régional sur le site de la Citadelle.

Le 22 juillet 1982, vu la pléthore de lits aigus dans le pays, le Gouvernement impose des mesures de restrictions à l'installation de nouveaux lits. C'est « le Moratoire Dehaene » : pour pouvoir ouvrir de nouveaux lits, il est indispensable de fermer des anciens.

Avec ces nouvelles limitations il est un temps envisagé de recréer la relation entre les deux institutions mais ce projet a été rapidement abandonné[8], [11], [12].

14.1 Le Centre hospitalier régional de Liège (Citadelle)

Le 7 mai 1963, il est décidé que, dans la ville de Liège, seul le plateau de la Citadelle convient pour bâtir le futur hôpital. En effet, la plupart des emplacements examinés se sont révélés mal situés ou de dimensions insuffisantes. Des contacts sont établis avec le Ministère de la Défense nationale et, par délibération du 2 juin 1966, l'Assistance publique de Liège sollicite l'autorisation d'acquérir de gré à gré, pour cause d'utilité publique, les terrains militaires sis sur le plateau de la Citadelle à Liège, appartenant à l'Etat belge, ce qui est autorisé par un arrêté royal du 20 janvier 1967.

Cet emplacement a été choisi pour deux raisons principales :

- l'implantation requise est considérable et il n'y a guère d'autre endroit valable ;
- le complexe du Sart-Tilman est situé sur la rive droite et en amont de la Ville, il est donc souhaitable que l'autre établissement de haute technicité soit érigé en aval et sur la rive gauche.

Par ailleurs, à cet endroit, le terrain est plat, bien ensoleillé, l'atmosphère calme et salubre. De par sa situation plus aérée, en été, les fortes températures et les « temps lourds » y sont moins pénibles pour les malades. De plus la pollution urbaine est moindre à la Citadelle que dans le quartier de l'hôpital de Bavière. Sa situation proche du centre de la Ville, dans un cadre de verdure, rend les communications plus faciles avec la perspective qu'elles le deviennent davantage pour l'avenir. Ainsi, les visiteurs comme le personnel peuvent disposer de grandes facilités de parking, sans pour autant gêner les extensions futures[11].

La construction de l'hôpital débute en 1974 et s'achève dans les années 1980. C'est l'œuvre d'Henri Montois, architecte fonctionnaliste qui utilise un style hors des modes, des lignes simples et épurées et auteur de constructions d'ampleur (The Hotel à Bruxelles, la Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain, les Cliniques Universitaires Saint-Luc à Woluwe-Saint-Lambert et les Facultés de Médecine et de Sciences de l'Université Libre de Bruxelles). Le nouvel établissement est officiellement inauguré le 24 septembre 1982.

En décembre 1981 les 96 premiers lits sont transférés par le CPAS à l'hôpital de la Citadelle dont la capacité sera de 739 lits fin 1985 et de 909 au 31 mars 1987.

Dès le 31 décembre 1985, le CPAS met fin à son activité sur le site de Bavière.

Le 2 mars 1989 est créée l'intercommunale « Centre Hospitalier Régional de la Citadelle » ; elle achète au CPAS de Liège, jusqu'alors propriétaire, le terrain, les bâtiments, les infrastructures, le mobilier et le matériel médical de l'hôpital.

Le 1^{er} janvier 1998, l'établissement fusionne avec l'ASBL Sainte-Rosalie et Château Rouge, ce qui augmente la capacité d'une centaine de lits[11], [12], [13].

14.2 Le Centre hospitalier universitaire de Liège (Sart-Tilman)

L'Université de Liège, son recteur Marcel Dubuisson en tête, rêve de « *doter Liège d'une des plus belles universités d'Europe* ». Se lançant de plein pied dans cette « *prodigieuse aventure* », elle décide de déménager ses facultés sur les hauteurs de Liège, en pleine nature. Ce transfert va profondément marquer le site et son évolution durant la deuxième moitié du XX^{ème} siècle : la colline rurale devient campus. Soucieuse de préserver les qualités naturelles du lieu, l'Université impose d'emblée plusieurs objectifs : favoriser les axes dynamiques vers le centre de Liège, ouvrir le domaine au public en installant des chemins de randonnées et des œuvres d'art, mais aussi et surtout intégrer les nouveaux bâtiments de manière harmonieuse en protégeant les parties boisées. Dans cette perspective, Dubuisson désigne en 1961 l'architecte Claude Strebelle pour coordonner l'aménagement du Sart-Tilman et donner à l'ensemble cohérence et qualité plastique.

Charles Vandenhove fonde à Liège en 1957 un bureau d'architecte avec son épouse et collaboratrice Jeanne Belvaux. Fasciné par les possibilités de la préfabrication, il profite des moyens techniques actuels de l'époque pour diversifier la gamme des éléments de construction : il utilise des éléments préfabriqués en béton, qui laissent l'imagination libre pour créer. Au début des années 1960 il débute sa collaboration avec l'Université de Liège et, dès 1962 le projet et sa mise en œuvre lui sont confiés alors qu'il a déjà signé en Outremeuse deux bâtiments pour l'Université : l'Institut médico-légal de la rue Dos-Fanchon, auquel sera adossé ultérieurement le centre de transfusion sanguine, et la résidence Brull, affectée au logement étudiant. Au Sart-Tilman, le projet prévoit la création d'un bâtiment modulaire couvrant 158 000m² et comportant 1 100 lits. Il démarre en 1962 le projet de construction du nouveau centre universitaire. Il présente une structure portante qu'il souhaite « *d'une telle beauté qu'il faut laisser un niveau d'inachevé, à l'état brut et le conserver comme un espace de méditation. Les colonnes et les chapiteaux conçus avec précision mais tout est repris, transfiguré, dans une forme parfaite qui se suffit à elle-même.* ». Dès l'origine il s'agit donc de construire un morceau de ville plutôt qu'un banal bâtiment : l'hôpital est fait de parties autonomes, nettement reconnaissables, qui collaborent à

la création d'un paysage architectural diversifié, labyrinthique. Il n'existe pas de façade mais une cour intérieure, avec une grande verrière.



Figure 7 : Vue extérieure de la verrière du bâtiment principal du CHU de Liège[14].

Autour de cette structure qui comprend le hall d'accueil, les services centraux (dont les blocs opératoires), se dressent dans des tours construites exactement de la même manière, selon un plan ouvert, qui fait d'elles des constructions polyvalentes. Dans chaque unité de soins, les chambres sont situées vers l'extérieur, avec une vue sur le large paysage. Une des signatures du bâtiment réside dans la pose de lambris aux motifs reproduits, faits d'acier émaillé, par Olivier Debré, Léon Wuidar, Daniel Buren, Sol LeWitt, Claude Viallat, Jo Delahaut, Marthe Wéry, Niele Toroni, Jean-Charles Blais, André Romus et Jacques Charlier (Figure 8)[15].

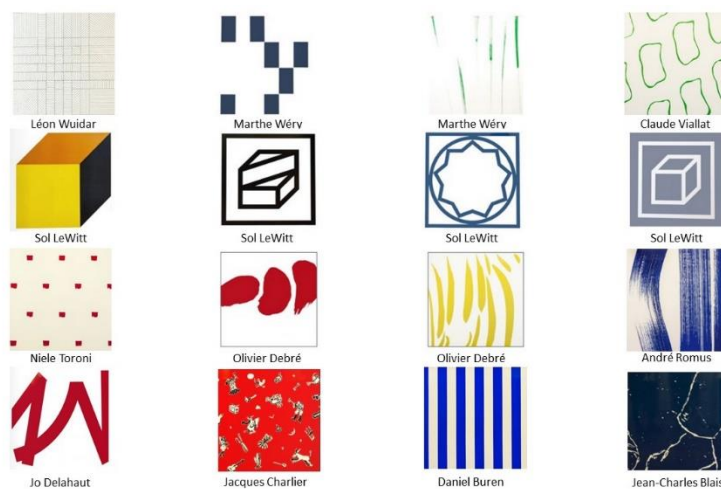


Figure 8 : Lambris du CHU de Liège[14].

L'hôpital universitaire conçu par Charles Vandenhove se compose de cinq tours indépendantes, articulées en étoile autour d'une structure centrale en forme de pyramide tronquée.



Figure 9 : Vue aérienne du CHU de Liège[16].

Reliées entre elles sur quatre niveaux en souterrain, les tours comprennent huit à douze niveaux tandis que le bloc central s'organise autour d'un puits de lumière protégé par la Grande verrière, classée en 1994. Un bâtiment en quart de cercle qui abrite auditorios et services administratifs complète l'ensemble. Conçues selon un même plan, les tours sont des structures modulables, pouvant abriter aussi bien des laboratoires, des chambres de patients ou des bureaux administratifs. Cette souplesse dans la division de l'espace est rendue possible grâce au recours à la préfabrication de modules en béton et à l'usage d'une trame modulaire carrée de 7,20m de côté. Dans les unités d'hospitalisation, le plan carré permet de réduire les déplacements internes en rassemblant au centre les bureaux et en reportant en périphérie, à la lumière et face au paysage, les chambres des patients ainsi que les lieux de détente. Le plan-masse résulte d'un compromis entre l'hôpital monobloc bien adapté aux impératifs d'une gestion pratique et l'hôpital pavillonnaire séparant les classes de malades suivant le type de pathologie. Une des idées maîtresses est de garantir une séparation optimale des circulations respectives des malades hospitalisés, des patients externes fréquentant les polycliniques et des visiteurs, et par ailleurs des matières sales et propres. De plus, l'architecte s'attache particulièrement à l'harmonie du lieu. Il entend humaniser l'hôpital ainsi qu'en témoigne la structure générale mais également sa volonté d'y intégrer des interventions artistiques. Il manifeste également un souci constant de la qualité des solutions mises en œuvre dans l'architecture que ce soit dans le choix des matériaux (pavés en marbre...), dans le traitement formel des éléments préfabriqués, l'intelligence du système de circulation interne ou dans la minutie des finitions (conception de l'ensemble du mobilier : portes, luminaires, armoires...)[14].

Les premiers coups de pelle sont donnés sept années plus tard, en 1969, nécessitant au préalable l'enlèvement de 7 500m³ de roches et de terre. Simultanément, le campus du Sart Tilman accueille ses premiers étudiants. En 1967, les infrastructures routières et logistiques sont

achevées et une première partie du campus est inaugurée officiellement. La construction du CHU évolue lentement, au rythme des subventions annuelles que l'Université de Liège reçoit du Fonds des constructions universitaires et scolaires de l'État. Il faut attendre 1980 pour voir achevés le gros-œuvre fermé de deux des tours et celui du bloc central. En 1981, l'Université accorde à la faculté de Médecine une autonomie plus large afin qu'elle puisse utiliser plus librement les crédits réservés au chantier et à la préparation du transfert[12]. Le bâtiment du Sart-Tilman est inauguré le 13 décembre 1985. Le 1^{er} avril 1987, le CHU de Liège devient autonome vis-à-vis de l'Université de Liège mais il garde cependant des liens étroits avec celle-ci. Durant deux ans, de 1985 à 1987, tous les services déménagent et le site de Bavière est voué à la démolition. Il ne subsiste aujourd'hui que la chapelle Saint-Augustin, classée au Patrimoine immobilier de la Région wallonne, et l'entrée de 1895.

15 D'un site à un Réseau

Depuis le début des années 1990, le CHU de Liège mène une politique d'élargissement qui lui fait acquérir l'hôpital d'Esneux, qui devient le CHU Ourthe-Ambève en 1992 et la clinique Notre-Dame des Bruyères de Chênée qui devient le CHU Notre-Dame des Bruyères en 2002.

En octobre 2009, le Conseil d'Administration du CHU approuve la création du Centre Intégré d'Oncologie (CIO), regroupant en un lieu unique des plateaux cliniques de consultations et d'hospitalisation de jour, les plateaux techniques de la radiothérapie et de la médecine nucléaire ainsi que la recherche clinique et translationnelle en cancérologie. L'objectif est de créer une structure transversale au service du patient cancéreux ambulatoire, favorisant la collaboration de toutes les compétences disponibles.



Figure 10 : Plans du Centre Intégré d'Oncologie (CIO)[17], [18].

En 2019 le CHU de Liège et le Centre neurologique et de réadaptation fonctionnelle de Fraiture (CNRF), à Tinlot, ont décidé de fusionner[19].

Suite à la réforme du financement des hôpitaux élaborée par la Ministre de la Santé Maggie De Block en 2015[20], un nouveau paysage hospitalier wallon voit le jour. La Wallonie compte désormais 8 réseaux hospitaliers parmi lequel « Elipse », formé fin 2019 du CHU de Liège, du

Centre hospitalier du Bois de l'Abbaye (Seraing), du CHR de la Citadelle (Liège), du CHR de Huy, la Clinique André Renard (Herstal), le CHR de Verviers, le Centre hospitalier de Malmédy et ISOSL Valdor Péri (Liège)[21].

Fin septembre 2022, le CHR de la Citadelle et le CHU de Liège ont annoncé leur volonté commune de se rapprocher afin de créer un « groupement hospitalier »[9] ; une convention est co-signée le 20 décembre 2023[22]. Le futur groupement représente 10 000 travailleurs, 1 940 lits agréés, 20 sites géographiques, 60 000 interventions chirurgicales, 79 000 admissions en hospitalisation et 1 700 000 rendez-vous[23].

En décembre 2022, le CIO, qui porte désormais le nom d'Institut de Cancérologie Arsène Burny¹¹ (ICAB), accueille ses premiers patients.



Figure 11 : Vue aérienne de l'ICAB[18].

En novembre 2023, le Centre hospitalier de Malmédy et le CHR de Verviers annoncent la création d'un groupement avant la fusion prévue le 31 décembre 2024 [24].

En octobre 2024, la Clinique André Renard¹² à Herstal s'engage en faveur d'un rapprochement avec le CHU de Liège[25]. Un protocole d'accord est signé le 18 décembre 2024 et, le 21 mai 2025, les conseils d'administration des deux institutions approuvent la fusion des deux hôpitaux,

¹¹ Ingénieur agronome (Gembloux, ULiège) et Docteur en sciences zoologiques de formation, le Professeur Arsène Burny a enseigné également durant 4 ans à la prestigieuse “*Columbia University*” de New York. Anciennement Président de l'Académie Royale de Médecine (2006) et Directeur de la classe des sciences de l'Académie Royale de Belgique (2001), le Professeur Burny est particulièrement connu du grand public suite à son implication hors du commun en tant que Président de la commission Télévie, au Fonds National de la Recherche Scientifique. Passionné et dévoué, il met tout en œuvre pour accroître le financement de la recherche en oncologie, à laquelle il a également grandement participé en publiant ses travaux dans les plus prestigieuses revues scientifiques.

¹² André Renard (1911 – 1962) était un ouvrier métallurgiste et syndicaliste liégeois, figure majeure du mouvement ouvrier belge. Il a cofondé la FGTB et milité pour les droits des travailleurs et le fédéralisme wallon. Il a aussi dirigé la grande grève de l'hiver 1960 – 1961 contre la « Loi unique » (vaste programme d'austérité après la décolonisation du Congo). Son engagement social politique a marqué la région de Liège.

effective au 1^{er} janvier 2026. Un des objectifs de cette réunion d'une clinique de proximité de 160 lits et d'un hôpital universitaire multisites de 1038 lits est de maintenir une activité de proximité dans le bassin liégeois tout en renforçant cette activité grâce aux moyens que le CHU peut mettre à disposition[26]. En juin 2025 le CHR de Huy ouvre son capital à de nouveaux partenaires publics et médicaux en vue de financer son plan de construction ; le CHU de Liège devient actionnaire à raison de 500 000 €, dans le cadre du partenariat au sein du réseau Elipse[27].

16 Le Réseau Elipse

Au 1^{er} janvier 2025, la Belgique comptait 103 hôpitaux généraux, dont 78 hôpitaux généraux classiques, 7 hôpitaux universitaires et 18 hôpitaux à caractère universitaire, ce qui représente 189 sites¹³ hospitaliers composant le paysage hospitalier belge (Figure 12).

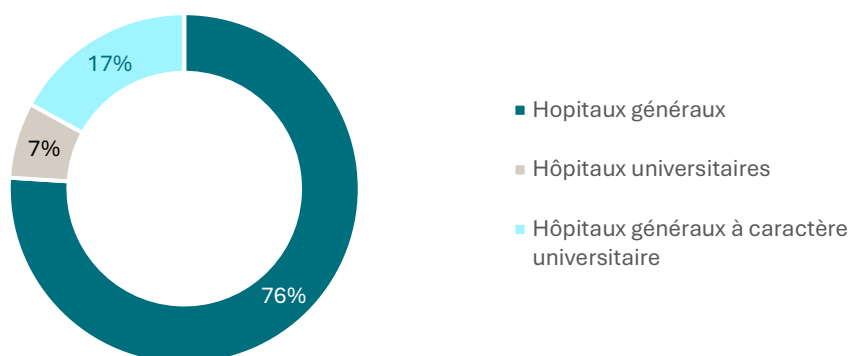


Figure 12 : Répartition des types d'hôpitaux dans le paysage hospitalier belge au 1^{er} janvier 2025 (d'après SPF Santé publique)[28].

Les **hôpitaux généraux** classiques accueillent des patients jour et nuit pour des soins médicaux spécialisés. Pour répondre à la notion d'hôpital général, un hôpital doit disposer d'au moins 150 lits agréés avec un service d'activités chirurgicales et de médecine interne complété par au moins une autre discipline telle que la gériatrie, la maternité, la pédiatrie, la neuropsychiatrie ou la réadaptation. Ils doivent également disposer de la fonction d'anesthésie et de radiologie, des activités de base de la biologie clinique, d'un service de réadaptation, de l'activité de base de la pharmacie hospitalière et d'une fonction de soins palliatifs. Enfin, un médecin doit être présent en permanence.

Les **hôpitaux universitaires** proposent au moins les mêmes services que les hôpitaux généraux traditionnels, mais ils accueillent également des patients nécessitant un traitement hautement

¹³ Un hôpital peut être composé de plusieurs sites

spécialisé. En outre, un hôpital universitaire a également pour mission de former les prestataires de soins de santé, de mener des recherches scientifiques et de développer de nouvelles technologies. Ils sont rattachés à une université disposant d'une faculté de médecine proposant un cursus complet.

Les **hôpitaux généraux à caractère universitaire** sont des hôpitaux qui comptent un certain nombre de lits universitaires.

À l'heure où les soins de santé sont confrontés à des défis de plus en plus complexes, les collaborations entre hôpitaux deviennent de plus en plus cruciales. Ces partenariats, qui vont du partage des connaissances aux initiatives de soins conjointes, offrent une occasion unique d'améliorer la qualité des soins aux patients et d'accroître l'efficacité du secteur. Il existe différentes formes de collaboration entre les hôpitaux.

Une **association d'hôpitaux** est une collaboration formalisée juridiquement entre deux hôpitaux ou plus. Dans une telle association, les hôpitaux s'associent pour gérer conjointement un ou plusieurs programmes de soins, services hospitaliers, fonctions, départements, services médicaux, services médico-techniques ou services techniques. La convention d'association décrit en détail les activités qui seront menées au sein de l'association et dans quel domaine de soins ces activités se dérouleront. L'objectif d'une association est d'optimiser l'utilisation des ressources disponibles et d'éviter les chevauchements entre les soins. Cela permet de garantir la qualité des soins tout en optimisant les opérations et l'infrastructure des hôpitaux participants.

Un **groupement hospitalier** est une collaboration durable reconnue entre des hôpitaux distants de 25 kilomètres maximum. Au sein d'un tel groupement, les hôpitaux s'accordent sur la répartition du travail et la complémentarité en termes d'offres de services, de disciplines ou d'équipements. Son objectif est de mieux répondre aux besoins de la population et d'améliorer la qualité des soins de santé.

Une **fusion hospitalière** consiste à regrouper deux ou plusieurs hôpitaux précédemment agréés séparément et distants de 35 kilomètres au maximum, au sein d'une seule entité administrative dotée d'un agrément unique. La réglementation garantit une répartition équilibrée des services et des fonctions entre les différents sites des hôpitaux fusionnés.

La création de **réseaux hospitaliers** locorégionaux vise à encourager les hôpitaux à utiliser les ressources de manière plus efficace, à partager les investissements et à promouvoir la répartition des tâches basée sur l'expertise. Depuis le 1^{er} janvier 2020, chaque hôpital général doit faire partie d'un seul et unique réseau hospitalier locorégional. Treize réseaux au maximum

peuvent être constitués en Flandre, huit en Wallonie et quatre à Bruxelles. Le réseau hospitalier locorégional a pour mission d'organiser l'offre de soins locorégionale au sein de son réseau.

En 2025, 23 réseaux hospitaliers locorégionaux sont agréés en Belgique.

L'objectif de la collaboration au sein des réseaux hospitaliers locorégionaux est de créer un cadre approprié qui encourage la collaboration dans le secteur. L'objectif est que les hôpitaux continuent à proposer les soins nécessaires dans leur domaine et qu'ils le fassent en collaboration avec les hôpitaux de leur réseau. Les hôpitaux d'un réseau peuvent choisir de regrouper différents services et dispositifs de soins sous la forme de services partagés, ce qui permettra d'utiliser les ressources plus efficacement, par exemple en effectuant des achats groupés ou en exploitant ensemble des équipements lourds ou des infrastructures. Les mesures visent à rendre les réseaux locorégionaux plus attrayants pour les professionnels et les patients en améliorant la qualité et la spécialisation. La collaboration avec les centres de référence, qui proposent des soins suprarégionaux, permettra aux patients de bénéficier d'un suivi plus approfondi dans un hôpital locorégional proche de leur lieu de résidence après avoir reçu un traitement complexe. La liste des réseaux de soins belges et leur implantation sont représentées dans la Figure 13.

En termes de nombre de lits agréés, ce sont les réseaux Chorus et Elipse qui comptent le nombre de lits le plus élevé, avec respectivement 4462 et 3915 lits (Figure 14). Chorus est un réseau bruxellois laïc qui rassemble 16 sites hospitaliers bruxellois (et un centre médical) d'hôpitaux publics et privés autour de l'ULB (CHU St-Pierre, CHU Brugmann, Institut Bordet, Hôpitaux Iris Sud, Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola, Erasme, CHIREC)[29], [30].

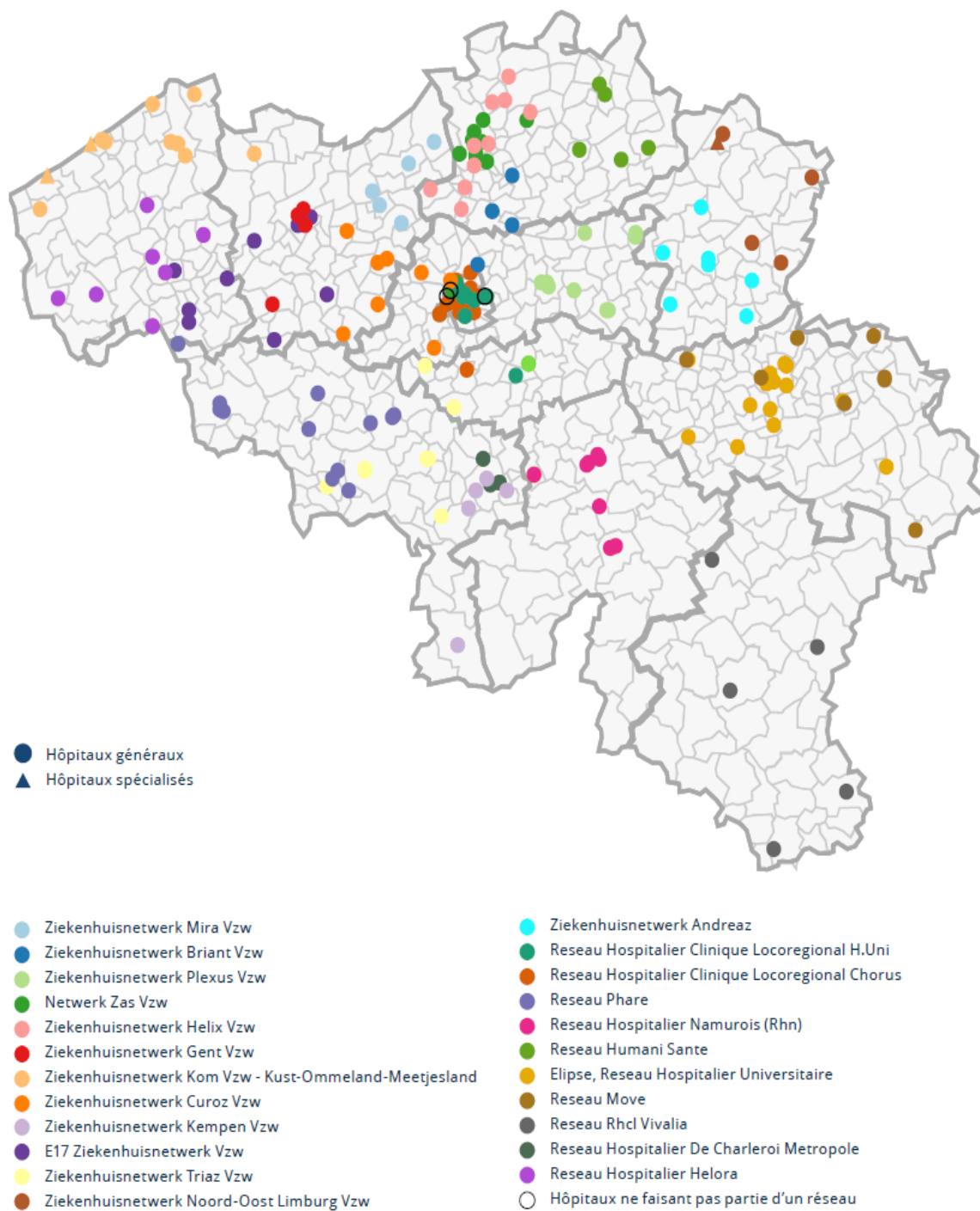


Figure 13 : Liste des réseaux de soins belges et leur implantation[28].

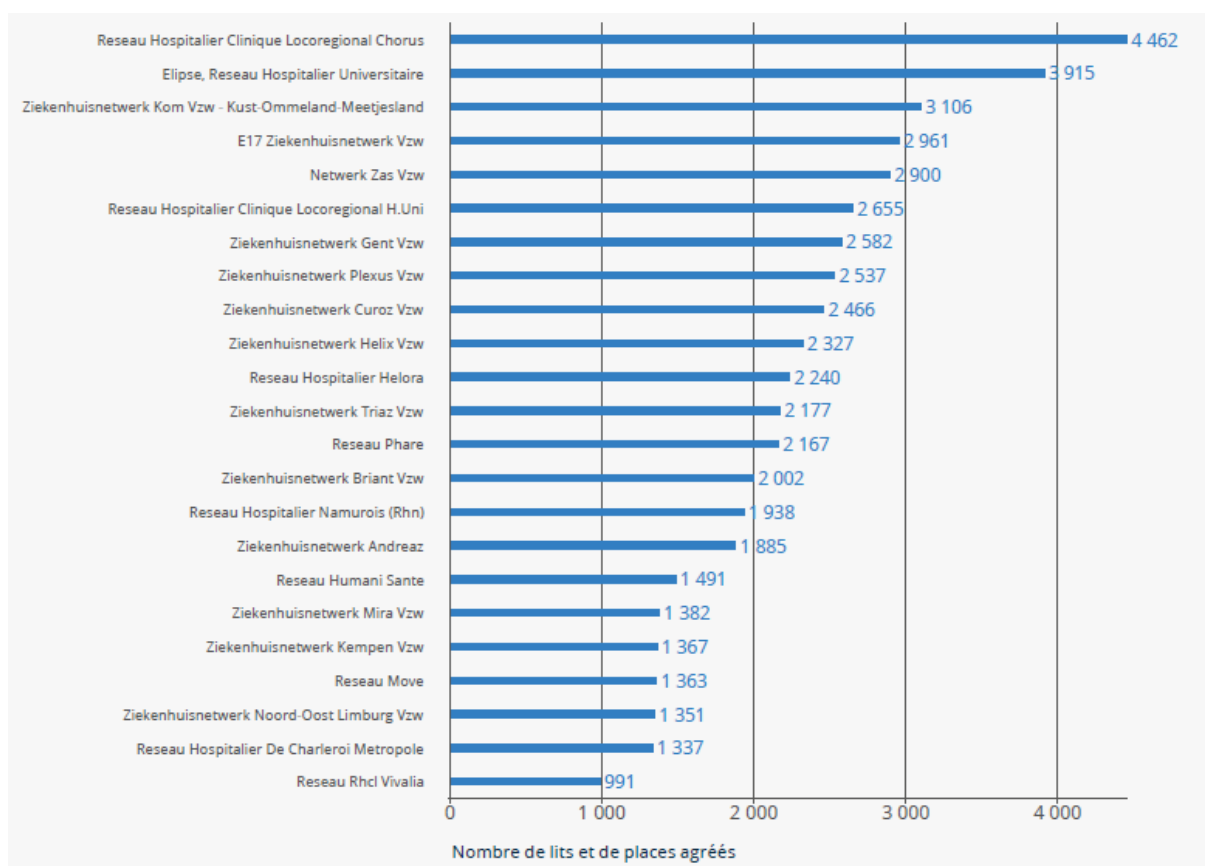


Figure 14 : Nombre de lits agréés par réseau hospitalier locorégional au 1^{er} janvier 2025[28].

Sur le plan économique, l'un des enjeux des réseaux est de recruter suffisamment de patients. La Figure 15 illustre la représentation géographique du réseau hospitalier locorégional qui affiche la plus grande part de marché pour les hospitalisations.



Figure 15: Représentation géographique du réseau hospitalier qui affiche la plus grande part de marché pour les hospitalisations classiques et de jour (d'après SPF Santé publique)[28].

En 2023, la Belgique a compté 1 749 272 hospitalisations classiques, 2 509 933 hospitalisations de jour et 2 759 510 contacts ambulatoires avec le service des urgences. Le réseau Elipse enregistre environ 500 000 séjours, en seconde position après le réseau Chorus. Presque la

moitié de l'activité consiste en des consultations ambulatoires au service des Urgences (Figure 16)[28].

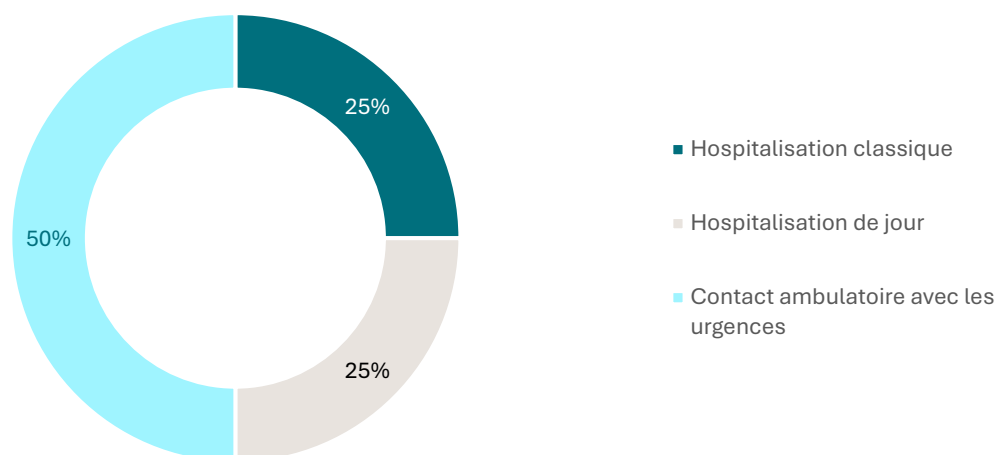


Figure 16 : Proportion des séjours par type d'hospitalisation au sein d'Elipse en 2023 (d'après SPF Santé publique)[28].

La réorganisation du paysage hospitalier belge se heurte depuis des décennies à un défi majeur : l'absence de clarification du modèle des réseaux loco-régionaux, instauré dans un contexte législatif marqué par des ambiguïtés persistantes. Comme le souligne Stéphane Rillaerts, expert en gestion hospitalière et chargé de cours à la Solvay Brussels School (ULB), les réformes successives ont souvent été abandonnées en cours de route, laissant les gestionnaires confrontés à un cadre juridique incertain, voire contradictoire. La loi sur les réseaux, votée il y a 6 ans, n'a pas tenu ses promesses, se traduisant principalement par des microprojets et des ambitions frustrées, malgré les efforts considérables déployés par les acteurs de terrain pour structurer des instances collaboratives. Une proposition récente, portée par le ministre Vandenbroucke, envisage de transformer les sites de moins de 250 lits en structures de jour (8h-18h), recentrant les activités hospitalières classiques vers les grands hôpitaux. Si cette approche vise à rationaliser l'offre de soins, elle soulève des questions cruciales, notamment sur la continuité des soins et la prise en charge des urgences en dehors des horaires proposés. Face à ce constat, deux options stratégiques émergent. La première consiste à renforcer les réseaux existants en levant les obstacles juridiques et opérationnels qui entravent leur intégration. Cela impliquerait la création d'un outil juridique permettant une solidarité économique entre les hôpitaux d'un même réseau, une adaptation plus souple de l'offre médicale, et une centralisation des décisions au niveau du réseau. La seconde option, plus radicale, serait d'abroger la loi actuelle et de repartir d'une page blanche, afin d'éviter l'accumulation de réformes inabouties et de clarifier définitivement le cadre d'action. Quelle que soit la voie choisie,

une clarification s'impose pour éviter de perpétuer un système où les réformes s'empilent sans aboutir. L'enjeu est de taille : il s'agit de concilier efficacité économique, qualité des soins et équité territoriale, tout en offrant aux gestionnaires un cadre stable et cohérent pour agir. Sans cela, le risque est de voir persister un paysage hospitalier fragmenté, où les initiatives locales peinent à s'inscrire dans une vision globale et durable[31].

Pour les pharmacies hospitalières, l'article 23 de l'AR du 30 septembre 2020 introduit la notion de pharmacie partagée. Ce principe repose sur une logique de mutualisation des ressources pharmaceutiques entre plusieurs établissements hospitaliers d'un même réseau. L'objectif est d'optimiser la gestion des médicaments, de renforcer la sécurité des traitements et de réaliser des économies d'échelle, tout en garantissant une qualité homogène des soins pharmaceutiques. Concrètement, cela signifie que plusieurs hôpitaux peuvent collaborer pour centraliser certaines fonctions pharmaceutiques comme :

- les achats groupés de médicaments et dispositifs médicaux, permettant de négocier de meilleurs prix ;
- la gestion centralisée des stocks, avec un intérêt évident pour des références telles que les antidotes ou les médicaments utilisés dans les maladies métaboliques orphelines ;
- la préparation centralisée de traitements spécifiques dans des unités spécialisées.

Dans ce contexte, l'activité de réalisation des préparations hospitalières devient un domaine particulièrement sujet à une révision de son fonctionnement.

Pratique pharmaceutique hospitalière à Liège



III. PRATIQUE PHARMACEUTIQUE HOSPITALIÈRE À LIÈGE

1 Naissance

Les débuts obscurs de l'art pharmaceutique remontent sans aucun doute à l'aube des temps, au cœur même de la souffrance humaine. La pharmacie est née de cette notion empirique et instinctive de la valeur curative des plantes, découverte puis exploitée par un petit nombre d'êtres appelés « sorciers » ou « guérisseurs ». Ignorant la cause de la maladie, l'homme primitif y voit la manifestation d'êtres invisibles, de forces occultes d'ordre surnaturel. Joignant la pratique religieuse à l'art de guérir, les prêtres jouissent d'un grand prestige parmi ces sociétés anciennes où, parallèlement à l'application de remèdes empiriques, les hommes implorent la puissance divine pour obtenir la guérison de leurs maux.

Gaulois, Chinois, Hindous, Perses, Chaldéens, Egyptiens, Hébreux, Précolombiens, accompagnent l'administration des remèdes de cérémonies magico-religieuses destinées à en accroître l'efficacité.

Bien que la prédilection pour le règne végétal se retrouve parmi toutes les civilisations, les médicaments dont disposent alors les premiers thérapeutes trouvaient leur source dans les trois règnes de la nature. Les textes anciens nous renseignent sur l'usage de la myrrhe, l'encens, l'aloès, le pavot, la menthe, la lavande, l'ail, le laurier, la mandragore,... Poudres, potions, infusions, décoctions, onguents, collyres... figurent déjà parmi l'arsenal des formes pharmaceutiques, tandis que l'eau, le vin, le vinaigre, le lait, l'huile ou le miel servent de véhicules pour les principes actifs des drogues[32].

La pénurie de documents relatifs à l'art de guérir et la difficulté de leur interprétation chez le peuple de l'époque de Néanderthal ou d'Engis nous forcent à commencer l'histoire de la pharmacie de nos régions à l'époque celtique. Les rôles médical et pharmaceutique étaient endossés par les druides, ovates¹⁴ ou devins. Traitant leurs malades par les herbes et les exorcismes, les ovates récoltaient les plantes en respectant certains rites. Ainsi, la cérémonie de la cueillette du gui, cet antidote contre les poisons et les tumeurs, panacée de l'époque et source de fécondité, devait s'effectuer sur un chêne avant le lever du jour, le sixième de la lune ! Alors que Pline évoque la matière médicale des druides utilisant des plantes telles que la jusquiame, la primevère, la verveine, le trèfle, la sauge,... « nos » ancêtres composaient aussi divers vins aromatiques. À l'époque la fontaine de Tongres est mentionnée dans un ouvrage de Pline et les

¹⁴ Prêtre gaulois, appartenant à la seconde classe de la hiérarchie druidique, chargé des sacrifices, des augures, des actes de la vie civile et pratiquant la médecine.

eaux chaudes d'Aix jouissent également d'une grande renommée. Une trace du IV^{ème} siècle, au travers de l'építaphe d'un « *medicus ordinarius* » appelé Anicius Ingenuus, mentionne une activité de préparateur de collyres : les archéologues ont en effet exhumé de nombreux sceaux d'oculistes « *signa ocularium* »¹⁵.

Ne pouvant supprimer l'idolâtrie et le polythéisme profondément ancrés dans la conscience populaire, l'Eglise substitue aux divinités grecques et romaines et aux dieux gaulois des modèles chrétiens. Malgré la rupture avec l'Orient, le déferlement des invasions, le retour aux pratiques magico-religieuses, la tradition médicale et pharmaceutique est préservée grâce au clergé et surtout aux couvents. Les moines recopient et traduisent les ouvrages médicaux de l'antiquité, ils édifient des herbiers, notent des recettes de remèdes et cultivent certaines plantes médicinales. Charlemagne s'applique à organiser l'assistance aux malades et aux pauvres dans tous ses territoires et recommande la culture de quatre-vingt-huit plantes vivrières ou médicinales dont l'anis, le fenouil, la digitale, la camomille, le cumin, la menthe, le thym, le lys,... Les remèdes courants sont ainsi préparés à partir de ces plantes indigènes par un moine à la fois médecin et pharmacien, l'« *apotecarius* ». Clercs séculiers et réguliers s'adonnent bientôt à la préparation et à la délivrance des produits médicamenteux à tel point que certains en viennent à négliger leurs devoirs ecclésiastiques. Dès le XII^{ème} siècle les interdictions au clergé d'exercer la médecine en dehors des couvents et de profiter de bénéfices seront formulées par différents conciles[32].

Sedulius Scottus, prêtre irlandais surnommé le « Virgile de Liège », fréquente la cour de l'évêque Hartgar entre 840 et 851, laisse dans un court poème latin, « *De quadam medicinali domo*¹⁶ », la description de la pharmacie d'un monastère ou du palais de Liège : « *Sur ce rayon, les onguents exhalent des odeurs sacrées qui surpassent les offrandes de l'encens et les baumes précieux. Et sur cette autre rangée brillent les antidotes parfumés par lesquels sont chassés tous les maux nuisibles à la santé. Je crois qu'en descendant des astres, elle nous les a apportés du jardin des Hespérides. Les dons cueillis au sommet d'une colline couverte d'oliviers, mêlés au suc des plantes, brillent d'un éclat fauve comme le nectar. Salut, sainte demeure, souci suprême de la Médecine, espoir de vastes multitudes, remplie de trésors odorants !* ».

Vers le IX^{ème} siècle l'école de Salerne (Italie) divulgue en Occident les pratiques de la médecine antique, byzantine et arabe et son influence dans nos régions se marque très rapidement. En effet, à l'abbaye bénédictine de Stavelot, l'abbé Wibald écrit au cardinal-diacre, Guido, chancelier du siège apostolique : « *Nous avons envoyé un antidote contré le froid de l'hiver. Ce*

¹⁵ Cachet ou pierre sigillaire permettant de marquer à leur nom les médicaments délivrés et de préciser en même temps le nom du collyre, sa composition et le type de maladie contre laquelle il devait être utilisé.

¹⁶ D'une certaine maison médicale.

*sera du diacalamentis*¹⁷ qui, malgré son prix peu élevé, est cependant aussi efficace que le *diamargariton*¹⁸, comme l'affirme notre Ardenne démunie ». Cette lettre, datée de novembre 1147, nous livre ainsi deux libellés pharmaceutiques dont la formule est inscrite dans l'« *Antidotarium magnum* » qui vient de paraître.

Dès le XII^{ème} siècle, l'action médicale est épaulée par la création d'hôpitaux et de léproseries. L'apparition de la lèpre au lendemain des croisades impose la contrainte de soigner à l'écart les malades atteints de cette affection incurable. Une léproserie est déjà citée à Huy en 1160 sous le nom de « *domus beati Lazardi* ». Quant à l'hospice liégeois de Cornillon, dont les statuts remontent à 1176, il s'arrogera un droit d'examen, non seulement sur les lépreux de la ville mais sur tous ceux de la région, jusqu'à Namur. Si la plupart de ces établissements ont une origine ecclésiastique, les autorités urbaines songeront très tôt à les contrôler et parfois même à en édifier, comme ce sera le cas en 1263 pour le Grand-Hôpital de Huy[32].

Au cours du XIII^{ème} siècle le terme « *medicus* » disparaît progressivement des textes en faveur de « *physicus* », probablement en lien avec l'influence des universités où les médecins prennent désormais leurs grades. Cela coïncide également avec l'apparition des premières mentions d'« *apothicarius* » dans nos régions et donc de la distinction des deux professions. Au sens strict de l'étymologie grecque, l'apothicaire est un commerçant sans spécialisation qui tient boutique ouverte pour exposer les remèdes et nombreux produits hétéroclites dont il assure la vente. Si le terme « *apoteker* » est resté d'usage dans la partie germanophone du pays de Liège, celui de pharmacien « fabricant de remède » lui est substitué dans les régions francophones dès la fin du XVIII^{ème} siècle.

En parallèle, la société féodale subit, elle aussi, une profonde mutation. Avec le développement des villes et du commerce, marchands et artisans prennent l'habitude de se grouper en associations corporatives appelées au Pays de Liège « les Métiers ».

Les premières réglementations pharmaceutiques connues à Liège émanent de l'autorité épiscopale sous Jean de Bavière en 1414 : les apothicaires liégeois se retrouvent groupés, sous l'emblème de la balance, dans le métier des Merciers avec « *tous les revendeurs de marchandises menues et variées* ». Pour l'esprit de l'époque l'amalgame est logique ; les différentes substances

¹⁷ Le diacalamentum, remède connu depuis Galien, était réputé contre toutes maladies des poumons et spécialement la toux. Il était composé d'herbe-aux-chats, persil, pouliot, livèche, céleri, cumin des prés, serpolet, fenouil bâtard, toutes plantes locales et bon marché cultivées pour la plupart dans le jardin du monastère.

¹⁸ Le diamargariton, recommandé pour les mêmes maladies que le diacalamentum, a été introduit par l'influence arabe. C'est une préparation onéreuse, à base de poudre de perle, girofle, cannelle, nard, noix de muscade, aloès, gingembre, musc, cardamone, camphre.

vendues par les épiciers et les apothicaires, qu'elles fussent d'origine végétale ou minérale, proviennent le plus souvent de pays lointains par les mêmes intermédiaires et elles ont en commun leur exotisme¹⁹ et leur cherté. « *Passementeries, velours, rubans, soie, tissus, habillements, ornements d'église, perles précieuses, quincaillerie, objets en cuivre, étain, miroirs, aiguilles, couteaux, bonneterie, chapeaux, tabliers, encres, papier, cuirs, huile d'olive, vinaigre, saurets de Flandre²⁰, sirop, miel, fruits secs, couques, biscuits, drogueries, cire, colle, couleurs, poudre à canon, alun, teintures, sucre, épicerie, denrées coloniales et apothicairies* » figurent parmi les nombreux et divers produits relevant de la compétence des Merciers. Ces derniers disposent alors d'une halle sur le Marché, où sont mis en vente les produits importés d'Orient et des rives de la Méditerranée.

Les chartes et privilèges du métier des Merciers détruits, comme la halle lors des événements de 1468, sont à nouveau précisés dans une ordonnance d'Erard de la Marck en date du 9 octobre 1534 : « *tiracle, sirope, rouges feuilles, alloen, poras et toutte apoticadries* » figurent encore parmi les marchandises mises en vente par les merciers. Tant que l'exercice de la pharmacie se limite au débit de drogues simples, le stage exigé de tous les gens de métier est jugé comme une garantie suffisante de capacité. Les apothicaires apparaissent alors davantage comme marchands ou boutiquiers plutôt que comme préparateurs. Lorsque les opiat, les électuaires, les médicaments de plus en plus compliqués deviennent d'usage général, la manipulation et la confection des drogues sont interdites aux simples merciers. Prenant conscience de la bonne réputation de leur art, certains apothicaires cherchent à se faire admettre dans la Compagnie des Saints Côme et Damien dont la constitution régit l'exercice des professions médicales à Liège dès 1525. Il faut attendre 1592 pour que les statuts de la Confrérie des médecins, chirurgiens et barbiers affranchissent l'apothicairerie de l'épicerie, mais non du Corps médical, et réglementent l'accès sévère de la profession. Aucun document ne précise si cette émancipation du Métier des Merciers s'est déroulée calmement ou si, comme ce fut le cas à Paris, cela donna lieu à des démêlés. Néanmoins le Métier des Merciers de Liège se réserve le droit (jusqu'à la fin du XVII^{ème} siècle) de réclamer l'acquêt²¹ ou le relief²² aux apothicaires qui continueront à vendre des épices : poivre, muscade, cannelle, clous de girofle, safran, sucre.

La découverte des nouveaux mondes d'où les navigateurs rapportent de précieux végétaux et remèdes exotiques influence favorablement les destinées de la Pharmacie : vanille, cacao,

¹⁹ Les Merciers disposent d'une halle sur le Marché où sont mis en vente des produits importés d'Orient, des rives de la Méditerranée via les foires de Bruges, Anvers, Cologne ou de France.

²⁰ Hareng-saur.

²¹ Gain.

²² Amende.

capsicum, tabac, baume du Pérou, écorce de quinquina, bois de Gayac et racine d'ipéca accroissent de nouveau l'arsenal des nombreux remèdes déjà disponibles[11], [32].

2 Les XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècles

Peu de temps après l'ouverture de l'hôpital, les maîtres font appel à un apothicaire pour la préparation des médicaments. Comme des difficultés sont survenues entre les deux parties, les maîtres décident, dès 1608, de l'envoi d'une sœur en formation à l'officine de l'hôpital d'Anvers. Quelques années plus tard, c'est un des médecins de l'établissement, Franc Balem, qui se charge de cette instruction. Il permet ainsi une diminution des frais de la pharmacie par la confection, en interne, de médecines et médicaments auparavant achetés à grands frais chez des apothicaires de la ville. En 1642, pour justifier une demande d'augmentation de ses gages, le chirurgien Rouffart insiste sur son implication dans la confection d'onguents et d'emplâtres « *qui se recherchaient à la ville par avant sa venue* ». Est-ce à cette occasion que fut confectionné l'emplâtre dit de Bavière qui figurera dans la *Pharmacopoea Leodiensis* ?[8]

La préparation de ce sparadrap parfait a une réputation chirurgicale si grande que l'on peut affirmer qu'aucun praticien, après s'en être servi et avoir apprécié l'excellence de ses qualités, ne veut ou plutôt ne peut même plus s'en passer. L'emplâtre de Bavière bien préparé, étendu sur une toile de lin ou de coton et roulé, se conserve longtemps, est très flexible, ne se fendille pas et peut être manié avec autant de facilité que du taffetas gommé. On l'emploie avec le plus grand succès pour réunir les chairs séparées par les instruments tranchants ou meurtriers. Il est aussi très propre à fixer la pierre à cautère²³ et à borner l'escarre qu'elle produit, de même qu'à circonscrire l'action de la poudre de Vienne²⁴. Appliqué sur la peau, il y adhère à l'instant même et parfaitement ; cependant on peut le détacher, peu de temps après, sans la moindre difficulté et sans que la couche élastique s'en empare : aussi ne laisse-t-il presque jamais de traces qu'il faille enlever. Son incontestable supériorité sur tout autre emplâtre de l'époque vient du fait que les autres emplâtres étaient extrêmement difficiles à arracher, et, dans beaucoup de circonstances, c'était là un grave inconvénient. C'est surtout dans la compression chirurgicale que l'extrême

²³ Une pierre était un remède pharmaceutique d'aspect solide, ainsi rangé comme forme galénique avec les trochisques, notamment dans la pharmacopée maritime occidentale au XVIII^{ème} siècle. La provenance, naturelle ou par fabrication, des pierres était très diverse, mais tous les remèdes rangés sous cette appellation étaient d'usage externe pour toute affection localisée de la peau, cautérisation notamment. La forme solide est celle qui lui est donnée pour sa conservation et son transport ; en présence du patient, la pierre peut être employée sous une autre forme. La pierre à cautères avait pour but d'entretenir la suppuration d'une incision faite dans ce but dans la peau pendant dix à trente minutes. Cette pierre à base de cendres gravelées était préalablement amollie avec de l'eau-de-vie (1 part de cendres pour 2 parts d'eau-de-vie).

²⁴ Potasse caustique à la chaux 50 – Chaux vive 60.

flexibilité de l'emplâtre de Bavière est précieuse : on le coupe en bandelettes, et il se prête à tous les plis et replis que l'opérateur veut lui faire prendre, sans s'échauffer sensiblement et coller aux doigts, comme le font tant d'autres produits du même genre. Après son séjour même assez long sur le membre comprimé, il y adhère encore assez fortement, tout en s'étant desséché au point de pouvoir être enlevé tout d'une pièce, au moyen d'une incision longitudinale, sans nuire aucunement à l'état de la partie qu'il recouvre. Il est encore une considération bien importante en faveur de ce médicament, c'est son bas prix : *« le produit de la recette qui se trouve ci-après est de 13 kilos et il ne revient qu'à environ 18 francs ! Cependant il y aurait là, peut-être de quoi préparer assez de bandelettes pour panser tout un régiment après une bataille meurtrière : aussi souhaitons-nous vivement, et nous espérons même de le voir adopter un jour dans les hôpitaux et infirmeries militaires »*. Tous les praticiens de Liège et des environs faisaient un usage très fréquent de l'emplâtre de Bavière. Contrairement aux autres remèdes, l'emplâtre de Bavière ne produisait jamais d'érysipèle. Ajoutons encore qu'il possède la propriété d'entretenir la peau dans un état favorable de douceur et de souplesse, ce qui permettait son utilisation dans quasi tous les cas de maladies chroniques des articulations, les tumeurs blanches²⁵,... C'est avec cet emplâtre, coupé en bandelettes longues de deux à trois aunes²⁶, larges d'un demi-pouce²⁷ et roulés à la façon des bandes ordinaires, qu'on exerce une compression constante et vraiment efficace. Au lieu de commencer, comme il est d'usage, par l'extrémité inférieure du membre, on fait porter les premières circulaires sur l'articulation malade, sur l'endroit où la tuméfaction est la plus prononcée; les autres sont dirigés obliquement, afin d'éviter les godets, qui dénoteraient que la compression est mal faite. En superposant plusieurs couches de bandelettes agglutinatives, on parvient à exercer la compression la plus forte. L'extrême solidité et la grande légèreté de ce genre d'applique inamovible prouvèrent également leur efficacité contre les ulcères, les brûlures, contre les lésions traumatiques de tout genre[7].

Composition originale et mode de préparation de l'emplâtre de l'Hôpital de Bavière :

- 4 500 g de minium²⁸
- 3 500 g d'huile d'olives. Par économie on peut substituer à l'huile d'olives celle de pavots qui coûte moins cher, sans nuire aux qualités de l'emplâtre.
- 500 g de cire jaune
- 500 g de suif de mouton
- 700 g de colophane

²⁵ Aujourd'hui la tuberculose articulaire.

²⁶ Ancienne mesure de longueur instaurée par François 1^{er}, équivalent à environ 1m18cm.

²⁷ 1 pouce équivaut à 2,54cm.

²⁸ Oxyde plomboso-plombique Pb₃O₄ : siccatif.

- 1500 g de térébenthine de Bordeaux²⁹. En employant la térébenthine de Venise³⁰ au lieu de celle de Bordeaux, l'emplâtre se conserve plus longtemps.

« On place l'huile dans une bassine de cuivre beaucoup plus grande et plus haute que la masse des composants ne semblerait l'exiger ; on la met sur un feu bien allumé et à l'aide d'un tamis en crin, on y fait pleuvoir le minium en poudre, en remuant continuellement avec une large spatule en fer jusqu'à ce que la matière monte légèrement en répandant une odeur acétique. Alors on enlève la bassine du feu ; on la porte à l'air et l'on continue à remuer : la masse se boursoufle considérablement, bouillonne tout à coup et, de rouge qu'elle était, elle passe rapidement au brun, en dégageant une vapeur épaisse, et de nombreuses bulles de gaz qui viennent crever à sa surface, formées d'eau, d'acide carbonique, d'acide acétique, d'hydrogène carboné et d'oxyde de carbone. Ces gaz et ces vapeurs ont une odeur très pénétrante. Bientôt cette effervescence s'apaise et la masse reprend son volume primitif. À ce moment, la combinaison est complète, ce dont on peut s'assurer en retirant du fond de la bassine la spatule chargée de matière : on n'y aperçoit plus un seul point de minium. Ensuite les autres ingrédients y sont ajoutés, en ayant soin de n'y verser la térébenthine qu'à la fin, et l'on remue jusqu'à refroidissement dans le but d'obtenir un produit parfaitement homogène. Pour retirer l'emplâtre de la bassine, on le place sur un feu très doux ; il se détache, et au moyen de la spatule qui y est restée, on l'enlève, on le met sur une pierre mouillée, où il est arrosé avec de l'eau froide pendant quelques instants. La masse est ensuite coupée en morceaux et renfermée dans une caisse. Quand on veut s'en servir, on le fait fondre à une douce chaleur, et on l'étend sur une toile de lin ou de coton, au moyen du sparadrapier³¹ (Figure 17) ou d'une large spatule en fer, couche par couche. Après quelques minutes, lorsque le sparadrap est refroidi, on coupe, s'il est nécessaire, les deux extrémités et les bords de la toile, et on le roule sur lui-même »[7], [33].

²⁹ Composé naturel de consistance molle représentant une dissolution d'un ou plusieurs principes résineux dans un mélange de carbures liquides ayant pour composition $C_{10}H_{16}$; les végétaux qui les fournissent appartiennent à la famille des Conifères et à celle des Térébinthacées. La térébenthine de Bordeaux est la plus commune des térébenthines. Elle est fournie dans le département des Landes par le *Pinus maritima* Lam., qui forme des forêts dans les départements de la Dordogne, du Lot-et-Garonne et surtout des Landes et de la Gironde, depuis Bordeaux jusqu'à Bayonne.

³⁰ Elle est produite par le mélèze, *Larix europaeae* D.C., arbre qui croît en Europe (Dauphiné, Tyrol).

³¹ Sparadrapier : appareil qui permet de réaliser les sparadraps et les emplâtres. L'appareil sépare les bandes de tissu en avant du couteau par des morceaux de papier qui dépassent des deux côtés afin que l'emplâtre fondu ne coule pas sur les bords des bandes inférieures.

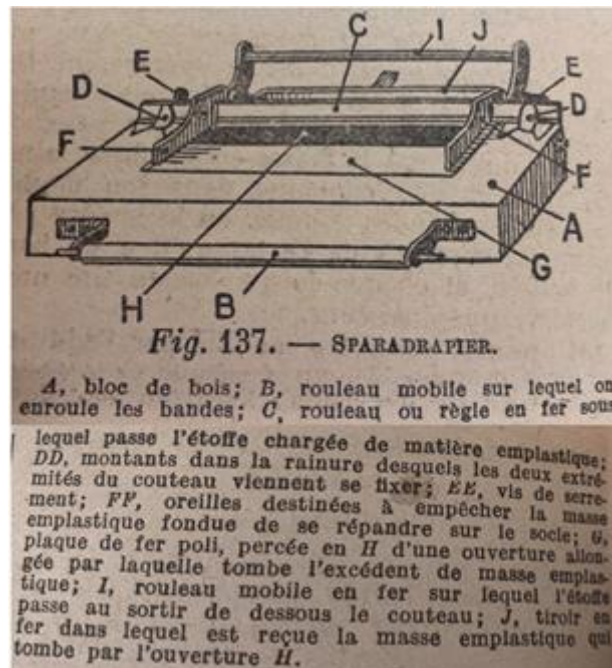


Figure 17 : Sparadrapier[33].

La propriété qu'a l'emplâtre de Bavière de fournir un sparadrap qui ne se fendille pas, dont la couche élastique ne se sépare pas, qui ne détermine aucune irritation, qui adhère promptement et parfaitement, le recommande tout à fait comme le plus efficace de tous les emplâtres existants à l'époque. La réputation de cet emplâtre était telle qu'une expression disait (et dit toujours) de quelqu'un qui est invivable qu'il est aussi collant qu'un emplâtre de Bavière. La formule de cet emplâtre figure encore dans la Pharmacopée belge de 1885. Son emploi est abandonné à partir de 1896 comme emplâtre fixateur car, au bout d'un temps court, il devient sec et cassant et perd toute son adhésivité. Il faut donc le chauffer modérément pour pouvoir l'appliquer ce qui représente un inconvénient, doublé d'un danger encore plus grand quand il est nécessaire de faire les pansements au lit du malade. Un incident a lieu au printemps 1895 : en chauffant l'emplâtre au-dessus d'une lampe à alcool, le chef de clinique Van den Donck a, par mégarde, mis le feu au pansement et sérieusement brûlé le malade ; les rideaux du lit voisin s'enflammèrent aussi[7], [8].

La fonction de portière apparaît dans les Règles de 1707. La portière doit savoir lire et écrire. Son rôle est de surveiller les allées et venues de l'extérieur et d'en rendre compte à la supérieure. Il lui est également confié la préparation des médecines, drogues et distillations tant pour les malades que pour la vente à ceux qui savent les payer, au grand dam des apothicaires urbains qui y voient une concurrence déloyale. Cette religieuse plus spécialisée échappe, par l'importance de son travail, à la rotation habituelle des tâches dans les congrégations hospitalières[8].

Au XVIII^{ème} siècle, les comptes de la *mater* citent fréquemment les produits bruts achetés à l'extérieur, qui servent de base aux médicaments : des fruits, 200 limons (citrons) pour la pharmacie et la cuisine en 1738, 60 oranges amères en 1731 et, la même année, des herbes, fleurs et vaccines pour une somme de 56 florins brabants. Petit à petit, la vente de médicaments et emplâtres procure à la Maison de Miséricorde une source de revenus non négligeable, c'est même le plus gros poste parmi les revenus intérieurs de l'hôpital[8].

3 Le XIX^{ème} siècle

Sous l'empire français, l'Hôpital de Bavière avait pour nom « grand Hôpital ». Il contenait cent cinquante lits répartis entre quatre salles. Les malades étaient soignés par vingt et une hospitalières. Le reste du personnel se composait de cinq domestiques, d'un directeur spirituel et d'un employé chargé de tenir les écritures. La brasserie occupait trois ouvriers et fournissait de la bière à tous les autres hospices de la ville, à l'exception de celui des Frères Cellites. Les drogues sont fournies à tour de rôle par deux apothicaires de la ville. Sœur Marie-Elisabeth Braibant, portière, prépare les médecines pour les malades à la grande satisfaction du médecin. Dans un esprit de rationalisation, la Commission des Hospices, mise en place en 1797, envisage, dès septembre 1799, de centraliser la préparation des remèdes et d'établir une pharmacie générale pour les hospices du canton de Liège. En attendant cette réalisation, pour ne pas nuire au commerce des apothicaires qui paient patente, il est dorénavant interdit à la directrice de l'hôpital de permettre, sous quelque prétexte que ce soit, la vente de drogues et de médicaments, excepté l'emplâtre de Bavière.

De son côté, le gouvernement français régleme la profession de pharmacien et l'occupation des officines. La pharmacie de l'hôpital doit dorénavant être sous la direction d'un pharmacien interne ou éventuellement d'un pharmacien urbain lié par contrat à l'établissement. Parallèlement, l'École de Médecine de Paris remet au ministre de l'Intérieur un projet touchant à la préparation des médicaments dans les hospices. Il y est détaillé les médicaments pouvant être confectionnés par les sœurs et ceux réservés aux pharmaciens. La législation va distinguer deux sortes de remèdes :

- les remèdes simples pouvant être préparés et livrés par la religieuse et même vendus à l'extérieur : tisanes, potions huileuses, cataplasmes ;
- les remèdes officinaux, plus complexes et plus onéreux, relevant de la seule compétence du pharmacien, qui doivent être conformes aux règles posées par le Codex.

De Paris, ces instructions sont envoyées dans le département de l'Ourthe au préfet Antoine Desmousseaux. Pour s'y conformer, la Commission des Hospices réalise l'établissement d'une

pharmacie centrale à Bavière pour desservir tous ses établissements. Elle lui permet de récupérer une hospitalière, ce qui est insuffisant, pour les soins aux malades. En même temps, les administrateurs organisent le recrutement d'un pharmacien. Le pharmacien Jean-Walthère Simonis est choisi parmi trois candidats, dont deux sont mariés. Célibataire d'une cinquantaine d'années, né vers 1752, il exerce sa profession depuis au moins trente-cinq ans et il a la réputation d'être versé dans son art. Il est engagé le 24 juillet 1802. Il est placé sous l'autorité de la directrice-économe en ce qui concerne le règlement intérieur et notamment l'organisation de ses sorties de l'hôpital. En effet, il doit obligatoirement loger à Bavière où il est en outre nourri et blanchi. Il reçoit un traitement de 240 francs l'an, porté, en 1806, à 280 francs. Le pharmacien assiste à la visite journalière des praticiens. Il prend note des ordonnances et leur fait signer le registre. Il exécute la préparation de tous les remèdes destinés aux pensionnaires des Hospices civils suivant les règles de l'art ainsi que les recettes des officiers de santé, « *avec le soin, l'attention et l'économie des maîtres pharmaciens* ». En outre, il est amené à faire les injections de clystère aux malades de son sexe, uniquement à l'hôpital de Bavière. Quand Jean-Walthère Simonis prend ses fonctions, la pharmacie occupe un petit local. Elle n'est guère approvisionnée en vases, ni matériel divers et possède peu de tiroirs. C'est ce qu'a constaté A. Camus envoyé en 1803 visiter les départements nouvellement réunis. Le médecin J. Rolans préconise que le pharmacien puisse disposer d'un mortier et d'un pilon en verre et de flacons avec bouchon de verre pour la conservation des liqueurs. Simonis achète des vessies et des peaux de mouton pour stocker les masses pilulaires. Il demande également à disposer de ducats en argent ainsi que de vieux gobelets en argent pour confectionner un petit entonnoir et un petit mortier dans ce métal, lequel servira aussi pour la réalisation de nitrate d'argent ou « *pierre infernale* », auquel on recourt comme antiseptique externe.

À la fin de la période française, la pharmacie est équipée de 700 pots vernissés pour les onguents et les électuaires, de 1 000 fioles à médecine, et 3 000 sont en commande. Simonis se met rapidement au travail. Avec les deux médecins, J.P. Dupont et J. Rolans, il examine les drogues et les préparations existantes. Il réécrit certaines recettes de sirops dont la confection est peu orthodoxe. Il demande aussi un séchoir ainsi qu'un local supplémentaire pour y conserver les drogues et pouvoir les travailler. Un jardin pour y cultiver les plantes aromatiques est également mis à sa disposition.

Dès 1803, l'administration française va faire adopter, dans tous les hospices, la pharmacopée rédigée par Antoine-Augustin Parmentier. Ce Code pharmaceutique est d'abord soumis à Simonis et aux officiers de santé qui apprécient sa valeur ; la Commission en commande alors six exemplaires.

Les remèdes prescrits par les médecins et les chirurgiens sont nombreux et variés. C'est l'époque des purgatifs : le séné, la rhubarbe, le tamarin, la manne ou sève du frêne, la scammonée purgative et diurétique, plante la plus chère trouvée dans les comptes, la crème de tartre et le sel d'Epson. À côté des pois à cautère, on recourt aux sangsues pour l'évacuation du sang ainsi qu'aux cantharides officinales servant de vésicant. Le pharmacien tient une liste des achats de sangsues, de genêts à balais, des herbes, des racines et des autres menus frais de la pharmacie, qui est contrôlée trimestriellement. De nombreuses plantes sont en effet exploitées en tout ou en parties (feuille, fruit, écorce, sève, racine) : la bardane, la guimauve, la réglisse, la gentiane, l'ipéca, l'écorce de Surinam, la farine de lin, le sassafras et le gaïac (« *pour suer sa vérole* »), la germandrée ou scordium,... Bien connu en France depuis plusieurs décennies, le quinquina, fébrifuge et antipaludique reconnu, est de plus en plus employé, bien que très cher : en 1806, la pharmacie en use 1kg, 13kg l'année suivante, 28kg en 1810. En 1809, Napoléon fait don à la ville de Liège de 300kg de quinquina. En 1812, les 198kg, en dépôt à la mairie de la Cité sont cédés aux Hospices et consommés en un an et demi. La préparation du vin de quinquina à partir de vin de liqueur va exploser tout au long du siècle. Il est prescrit aux malades comme tonique et revitalisant. D'autres vins « fortifiants » sont également administrés en très grandes quantités aux hospitalisés : vin de Bourgogne (Mâcon), vin de Moselle, vin de Muscat, puis vin d'Orléans. En 1809, la consommation annuelle par malade est en moyenne de 18 litres de vin, en plus de l'hydromel et de la bière. Cette dernière est considérée, au même titre que le pain et les médicaments, comme produit de première importance pour les nécessiteux. Sur un relevé de facturation, ont été prescrites (par un seul médecin sur une durée d'un seul trimestre) 271 bouteilles de Bourgogne, 92 de Muscat, 9 de Moselle et 11 de vin du pays (heureux malades à qui l'on prescrivait ses remèdes).

On emploie aussi l'opium, les capsules de pavot et encore la thériaque. D'autres produits apparaissent à l'officine : l'éther sulfurique et l'huile de ricin, la cassonade pour remplacer le sucre des colonies, interdit dès 1811. Jean-Walthère Simonis prépare aussi l'hydromel qui sert au traitement des catarrhes. Onguents, cataplasmes, emplâtres sont confectionnés par le pharmacien pour les soins externes. Ils sont préparés à base de différentes graisses, de cire jaune, de potasse, de colophane,... En 1811, les cataplasmes ne peuvent plus être fabriqués avec du pain blanc, mais avec d'autres matières que doivent définir les officiers de santé. L'onguent citrin, à base de mercure, est un remède contre la gale : la Commission permet à Simonis d'en vendre à l'extérieur des hospices puisque les galeux n'y sont pas admis. Le pharmacien prépare aussi de nombreux emplâtres, en particulier l'emplâtre de diachylon gommé et l'emplâtre de Bavière. Simonis s'occupe aussi de la confection des tisanes surveillées par le corps médical.

Après plusieurs plaintes d'officiers de santé, la tisane des malades se conservera dorénavant dans des pots de grès au lieu de vases de cuivre. Le pot à tisane doit être placé dans chaque salle près du foyer pour qu'elle soit toujours tiède. Les cruchons en cuivre feront leur réapparition au cours du siècle. Pharmacien de tous les hospices, Simonis fournit également des médicaments aux soldats et aux filles publiques atteints de petite vérole. Il approvisionne aussi la Société libre des Sciences physiques et médicales qui soigne gratuitement des indigents contagieux non admis à l'hôpital et la Caisse de prévoyance des ouvriers mineurs. Face à cette activité croissante au fil des années, un inventaire de tout le contenu de la pharmacie est dressé en présence du contrôleur et du pharmacien Micheroux, membre du jury médical. Une comptabilité pointilleuse est élaborée pour connaître précisément les entrées et sorties des médicaments.

Après la défaite de Napoléon à Waterloo et la fin de l'empire napoléonien, en 1815 le Congrès de Vienne réunit l'ancienne Principauté de Liège, en même temps que les anciens Pays-Bas autrichiens, à la Hollande. Fin 1819, chargé d'élaborer les médicaments pour les vénériennes détenues, Simonis signale son indisposition. Il meurt quelques mois plus tard en avril 1820, probablement des suites d'une intoxication mercurielle lors de la manipulation des médicaments pour les vénériens. Dorénavant, son successeur n'aura plus dans ses attributions ce type de préparation, jugée par la Commission trop dangereuse à manier[7], [8].

4 Le régime hollandais

Simonis est remplacé le 26 juin 1820 par le pharmacien François-Joseph Ancion. Son engagement est assorti de nouvelles conditions de gestion de l'officine, précisées dans le Règlement de 1826 :

- le pharmacien ne peut distribuer que les remèdes inscrits au cahier des prescriptions pharmaceutiques par les médecins et chirurgiens. Il ne peut délivrer ni vin, ni eau-de-vie, ni miel, ni sucre sauf sur prescription médicale ou comme ingrédient dans des préparations ;
- il tient trois registres:
 - le premier sert à inscrire les médicaments reçus et leur prix ;
 - le second comprend les préparations confectionnées à l'hôpital et les ingrédients employés ;
 - le troisième reprend les médicaments figurant dans les cahiers de prescriptions répartis entre trois postes: ceux de l'hôpital, des salles de la clinique universitaire et des autres hospices ;
- la pharmacie contient tous les médicaments et préparations figurant au Codex ;

- les bocaux seront tous étiquetés selon la loi ;
- le pharmacien, son aide et éventuellement un élève agréé par la Commission sont seuls autorisés à préparer les médicaments ;
- une sœur est préposée à la pharmacie. Elle sera rejointe par une sœur aidante ;
- pour la confection des médicaments, la sœur préposée fournit, contre récépissé, les drogues au pharmacien ;
- les bons de commande sont rédigés par les deux agents et adressés à la Commission ;
- à l'arrivée des produits, le pharmacien les contrôle puis les dépose au magasin géré par la sœur préposée ;
- chaque mois, un membre de la Commission vérifie les registres du pharmacien.

La Commission achète localement les plantes indigènes (herbes, feuilles, fleurs, semences, racines), l'eau-de-vie, le vinaigre, le miel, les pains de sucre, la cassonade, les huiles et les graisses. Par contre, elle se fournit en drogues exotiques et en sels chez un droguiste de Cologne ou d'Aix-La-Chapelle. Grâce à l'appui de J.P. Dupont et de Nicolas Ansiaux II, le pharmacien Ancion peut acheter une série de 116 flacons et bocaux : à large goulot pour les sels, les sulfures et les poudres et à goulot ordinaire pour les vins composés, eaux distillées et sirops. Par contre, il s'est procuré sans autorisation, et même malgré l'interdiction de la Commission, des fioles et des bocaux pour 213 florins, dépense qui est rejetée et qu'il devra lui-même honorer ! À partir de ce moment, la Commission requiert un inventaire de la pharmacie et demande aux médecins un rapport sur la tenue de l'officine. La comptabilité des entrées et des sorties est renforcée et dorénavant toute demande doit être signée par le pharmacien, la sœur préposée et un médecin, un justificatif y est souvent joint.

En septembre 1827, le pharmacien commande une petite quantité de sulfate de quinine, substance découverte sept ans auparavant par Pierre-Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou à partir d'écorce de quinquina, ce qui va permettre de prescrire le médicament à sa dose optimale. C'est probablement le professeur Jean-Nicolas Comhaire qui a introduit ce nouveau produit à l'hôpital de Bavière. En effet, en 1830, il va publier une étude intitulée « *Recherches physico-médicales sur l'emploi et l'action du sulfate de quinine* ». D'autres remèdes sont aussi acquis en faible quantité : teinture d'iode, acide prussique, eau de laurier-cerise, hydriodate de potassium. L'année 1827 connaît une autre réforme : la création au sein de l'hôpital de Bavière d'une école de pharmacie, avec à sa tête Gilles Peters-Vaust qui devient pharmacien des hospices. François-Joseph Ancion est donc informé que ses fonctions se termineront le 31 décembre. Simultanément, les deux sœurs aides-pharmaciennes réintègrent le service hospitalier, ce qui est mal vécu par la communauté[7], [8].

5 De 1828 à 1839 : Gilles Peters-Vaust, pharmacien-professeur

Le nouveau pharmacien prend ses fonctions en janvier 1828. Il jouit de la table et du logement ainsi que de deux traitements, versés par les Hospices et par la Province. À la servante préposée au pilage des graines de lin, Gilles Peters-Vaust préfère le recrutement d'un domestique, le nommé Paulus, qui pourra également entretenir son logement. Un aide-pharmacien, Philippe Jénicot, est également engagé deux mois plus tard. Candidat malheureux au concours de professeur, il est lui-même pharmacien et sa candidature a été soumise à la Commission par Peters et les officiers de santé. Célibataire, Jénicot est logé et nourri à l'établissement et jouit d'un traitement de 125 florins. Il est remplacé en juillet 1831 par Dieudonné Deprez. Dans les années 1830, l'augmentation de la population des hospices, l'accroissement de l'activité des cliniques et, de nouveau, la fourniture de médicaments aux prostituées vénériennes justifient l'engagement d'un sous-aide-pharmacien. Il est logé, nourri, chauffé et éclairé, mais ne reçoit aucun salaire. Peters et Jénicot logent dans deux chambres séparées, ce qui occasionne de grands frais de chauffage et d'éclairage, ce dont se plaint la directrice-économe. Elle préconise qu'ils partagent la même chambre. Finalement, un feu est constamment entretenu dans la chambre du pharmacien et seulement l'après-midi et le soir dans le logement de l'aide. Quant à l'éclairage, les chandelles sont remplacées par de l'huile de navette à brûler.

Dans le cadre de l'ouverture de l'école de pharmacie, des travaux sont effectués au local de la pharmacie pour ne plus y accéder que par la grande porte, certainement pour une surveillance plus aisée des élèves. Peters-Vaust fait construire une table à six tiroirs et réparer une cinquantaine de tiroirs avec couvercles pour le magasin « d'en haut », un peintre y inscrit le contenu. Du nouveau matériel est acquis : un alambic en cuivre rouge étamé d'une contenance de 25 litres et un autre de 5 litres en étain, une balance avec plateaux en bois et cordes ajustées ainsi que sept poids. À la demande des médecins de Bavière, Peters achète les appareils nécessaires à la production des vapeurs de chlore, principalement pour la désinfection des locaux de la Maternité. Un feu est entretenu toute la matinée dans le local des préparations.

Dès les premiers jours d'octobre 1830, les États députés de la Province de Liège approuvent une Pharmacopée pour les pauvres présentée par la Commission médicale et destinée principalement aux hospices et établissements de bienfaisance. Médecins et chirurgiens des Hospices devront dorénavant se conformer à ce Codex pour la prescription des médicaments et autres remèdes. Les dépenses de la pharmacie, surveillées par l'Administration, suivront ces instructions.

En août 1831, la pharmacie est sollicitée pour fournir des médicaments à la garde civile qui doit aller combattre les Hollandais. Quinze jours plus tard, les soldats sont de retour sans blessés et la Municipalité rend aux Hospices toutes les fournitures.

L'année suivante, une épidémie de choléra éclate et, de nouveau, la Ville sollicite la pharmacie des Hospices, ce qui amène Peters-Vaust à se demander si en définitive, l'officine de Bavière ne va pas devenir la pharmacie centrale pour les cholériques. Effectivement, lors des épidémies suivantes, tous les frais de prise en charge de ces malades seront à charge des Hospices. À partir de 1835, Peters-Vaust prend en charge, à la Faculté de Médecine, les cours de pharmacie pratique. Dans le courant de l'année 1839, il démissionne de son poste de pharmacien en chef des Hospices et achète une officine dans le quartier du Pont d'Isle[7], [8].

6 La nouvelle pharmacie des hospices

À partir de 1845 et jusqu'en 1849, de grands travaux sont réalisés à l'hôpital de Bavière. L'emplacement de l'ancienne brasserie fait désormais place à une nouvelle construction avec des caves, deux étages et des greniers. Au rez-de-chaussée, outre le local de l'aumônier, se trouve une nouvelle pharmacie qui donne accès à une cour où il est prévu d'établir un laboratoire pour ce service et enfin les locaux des consultations gratuites. Les étages sont occupés par les logements de l'aumônier et du personnel de la pharmacie. L'administrateur Charles Davreux, lui-même pharmacien, s'est particulièrement investi dans le fonctionnement de la nouvelle pharmacie de Bavière, que l'on cite comme une des plus belles du pays. Quelques années plus tard, un laboratoire est construit mais n'est pas suffisamment isolé de la pharmacie, ce qui engendre quelques problèmes : ainsi, en 1864, des émanations des préparations chimiques attaquent les balances et objets métalliques, ce qui nécessite quelques réparations. En 1866, les analyses chimiques des denrées (vin, beurre, huile, vinaigre, genièvre,...), auparavant confiées aux laboratoires universitaires, sont aux mains du pharmacien, qui a, pour ce faire, reçu tous les instruments nécessaires.

La pharmacie va accueillir un personnel de plus en plus nombreux : outre le pharmacien en chef et son aide, lui aussi pharmacien, un sous-aide, candidat en pharmacie, est engagé, un second en octobre 1875. Les auxiliaires externes sont choisis de préférence parmi les élèves en pharmacie de l'Université de Liège qui viennent s'y former en dehors de leurs cours. Un ou plusieurs domestiques travaillent aussi à l'officine et, dans les années 1880, un tisanier. De 1857 à mars 1864, c'est le pharmacien Alexis Thomas qui est aux commandes. Il est considéré comme un habile praticien. Sous sa conduite, la pharmacie est un modèle de bonne tenue et pourvoit aux besoins divers dont elle est chargée avec toute la promptitude nécessaire.

En janvier 1864, Alexis Thomas propose un formulaire simplifié pour les prescriptions médicales dans les cahiers de visite des médecins. Les praticiens émettent de nombreuses critiques quant à l'insertion de leurs spécialités et finalement le projet est abandonné. En 1880, dès que la gestion médicale est aux seules mains des universitaires, il sera impossible à la Commission d'imposer un formulaire spécifique qui aiderait pourtant le pharmacien dans sa tâche. Pour remplacer Thomas à son décès, le Dr Charles Frankinet est d'avis que Jean Putzeys conviendrait à ce poste. Il est engagé jusqu'en 1868. Son successeur, Félix Albert, voit l'application du nouveau Règlement quelques mois seulement après son engagement. Ce Règlement de l'hôpital de Bavière paraît en octobre 1869 : 39 articles y décrivent avec précision le personnel et l'activité de la pharmacie des hospices. Le pharmacien et l'aide-interne perçoivent un salaire fixé par la Commission. Ils sont logés dans les locaux de la pharmacie ; le pharmacien est également chauffé et éclairé. Ils ne reçoivent pas de repas complets, seulement 600g de pain blanc et un litre de bière chacun. Les aides ont droit à deux demi-journées de congé par semaine. Quant au pharmacien, il peut s'absenter une journée pour autant que le service soit assuré par un aide. Le remplacement en cas de maladie, quant à lui, n'est pas évoqué dans le Règlement et provoque parfois des situations pour le moins particulières. Ainsi, début février 1878, l'aide en pharmacie, François Dewals, tombe malade. Félix Albert fait alors appel à son frère comme remplaçant, sans en avvertir directement la Commission qui finit par accepter cet intérim. La situation se répète l'année suivante.

En avril 1879, une nouvelle fonction apparaît : un aide-pharmacien, Godefroid Vyghen, est affecté aux préparations de la polyclinique universitaire et son salaire (1 800 francs) pris en charge par l'Université. Félix Albert est retraité fin 1883. Il est remplacé pendant quelques mois par un dénommé Barthals. Henri Wernke lui succède fin octobre 1884. Né en 1854, Wernke est engagé comme aide-pharmacien à l'hôpital des Anglais en octobre 1881. Diplômé candidat en pharmacie, il est logé, nourri et reçoit un salaire de 900 francs. Souhaitant mener à son terme l'examen de pharmacien, il sollicite l'aide de la Commission. Il lui est seulement accordé une semaine de congé pour obtenir son diplôme. Lorsque l'emploi de pharmacien se libère à l'hôpital de Bavière, Wernke y est nommé. Une période de conflits s'ouvre alors entre le pharmacien et le corps médical ainsi qu'avec le médecin-directeur de la Maternité, mais également avec son personnel, notamment avec son aide François Dewals. Sont en cause les logements du pharmacien et de son aide. Veuf, Dewals se voit retirer en 1886 la jouissance d'une chambre, obtenue deux ans plus tôt juste avant l'arrivée du nouveau pharmacien. Wernke, également veuf, veut pouvoir établir sa mère près de lui, ce qui est accordé par la Commission. Un an plus tard, Dewals se remarie à une mercière qui continue son commerce et ne se rend à l'hôpital que

pendant les quatre nuits où son mari est de garde. Le pharmacien estime que l'hôpital n'est pas un pied-à-terre et interdit l'entrée de l'hôpital à l'épouse qui serait aussi cause de scandales. Début 1890, Wernke se remarie et veut occuper tout le logement de la pharmacie. Une chambre équipée servira dorénavant pour les gardes de l'aide. L'internat est retiré à Dewals qui continue pourtant à prester quatre nuits par semaine ! Au fil des années, de nombreuses querelles éclatent à la pharmacie. Plusieurs fois la Commission rappelle Wernke à l'ordre, surtout quand le différend l'oppose au corps médical. Si Wernke reste en fonction jusqu'à sa retraite en 1914, c'est que la Commission voit certainement en lui un précieux défenseur de la rigueur budgétaire[8].

7 Le XX^{ème} siècle

L'art de guérir est en pleine mutation, tant sur le plan scientifique que sur celui du statut de ceux qui l'exercent. Les deux guerres mondiales ont toutes deux été le catalyseur d'avancées scientifiques et sociales majeures. Les champs de bataille sont le lieu d'expérimentations et de mises au point de techniques qui changeront la pratique de la médecine et de la chirurgie. D'autre part, une autre médecine se dessine, elle se veut plus éthique. Les guerres mondiales ont mis fin au mouvement d'adulation de la science, entamé au XIX^{ème} siècle. Hiroshima et Auschwitz ont montré dans toute leur démesure jusqu'où pouvait mener le culte du progrès. Les scientifiques prennent conscience des enjeux sociaux, politiques et éthiques de leur pratique.

Les progrès sont immenses. Au lendemain de la Première guerre mondiale, douleur, hémorragie et infections sont maîtrisées ; le développement de l'immunologie engendre une meilleure compréhension des groupes sanguins. L'entre-deux-guerres voit aussi la naissance de la génétique et de la biologie moléculaire, issue de la chimie physiologique. Dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle c'est la propagation de l'insuline, des sulfamidés et de la streptomycine.

Les pharmaciens se rassemblent au sein d'organisations (OPHACO – 1946 –, Ordre – 1949 –, APB – 1950 –) et dénoncent notamment le cumul médico-pharmaceutique. En 1976 le législateur précise enfin que « *l'exercice simultané de l'art médical et de l'art pharmaceutique est interdit même aux porteurs de diplômes conférant le droit d'exercer chacune de ces professions* ».

L'ère de l'industrie pharmaceutique naît avec les nombreuses nouvelles substances pharmaceutiques mises au point. Tout d'abord de façon anarchique car les officines possèdent leur propre laboratoire et assurent les productions. En 1953, près de sept cents laboratoires sont présents sur le territoire belge. En 1955 l'obligation est faite à tout fabricant de travailler avec un pharmacien d'industrie. Face aux scandales comme celui du Softenon® en 1962, l'industrie pharmaceutique est encore contrôlée davantage[8].

À cette époque la pharmacie hospitalière de Bavière voit ses activités changer : il s'agit à la fois de poursuivre les activités de préparations hospitalières mais également d'acheter des spécialités pharmaceutiques. Les préparations hospitalières sont confiées à divers corps de métiers, formés sur le terrain pour la plupart sous la supervision de pharmaciens. Les activités d'achat sont, à l'époque, envisagées purement sous l'angle logistique. Les préparations se font dans un local réparti sur deux niveaux : une immense cuve au sous-sol et les sacs de matières premières au rez-de-chaussée[34].

8 1970 : vers le futur

En 1967 Jean-Pierre Delporte termine brillamment ses études de pharmacie à l'Université de Liège et envisage de les poursuivre avec une spécialisation en Industrie. Le Professeur François Jaminet, professeur de pharmacie galénique, lui propose de réaliser une thèse de doctorat au sein de son service. Son sujet est l'enrobage entérosoluble des formes galéniques solides. Il a collaboré avec plusieurs firmes pharmaceutiques sur le développement de ces nouvelles formes galéniques qui représentaient le renouveau après les dragées³². Très vite il est chargé de la mission de concevoir la pharmacie hospitalière du futur nouvel hôpital. Dès 1971, il effectue de nombreuses visites à l'étranger en France, en Suède, en Suisse, aux Pays-Bas, aux USA (Chicago, Boston, Columbus,...) pour s'inspirer des modes de fonctionnements innovants pour le nouvel hôpital prévu au Sart-Tilman. Il y visite des pharmacies hospitalières à la recherche de modèles innovants pour assurer la logistique et l'informatique de sa future officine. C'est d'ailleurs des Pays-Bas que vient le modèle de prescription double « papier – copie carbone autocollante » qui se veut sécurisée en évitant le recopiage et qui est utilisé jusqu'en 2006 où il est supplanté service après service par la prescription informatique. L'activité pharmaceutique de l'époque consistait jusqu'alors principalement à acheter des spécialités pharmaceutiques et à les transférer, par caisses, vers les pavillons de soins. Le souhait est d'introduire une distribution centralisée et nominative. À côté de ces développements organisationnels à mettre en œuvre, il s'agit également pour Jean-Pierre Delporte de travailler sur l'aménagement de la future pharmacie. L'architecte Vandenhove a initialement prévu 200m² pour la nouvelle pharmacie. Après moult palabres, la surface est portée à 1 500m² avec un local dédié pour le stockage des perfusions, dont le volume occupé est considérable. Par ailleurs, les plans sont revus à de nombreuses reprises. Initialement, la pharmacie était prévue au 5^{ème} sous-sol mais la rampe d'accès ne

³² Il a mis au point l'Accenterine®, le DeltaCortril® et a effectué de nombreux développements pour enrober les comprimés d'acide valproïque. Une fois en fonction, ses relations avec l'industrie pharmaceutique resteront intactes et lui permettront d'obtenir de ces derniers des conseils avisés sur le choix des équipements et des techniques de préparations.

permettait pas aux camions d'accéder au quai de déchargement prévu. Elle a donc été transposée au niveau -4, occupant une partie des locaux qui avaient été prévus pour la morgue³³. Fonctionnellement, ce sont les débuts de l'informatique. Le matériel est mis à disposition mais aucun programme ne fonctionne à l'époque. C'est Daniel Bourdoux, pharmacien, et Daniel Fraipont, responsable des magasins généraux, qui mettent en place un programme informatique « IMS » (Informatique Magasin et Stérilisation), affublé d'un « P » pour « Pharmacie »³⁴.

À la même époque, au sein la pharmacie de l'Hôpital de Bavière, 5 pharmaciens (Alice Fillet – Comhaire, Eliane Foidart, Émile Leclercq, Fernand Mathot, Pierre Meuwissen) travaillent sous la direction de Joseph Demonceau. Michel Deprez, technicien en chimie, travaille plus spécifiquement à la réalisation des préparations. Pour les autres tâches il y a 4 à 5 assistants en pharmacie. L'équipe est complétée par 4 ouvriers affectés à la réalisation des préparations et 3 à 4 ouvriers supplémentaires pour les manipulations des différentes préparations réalisées en cuve. Il y a également 3 encodeuses chargées de recopier les relevés P (ou formulaire jaune) ; cela consiste à inventorier ce qui a été utilisé chez le patient (notamment les bouteilles et flacons utilisés de façon à les récupérer pour les laver et les recycler). Par ailleurs, un des ouvriers travaillait également la nuit pour assurer le lavage des flacons et l'étiquetage des préparations.

En ces temps-là les activités préparatoires sont nombreuses et variées. La formulation des préparations se base sur les ouvrages de référence de l'époque (Pharmacopées, Formulaires nationaux, Dorvault³⁵,...) ou sur de la littérature ou de la correspondance avec des hôpitaux internationaux. Les matières premières sont commandées chez Merck™ ou chez un fabricant italien et, comme l'exige la législation, elles font l'objet d'analyses sommaires à la réception. Les données de stabilité sont très limitées et les analyses physico-chimiques se font avec les moyens disponibles à l'époque : spectrophotométrie UV-Visible, dosage titrimétrique direct ou en retour, chromatographie sur couche mince, point de fusion, réactions colorimétriques spécifiques « à la touche ».

De très nombreuses préparations sont réalisées. Beaucoup sont devenues désormais obsolètes mais néanmoins certaines préparations existent toujours au Formulaire thérapeutique ; d'autres ont été commercialisées par l'Industrie.

³³ C'est d'ailleurs dans une salle carrelée des plinthes au plafond que sont réalisées les préparations de chimiothérapies jusqu'en 2020.

³⁴ « PIMS » sera utilisé jusqu'à l'acquisition et le déploiement d'APO®.

³⁵ François Dorvault est un pharmacien français, fondateur et directeur de la Pharmacie centrale de France. Il est le créateur d'un livre éponyme « L'Officine, ou Répertoire général de pharmacie pratique » (1^{ère} édition en 1844, 23^{ème} édition en 1995).

Citons, parmi les préparations non stériles, entre autres :

- cachets de sel (NaCl) ;
- pilules « valériane – crataegus – passiflore – sécobarbital » ;
- flacons de Mercurochrome® (merbromine), d'éosine, de Merfen® (borate phénylmercurique), de teinture d'iode,... ;
- bouteilles d'eau diurétique³⁶ (mélange d'eau, de bicarbonate, de sulfate et de magnésium),... ;
- sirops, solutions, potions et élixirs divers (acide picrique, bromoforme, théophylline, caféine, acétate...) ;
- sachets d'oxalate, de citrate (pour des tests de coagulation sanguine), de phénophtaléine (laxatif) ;
- suppositoires à l'antimoine, au bismuth, au collargol,... ;
- bâtonnets de nitrate d'argent ($\text{AgNO}_3 + \text{KNO}_3$).

De nombreuses solutions diluées sont préparées (NH_3 , HCl, Javel,...) et cela donne lieu à des accidents par manque de contrôle et de moyens (on utilise à l'époque des seaux comme contenants). Plus d'une fois les lieux sont évacués en raison de dégagements toxiques générés par des mélanges malheureux...

Après la publication en 1973 de résultats démontrant l'activité antibactérienne du sulfadiazinate d'argent, une crème est mise au point à l'Hôpital de Bavière avant d'être reprise par la société Duphar qui la commercialise sous le nom de Flammazine®.

Des préparations plus insolites sont réalisées :

- Advocaat pour les tests hépatiques : mélange de jaunes d'œufs, d'alcool, de sucre et de glycérol par lots de 10 litres. Il y a peu (décembre 2022) une demande de préparation de Boyden (50g œuf, 14g de rhum blanc, 15g de glycérol, 2,5g de saccharose et 20g d'eau conservante) a été réclamée.
- Potion cordiale : mélange de sirop d'écorces d'oranges amères (50), teinture de cannelle (10) et vin de Banyuls (150).
- Vin de Malaga³⁷, fabriqué en dame-jeanne de 50 litres (Figure 18) puis reconditionné en bouteilles de 250ml.

³⁶ Pour assurer une technique et un niveau de qualité adaptés à cette tâche, des visites approfondies de l'usine de conditionnement des eaux de Chaudfontaine sont menées.

³⁷ Vin rouge ou rosé « de bonne qualité » auquel on ajoute du caramel, des clous de girofle et des feuilles de laurier.

- Des consommables de l'Hôpital : dentifrice, sticks à lèvres, eau de Cologne, bain mousse³⁸.



Figure 18 : Dame-jeanne de 50 litres[35].

Les solutions concentrées de dialyse, au nombre de 3 formulations qui diffèrent selon la teneur en calcium et potassium, sont préparées par les ouvriers dans une énorme cuve de ± 1400 litres avec une hélice mélangeuse au fond. Les poudres sont pesées et déversées dans la cuve et dissoutes dans de l'eau produite sur place grâce à un purificateur d'eau de marque suisse Katadyn® qui génère des ions argent par électrolyse³⁹. La préparation, très concentrée en électrolytes et non stérile, est conditionnée dans des bidons de 10 litres. La dilution finale est faite dans les unités de soins au moment de l'utilisation. À la suite d'infections, les cliniciens interpellent la pharmacie pour s'assurer que l'eau de dilution est de qualité satisfaisante. C'est à cette occasion que la Pharmacie acquiert une expertise reconnue dans les missions d'hygiène au sein de l'hôpital : usage des savons, antiseptiques et des désinfectants à bon escient, stérilisation, entretien des humidificateurs et des respirateurs,...[36], [37]

Vers 1971 la pharmacie de l'Hôpital de Bavière acquiert un flux laminaire horizontal dans lequel différentes préparations stériles sont réalisées (Figure 19). C'est une démarche novatrice ; les 1^{ères} installations ont vu le jour 5 ans auparavant, aux Etats-Unis. Les premières réalisations en conditions de stérilité sont réalisées rapidement par Fernand Mathot et Alice Fillet. Ils mettent au point des préparations d'alimentation parentérale destinées aux prématurés, à la demande des Professeurs Jacques Rigo et Jacques Senterre, et ce à partir de spécialités renfermant un mélange d'acides aminés (Vamin®, Pharmacia⁴⁰) et de glucose (Baxter). La quantité produite monte rapidement à 30 à 50 poches par campagne et Mme Fillet impose la réalisation de tests de stérilité

³⁸ Formule faite à base de Texapon®, chlorophylle, essence de pin sylvestre.

³⁹ À ce jour la société Katadyn existe toujours et est le leader mondial du traitement mobile de l'eau et fournit l'industrie du transport maritime, des armées et d'organisations de secours.

⁴⁰ Pharmacia est devenu, après plusieurs fusion, Fresenius Kabi.

et d'apyrogénicité. Cette dernière a appris comment faire les contrôles de stérilité tout d'abord au laboratoire de l'Hôpital puis au SCM de l'APB lors de stages auprès de Mme Gérard en 1973 (suivi plus tard d'un second en 1980) et également auprès du Professeur Jean Demonty. Ce sont les premières préparations de haute technicité, stériles et apyrogènes[38], à être fabriquées et contrôlées par la Pharmacie. En 1978 ce sont les préparations d'alimentation parentérale pour adultes qui sont mises au point et produites. Au départ par répartition aseptique pour les petites productions, un système de répartition par filtration au départ d'une cuve sous pression est ensuite utilisé afin de répondre aux besoins et, notamment, la production pour des hôpitaux extérieurs. Le remplissage est facilité par l'utilisation d'une pompe péristaltique contrôlée au moyen d'une électrovanne et le contenu est géré par pesée. Les solutions sont conditionnées sous forme de poches Fenwal® à souder. Des électrolytes sont ajoutés aux préparations ; il s'agit de mélanges développés en interne et dénommés « A » et « B » préparés à base de poudres et stérilisés par autoclavage (Tableau 2).

Tableau 2 : Composition des électrolytes A et B préparés au CHU de Liège.

Électrolytes A		Électrolytes B	
MgSO ₄ .7H ₂ O	29,6g	KH ₂ PO ₄	100,200g
KCl	64,4g	Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	11,476g
NaCl	38,1g	Eau ppi	pf 2 litres
Acétate sodique.3H ₂ O	102,4g		
Lactate sodique 50%	107,1g		
Eau ppi	pf 2 litres		



Figure 19 : Travail sous flux laminaire horizontal à l'Hôpital de Bavière dans les années 70[39].

En 1981 des essais sont réalisés pour introduire des lipides dans les alimentations mais c'est un échec en raison de contaminations microbiologiques fréquentes et rapides.

Citons, parmi les préparations stériles, entre autres, les collyres au KI, à l'Argyrol®, les solutions d'irrigation intrapéritonéale dites de Trémolière⁴¹ et les solutions d'irrigation intravésicale d'alun.

La solution cardioplégique est fabriquée sur base des publications du St Thomas' Hospital de Londres. À ce jour sa production est toujours réalisée à raison de 900 flacons par an.

Du liquide céphalo-rachidien (LCR) artificiel est préparé afin de visualiser les fractures de la base du crâne : en ajoutant un radioélément, les fuites de liquide sont visibles au niveau du trait de fracture. Les progrès flagrants de l'imagerie médicale rendent cette préparation obsolète. Elle est néanmoins toujours utilisée par les neurochirurgiens car le LCR artificiel réduirait l'importance et la durée des vertiges observés en période post-opératoire chez les patients opérés d'une ventriculostomie ou d'un neurinome de l'acoustique par rapport aux solutions cristalloïdes commerciales.

Un collyre à base de timolol est préparé à base de comprimés de Blocadren® qui sont broyés et dispersés puis filtrés sur un verre fritté avant d'être formulés en collyre et ce, bien avant la mise sur le marché des spécialités toujours disponibles à ce jour.

Des injections intracaverneuses de prostaglandines sont formulées pour la prise en charge des patients souffrant d'impuissance. Leur fabrication cesse à la commercialisation du Caverject® par Pfizer.

Des ampoules de folinate de calcium de 1 et 3ml existent sur le marché mais sont peu appropriées pour la préparation des cures de sauvetage prescrites avec les traitements de méthotrexate. Dès lors la pharmacie produit des flacons de 20ml de solution stérile et des bouteilles de solution buvable de 250ml. Ce travail laborieux mobilise des stagiaires infirmières qui sont envoyées à la pharmacie pour aider à l'ouverture des ampoules. Afin de faciliter le travail, un dispositif est conçu sur mesure : il permet de positionner les ampoules verticalement de façon bien alignée. Une lame coulisse de façon à guillotiner, en une seule manœuvre, les têtes des ampoules. Le contenu des ampoules est ensuite prélevé à l'aide d'une pompe pour être conditionné ensuite soit en ampoules, soit en flacons. Des tests de stérilité et d'apyrogénicité sont menés sur chaque lot fabriqué (Figure 20).

⁴¹ Connues et disponibles en France aujourd'hui sous le libellé « Acide lactique pH 4.5 »

9 1985 – 1987

Les lits d'hospitalisation quittent, service par service, Bavière pour le CHU au Sart-Tilman.

Les activités de la Pharmacie doivent continuer sur les 2 sites et le nouveau circuit du médicament doit également être mis en place. Afin de constituer les stocks des différentes unités de soins en préparations magistrales le Professeur Jean-Pierre Delporte bénéficie de l'aide de deux de ses collègues qui travaillent dans le laboratoire de Pharmacie galénique du Professeur François Jaminet : Jean-Paul Dechesne et le futur Professeur Luc Delattre. Des techniciens et des préparateurs quittent des services qui doivent se défaire d'agents en surnombre pour rejoindre la Pharmacie.

En raison du manque d'espace et des restrictions budgétaires pour engager du personnel, tout ce qui peut être acheté l'est et le nombre de préparations réalisées est nettement réduit. Seules les préparations à caractère essentiel et non disponibles dans l'Industrie pharmaceutique sont réalisées au CHU du Sart-Tilman.

C'est dans ces nouveaux locaux que la recherche sur la formulation et la préparation d'une alimentation parentérale ternaire est reprise. La composition est travaillée avec le Professeur Pierre Damas et est mise au point avec le laboratoire de galénique. En 1987, les poches sont fabriquées sur base régulière par Régine Lemestré et Michel Deprez ; elles sont fabriquées jusqu'en 2008 où les premières poches commerciales sont fournies par l'Industrie d'abord sous forme de mélange binaire ou ternaire stockés en poches au réfrigérateur avant la mise sur le marché, vers 2014, de poches tricompartimentées. Cette avancée a radicalement modifié les activités de production de la pharmacie puisque, à partir de ce moment, seules quelques poches sont encore fabriquées « à la carte » pour les patients aux besoins très spécifiques (enfants hospitalisés à l'unité stérile, grands brûlés).

En 1987, c'est le transfert du service d'Oncologie. Avec l'accord du Professeur Georges Fillet, les préparations des poches de chimiothérapie, qui jusque-là étaient préparées par les infirmières au chevet du patient, sont réalisées à la Pharmacie. C'est en effet à cette époque que les premières préoccupations de sécurité au sujet de la manipulation des agents cytotoxiques sont publiées. La réalisation des préparations est confiée à Yvan Huon, pharmacien et Arlette Pirard, technicienne[34], [35], [39].

10 2003

Je suis engagée en tant que pharmacien hospitalier au CHU de Liège en mars 2003, lorsqu'Yvan Huon succède à Jean-Pierre Delporte comme pharmacien titulaire. Yvan Huon occupe alors le

poste mixte de pharmacien responsable de la gestion des « Prothèses et Implants » et des préparations de chimiothérapies. À mes débuts les activités de production sont scindées : la production des cytotoxiques est supervisée par un pharmacien et les activités de préparation des médicaments stériles et non stériles sont sous la responsabilité du pharmacien de l'officine, tout comme la gestion des essais cliniques.

Les préparations de chimiothérapie sont réalisées sous un PSM2b à deux postes dans un local non classé qui sert à la fois de lieu de préparation, de conditionnement et de stockage. Les ordonnances reçues sous format « papier » sont recopiées et encodées dans le logiciel « maison » PIMs. Ces opérations administratives sont effectuées dans un local partagé avec une technicienne qui réalise les analyses physico-chimiques des préparations stériles. Il y a trois préparatrices dédiées qui travaillent à cette tâche.

Les préparations stériles non cytotoxiques sont réalisées dans deux flux laminaires horizontaux (un simple poste et un double poste) placés dans un local non classé séparé du couloir par un sas non classé. La préparation des solutions à stériliser est réalisée dans un local où les activités administratives sont également menées. Les deux locaux sont séparés par un autoclave et en contact direct avec la zone de passage desservant la pharmacie et les unités de soins. Il y a 3 préparateurs dédiés qui travaillent à cette tâche.

Les préparations non stériles sont réalisées au sein même de l'officine distribuant les médicaments. Les armoires renfermant les matières premières sont placées à l'arrière de la pharmacie ; un plan de travail a été dégagé pour la réalisation des préparations dans la cuisine et la zone de repos. Les préparations sont réalisées par les assistants ou les pharmaciens de l'officine, selon l'expertise de chacun. Les fiches de fabrication sont inexistantes.

Les médicaments expérimentaux sont gérés par le pharmacien de l'officine hospitalière ; le stockage est fait dans un coffre-fort situé dans les chambres froides ou dans le stock des stupéfiants.

Peu de temps après mon arrivée les activités ont commencé à croître :

- le nombre de traitements de chimiothérapie à préparer a commencé à augmenter ;
- les préparations non stériles se sont diversifiées ;
- le nombre des essais cliniques a nettement augmenté, de même que les exigences pour leur gestion.

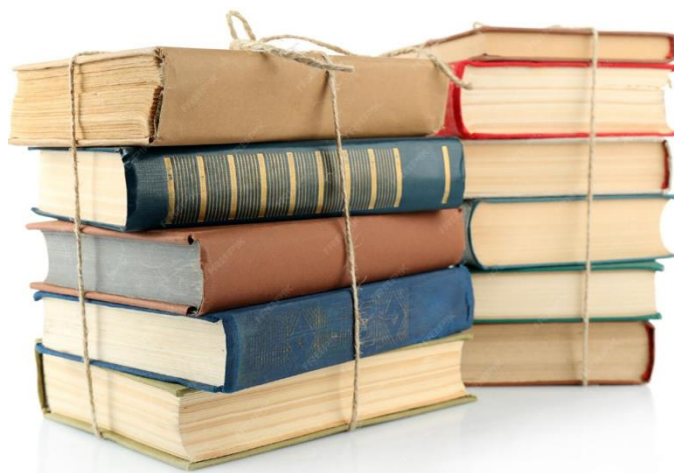
A contrario les activités d'analyses physico-chimiques sont réduites : les techniques analytiques sont en pleine révolution et l'analyse par spectrophotométrie UV-Visible n'est plus défendable.

Par ailleurs de nouvelles dispositions légales mettent en place le contrôle des matières premières pharmaceutiques par le fournisseur et non plus par le pharmacien utilisateur. Jusque-là des tests sommaires devaient être effectués sur toutes les matières premières entrantes : il s'agissait principalement de dosages colorimétriques simples, de tests d'identification sommaires et de détermination du point de fusion. Les réactifs et le matériel utilisés pour ces activités prennent beaucoup de place.

Afin de répondre aux besoins et aux exigences minimales il fallait repenser les zones de préparations. C'est ce à quoi je me suis engagée.

Cadre légal et normes

Textes de référence



IV. LES TEXTES DE RÉFÉRENCE

1 Prémices

Vers le cinquième siècle avant notre ère, en Grèce, [Hippocrate](#) joue un rôle de compilateur et de réformateur. Sous son nom, sont conservés plus de quarante traités rassemblant l'état des connaissances médicales de ce temps basées sur l'observation directe des cas et des faits. Si aucun de ces documents n'est purement pharmacologique, la lecture de ces ouvrages nous initie à des préparations déjà complexes. Ces écrits attestent l'existence de nombreux médicaments, d'injections, de macérations, de lavements, de suppositoires... d'origines végétale, animale ou minérale à base de fiente d'âne, de cerf, de chèvre, de beurre, de lait, de graisse, de miel, de cornes, de serpents, d'airain, d'alun, d'argent,...

Dès le III^{ème} siècle avant Jésus-Christ, l'école d'Alexandrie prend le relais de la Grèce et préside aux destinées de l'évolution médicale. Cependant c'est la Rome du siècle d'Auguste qui lègue le plus de documents médicaux. Parmi les latins, citons le « *De re rustica* » du [Caton le Vieux](#) (pour qui le plus précieux des médicaments paraît être le chou), le « *De arte medica* » de [Celse](#), « *l'Histoire naturelle* » de [Pline](#), et un traité de pharmacologie, écrit en grec par [Dioscoride](#) (dont la traduction latine, au XV^{ème} siècle, sous le titre « *Materia medica* », donnera son nom à la matière médicale dont le synonyme plus récent est la pharmacognosie).

Au siècle suivant, une place particulière doit être réservée au célèbre [Galien](#), né en 130. Philosophe, grammairien, physicien et astrologue, grand voyageur et violent polémiste, médecin et pharmacologue, ce Grec d'origine occupe une place toute particulière dans l'histoire de la pharmacie. Préparant lui-même ses médicaments avec les drogues qu'il rapportait de ses lointains voyages, il s'attachera à perfectionner les formes sous lesquelles pilules, onguents, emplâtres devront être le plus commodément administrés. Galien publiera plus de cinq cents traités dans lesquels il consigne, le premier, des formules précises pour la présentation de certains médicaments ; ce qui vaudra à cette partie de l'art pharmaceutique la dénomination toujours actuelle de galénique. Les Arabes partagent, avec les copistes des couvents, le mérite d'avoir contribué à transmettre le précieux héritage de l'Antiquité enrichi d'enseignements recueillis en Perse ou aux Indes, mêlé de traditions juives et assyriennes. Outre les célèbres médecins des XI^{ème} et XII^{ème} siècles qui ont pour nom [Avicenne](#), [Albucasis](#), [Averroes](#)..., deux pharmacologues s'illustreront particulièrement. Dans son « *Corps des simples* » le grand voyageur [Ibn-el-Baytar](#), médecin des émirs égyptiens, décrit plus de quatorze cents matières premières dont trois cents tels que l'ambre, le musc, la girofle...sont mentionnées pour la première fois. Le « *Manuel de l'Officine* » par [Cohen-El-Attar](#) du Caire, contient, outre des règles

déontologiques précises à l'usage des apothicaires, plusieurs recommandations détaillées sur la récolte et la conservation des simples, ainsi que sur la préparation des médicaments.

On retrouve dans cet ouvrage, une introduction sur les matières suivantes :

- produits exotiques tels que le sucre de canne, le camphre, les épices, les aromates... ;
- préparations nouvelles telles que les sirops, les loochs⁴², les juleps⁴³, les élixirs ;
- opérations spéciales telles que la distillation et la percolation ;
- usage de l'alambic permettant la réalisation d'alcools, d'alcoolats, d'essences et eaux aromatiques ;
- utilisation de vases de conservation en faïence ;
- détails sur le mode opératoire pour dorer les pilules,...

ce qui témoigne du développement de la thérapeutique arabe.

Par ailleurs, l'alchimie débute et, par une combinaison du soufre et de métaux, elle permet l'obtention de sulfure de mercure et d'arsenic...

L'occupation de l'Espagne, les pèlerinages et les croisades, les multiples rapports commerciaux en Méditerranée via Venise ou Gênes, les contacts scientifiques à Tolède et Salerne, permettent la transmission des connaissances médicales de l'Islam au monde occidental, favorisant ce renouveau intellectuel perçu dans nos régions dès le XIII^{ème} siècle.

Au travers de l'école de Salerne, « première université d'Occident », la synthèse des courants médico-pharmaceutiques grec, latin et arabe s'opère petit à petit. L'ouvrage capital pour la pharmacie, connu sous le nom d' « *Antidotarium magnum* », est composé dans les premières décennies du XII^{ème} siècle. Ce premier « Codex pharmaceutique » connaît un abrégé au XIII^{ème} siècle : l' « *Antidotaire Nicolas* ». C'est une sorte de formulaire dans lequel sont codifiées les ordonnances de l'Ecole, qui constitue pour presque tous les apothicaires européens jusqu'au XVII^{ème} siècle, l'ouvrage fondamental de leur bibliothèque.

A partir du XIII^{ème} siècle, les mentions de médecins deviennent plus fréquentes ; néanmoins, leur niveau scientifique nous est inconnu. À la même époque l'œuvre du naturaliste [Thomas de Cantimpré](#) marque la région liégeoise : il fréquente les écoles liégeoises durant onze ans, embrasse la règle des chanoines réguliers de Saint-Augustin, suit à Paris les cours d'Albert le Grand puis devient sous-prieur des Dominicains à Louvain. Son œuvre en vingt volumes, le « *De natura rerum* », publiée vers 1240, comprend notamment une description des plantes

⁴² Médicaments sirupeux contenant un mucilage et une émulsion.

⁴³ Préparations liquides calmantes, composées d'eau et de sirop avec une faible quantité d'opium ou autres substances médicinales.

médicinales alors connues. Dans un domaine plus humble et plus local, un scribe, nommé [Libert](#), édite, dans la seconde moitié du XIII^{ème} siècle, le « *Médecinaire liégeois* ». Ce recueil, réalisé d'après des sources inconnues, renferme des recettes en langue vulgaire et comprend des formules, composées dans l'esprit de Galien, de médicaments « magiques » tirés du corps du vautour, des amulettes et d'incantations diverses : « *Pour les oreilles qui entendent peu. Prends trois baguettes d'aubépine et mets sur le feu, tords les bien et recuis ce qui en sortira, mélange le avec du miel, avec de l'huile et mets dans les oreilles. Mets dessus de la poudre de sang-dragon* ».

L'assistance aux pestiférés et les soins prodigués généreusement par les ordres religieux sont souvent bien inutiles face aux grandes épidémies qui endeuillent l'Europe. Liège n'échappe pas au fléau et la peste noire pénètre dans la principauté vers 1349. Devant l'ampleur de la calamité, les populations considèrent le mal comme une manifestation de la colère divine mais certains, néanmoins, chercheront des remèdes plus rationnels. [Jean de Bourgogne](#) dit à la Barbe, dans son traité « *De epidemi* » ou « *De pestilantia* » rédigé entre 1365 et 1370, recommande les fumigations aromatiques pour chasser les vapeurs pestilentiellles, préconise la saignée et vante les mérites d'un onguent aromatique dont un apothicaire liégeois connaît seul la recette.

En 1353, le décret de [Jean le Bon](#) (1319 – 1364) stipulait que : « *les dicts apothiquaires feront loïaument le mestier de l'apothiquairerie et qu'ils auront le livre qu'on appel Antidotaire Nicolas corrigé par les maistres [...] et que nul ne pourra entreprendre le commerce d'apothiquairerie s'il ne sçait lire les recettes* ».

La découverte de l'imprimerie (1435 – 1440), moyen puissant de documentation et de vulgarisation, permet aux différents textes d'être davantage reproduits et diffusés.

[Remacle Fusch](#)⁴⁴ (1507 – 1587) a publié plusieurs ouvrages à caractère médico-pharmaceutique. Dans son « *Traité de la maladie d'Espagne* » (1541) il livre le remède du bois de Gayac, destiné à soigner le fléau de la syphilis. Les « *Plantarum omnium nomenclaturae* » (1541) constituent un véritable dictionnaire polyglotte comprenant la description de quelque trois cent cinquante plantes médicinales les plus usitées, ainsi que leur synonyme en wallon liégeois. Quant au « *De Plantis antehac ignotis* » (1542), il décrit les espèces végétales inconnues des Anciens et que les découvertes géographiques récentes venaient de porter à l'attention des Européens. Fusch contribue aussi au développement de la science pharmaceutique par l'édition d'un ouvrage sur les eaux et les électuaires distillés à partir des plantes : « *Historia omnium aquarum* » (1542) ainsi que par la réalisation de tables de classement des médicaments par types et par effets :

⁴⁴ Le nom de ce liégeois a été donné à la rue qui a abrité l'Institut de Pharmacie de l'Université de Liège jusqu'en 1998 et qui abrite le Jardin botanique dont les serres, entre autres, sont classées au patrimoine de Wallonie.

« *Pharmacorum omnium tabulae* » (1546) qui connaîtront plusieurs éditions. Son frère, [Gilbert Fusch](#) (1504 – 1567), médecin d'Erard de la Marck publiera, outre d'intéressants traités médicaux, le premier livre consacré aux eaux de Spa et autres fontaines médicinales de nos régions. Cet ouvrage, « *Des fontaines acides de la forest d'Ardenne* » (1559), expose les vertus purgatives et diurétiques des eaux de Spa et leur attribue même la guérison de la lèpre et de la vérole. Les éditions latine, française, espagnole et italienne de ce traité traduisent l'intérêt qu'il suscita. L'analyse des eaux minérales et leur valeur curative orientent médecine et pharmacie sur une voie novatrice. Jusqu'alors l'étude des plantes représentait la base de l'enseignement de la pharmacie. Mais si l'apothicaire peut aisément reconnaître une plante, une racine, une herbe, il en ignore toujours les principes actifs.

[Paracelse](#) (1493 – 1541), médecin et alchimiste, se révolte contre la médecine traditionnelle et extrait les principes actifs et curatifs des végétaux et des minéraux afin d'en retirer la « quintessence ». Il purifie des substances à chacune desquelles il attribue un pouvoir sur une maladie déterminée. Partisan de préparations pharmaceutiques telles qu'extraits et teintures alcooliques, plus efficaces que les électuaires et les sirops, Paracelse conseille l'emploi d'une teinture d'opium spéciale, le laudanum, et enrichit la pharmacopée de préparations d'un volume plus réduit que la plante elle-même. À l'époque de la polypharmacie et des panacées, il prêche la notion de remède spécifique[8], [11], [32].

2 Les Pharmacopées d'avant

2.1 Œuvres pharmaceutiques (1626)

En France, [Jean de Renou](#) (1568 – 1620), conseiller et médecin du roi Henri III (1551 – 1589) publie en latin ses « *Œuvres Pharmaceutiques* ». Son œuvre comporte 14 livres :

- 5 livres traitent des Institutions Pharmaceutiques et pour la première fois de déontologie professionnelle ;
- 3 livres traitent de la Matière Médicale ;
- 6 livres, enfin, traitent de l' « *Antidotaire* » qui constitue la base sur laquelle Moyse Charas (1618 – 1698), Nicolas Lémeray (1645 – 1715) et bien d'autres rédigeront par la suite les Pharmacopées.

La préface de [Louys de Serres](#) (1568 – 1620), adressée à « *tous les vrais Pharmaciens François* », résume remarquablement l'ouvrage de Renou : « *Nostre du Renou, vray interprète des secrets de la nature et de la Pharmacie, n'a du tout rien oublié de ce qui est purement et simplement nécessaire pour conduire un Pharmacien par la main depuis l'entrée de son Art, jusqu'à la sortie*

des plus profonds destours et daedales qui soyent en iceluy. Car premièrement, il informe son esprit de vrays et solides préceptes, comme de fermes et solides fondemens sur lesquels il doit bastir la perfection de son dit Art, & ce avec une méthode si claire, avec un stile si beau et si facile, que ny l'Antiquité, ny nostre présent siècle, n'ont Jamais rien veu ny leu de tel. En après, il luy met en main la matière médicale de laquelle il se doit servir, avec cognoissance pour la préparation et la composition des médicaments qui doivent estre detaillez pour la santé du public. ». Ainsi ce grand médecin fût-il probablement le premier vrai pharmacologue et le chaînon évolutif qui assumait la mutation des apothicaires-épiciers vers les pharmaciens modernes.[8], [11], [32]

2.2 Pharmacopée Royale Galénique et Chymique (1681)

Au début du XVII^{ème} siècle, les innombrables expériences et observations des alchimistes mènent vers une étude plus systématique des phénomènes naturels. Les apothicaires se signalent par d'importantes découvertes et, dans plusieurs pays, des pharmacopées paraissent. En 1672, **Moyse Charas** publie la première édition de sa pharmacopée galénique et chimique. Alors qu'en 1668, ses travaux sur la thériaque, la vipère et le sel essentiel de vipère⁴⁵ lui valurent une chaire de pharmacie au Jardin royal des Plantes, la révocation de l'Edit de Nantes en 1685 l'oblige à s'exiler en Angleterre, en Hollande et en Espagne. Partout, il exerce son art. Dénoncé à l'Inquisition, il abjure le protestantisme pour échapper au supplice. Rentré en France, il entre à l'Académie des Sciences en 1692. La Pharmacopée Royale Galénique et Chymique de Moyse Charas marque un progrès dans l'évolution de la pharmacie. Elle fera référence lors de la mise en chantier des pharmacopées belges du milieu du XVIII^{ème} siècle[8], [11], [32].

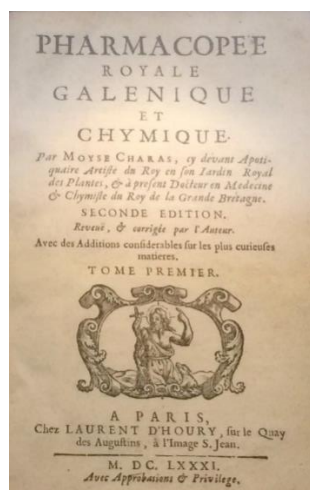


Figure 21: Pharmacopée royale galénique et chymique [40].

⁴⁵ L'ouvrage « La Thériaque d'Andromachus » décrit la préparation de la thériaque, antidote universel à base de vipère, de venin de vipère et d'extraits concentrés de venin de vipère.

2.3 Pharmacopoea Leodiensis (1741)

Bien qu'ayant le même Codex sous les yeux, les apothicaires et les médecins arrivaient difficilement à se comprendre. Comment y parvenaient-ils alors avant que la première pharmacopée officielle ne parût ? Chacun s'inspirait sans doute de recueils différents, ce qui ne devait pas faciliter la compréhension mutuelle. Aussi, dans son Règlement de 1699, Joseph Clément de Bavière ne manque-t-il pas d'insister sur la nécessité de former un Dispensaire : « *et comme on remarque des abus par faute de dispensaire, chacun suivant différente Pharmacie, qui varient les doses et préparations et par ainsi trompent l'espérance des Médecins, nous avons ordonné à quatre Médecins, à scavoir Bimy, Bocqueau, Loncin et Nessel par Nous à ce députez de travailler à former un Dispensaire au plutôt, auquel après qu'il aura été approuvé par Nous, tous Médecins et Apoticaire de nôtre Cité, Fauxbourgs et Pais, seront obligéz de se conformer...* ». L'ouvrage enfin terminé ceux-ci s'empressèrent de la présenter au Prince-Evêque, [Georges-Louis de Berghes](#), qui accorde l'autorisation d'imprimer et par mandement du 19 avril 1741 (publié dans l'introduction même du dispensaire), ordonne à ses sujets de se conformer aux exigences de la pharmacopée liégeoise officielle.

Voici, dans ses grandes lignes, la composition de la pharmacopée proprement dite ; elle renferme trois parties :

- la première donne la liste des médicaments simples ;
- la seconde comprend les préparations galéniques ;
- et la troisième, les médicaments chimiques.

Enfin, une quatrième partie ou supplément groupe toutes les préparations oubliées sous le titre : « *Additamentum compositionum omissarum* ». S'ouvre ensuite le chapitre sur la taxe des drogues (prévue dans le règlement) ; les prix s'entendent en florins. Puis vient la table des matières, suivie de la préparation du sirop d'écorce de citron ainsi que d'une liste d'errata. L'ouvrage s'achève alors sur cette recommandation prévenante : « *si alia forte occurrerint Errata quae exactam Correctoris diligentiam ac attentionem subterfugerint, benevolus Lector advertat, excuset & emendet*⁴⁶ ».

Le détail de ces chapitres ne manque pas d'intérêt. La première partie, notamment, qui traite des médicaments simples, est une énumération des drogues « *in officinis servandis* ». L'apothicaire n'avait certes que l'embarras du choix entre les 107 racines, les 23 écorces, les 18 bois, les 217

⁴⁶ si vous rencontrez d'autres erreurs fortuites qui auront échappé à l'exactitude et à l'attention du correcteur, que le lecteur bienveillant prenne note, excuse et corrige.

herbes et feuilles, les 53 fleurs, les 79 fruits, les 106 semences, les 70 gommes, résines, baumes et sucs, les 8 champignons, les 72 produits d'animaux, les 86 minéraux, pierres, sels et terres, et les 18 drogues marines ! La liste des « *animalia, eorumque partes et excrementa* » est très suggestive : « graisses de canard, d'anguille, d'oie, de chapon, de chat, de poule, de porc, de loir, de cerf, de bouc et de mouton — les animaux entiers tels que cloportes, crapauds, écrevisses, cantharides, sangsues, limaces, vers de terre, grenouilles et vipères — les bézoards, la chair de vipère, le *castoreum*⁴⁷, les concrétions des écrevisses noires, la corne de cerf, de rhinocéros, les dents d'éléphant, les mandibules de poisson, le fiel de taureau, le foie d'anguille, le sang de bouc, les concrétions provenant de la tête des cloportes, des carpes et des perches, le musc, les nids d'hirondelles, les yeux d'écrevisses, l'os du cœur de cerf, la pellicule intérieure de l'estomac de poule, le sabot d'élan, le *scincus marini*⁴⁸, le sperme de grenouille, le *stercus equi*⁴⁹ et enfin, le crâne humain ainsi que l'usnée⁵⁰ ».

Des nombreuses préparations galéniques qui composent la seconde partie, quelques noms typiques sont à distinguer, tels : la teinture amère liégeoise⁵¹, l'électuaire Hiera-Picra⁵² (ou Conserve de la Mère), la poudre de la Comtesse de Kent⁵³, les Espèces Diamargariti Frigidi (à base de perles fines), la Poudre Antihelminthique (renfermant du zédoaire⁵⁴, de la corne de cerf, de la coralline⁵⁵, de l'aristoloche, des baies de laurier et de la rhubarbe), les Pilules Aloephanginae (aléphangine) contenant dix-sept ingrédients dont la camomille et la jusquiame, l'Onguent Napolitain (à base de mercure pour la vérole) et les fameuses préparations historiques : la Confection d'Alkermes⁵⁶, la Confection d'Hyacinthe⁵⁷ ainsi que la célèbre Thériaque d'Andromaque le Vieux, composée de plus de 50 ingrédients dont la gentiane, l'aristoloche, le miel et l'extrait de genièvre.

⁴⁷ Sécrétion huileuse et odorante produite par des glandes animales et notamment deux espèces de la famille des castors (*Castor fiber* d'Eurasie et *Castor canadensis* d'Amérique du Nord).

⁴⁸ Aussi appelé poisson de sable ou scinque officinal, c'est un saurien solitaire et diurne des déserts en Afrique et en Asie.

⁴⁹ Le fumier de cheval.

⁵⁰ Lichen à fructifications ciliées, de couleur grisâtre, qui croît généralement sur l'écorce des arbres et dont certaines variétés sont tinctoriales.

⁵¹ Préparation traditionnelle hydroalcoolique avec des graines de chardon-marie et de bois de quassia.

⁵² Puissant purgatif à base d'aloès, de cannelle et de safran.

⁵³ Formulation mise au point en 1653 composée d'écrevisses de mer, d'yeux d'écrevisses de rivière, d'os de cœurs de cerfs, de perle et de corail.

⁵⁴ Plante herbacée vivace proche du curcuma et du gingembre dont on tire du rhizome une huile essentielle.

⁵⁵ Algue marine qui forme des buissons roses.

⁵⁶ Mélange de cannelle, macis, girofle, muscade et alcool, utilisé comme digestif.

⁵⁷ Mélange d'yeux d'écrevisses et de santal, utilisé comme vermifuge.

La troisième partie décrivant les compositions chimiques est la plus réduite. On ne compte en effet que nonante préparations parmi lesquelles : celle de l'antimoine diaphorétique⁵⁸, du kermès minéral⁵⁹, du tartre émétique⁶⁰, du précipité blanc de mercure⁶¹, du sublimé de mercure doux ou calomel⁶², de l'extrait de fer pommé⁶³, du sel volatil de corne de cerf⁶⁴...

À la suite de ces préparations officielles, on trouve, dans certaines pharmacopées, quelques « bonnes formules maison » que l'apothicaire s'est empressé de consigner soigneusement. La pharmacopée ayant appartenu à Charles-Ignace Batius renferme la recette de l'« Elixir admirable⁶⁵ », à base de plantes aromatiques et à l'usage pour le moins universel : « *on s'en serve pour la melancolie, mal de costé, pour la scorbutte, obstruction du foie, on s'en serve au tems de peste et de toutes fièvres malignes cette elixir produid une freche et bonne memoire fortifie la vûe et fait une joieuse complexion fortifie tous les sens interieures et prolonge la vie, elle serve contre les douleurs de colicque et tient le corps dans une continuelle ouverture conserve l'homme dans une parfaite santé jusqu'à une grande age n'ayant pas besoin d'autre medecin corpore* ».

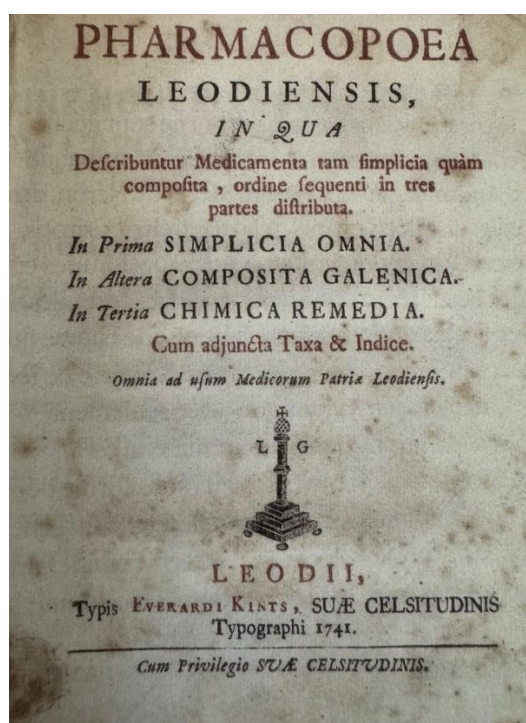


Figure 22 : Pharmacopée de Liège (1741)[8].

⁵⁸ Antimoine purifié (100), azotate potassique (300), formant un expectorant utilisé sous forme de looch.

⁵⁹ Préparation rouge d'oxysulfure d'antimoine hydraté utilisé comme expectorant.

⁶⁰ Tartrate de potassium et d'antimoine.

⁶¹ Ou cinabre, utilisé dans les maladies vénériennes.

⁶² Traitement d'affections diverses : variole, scarlatine, rhumatismes et goutte.

⁶³ Ajout d'une préparation de pommes dans une solution de fer pour en améliorer le goût.

⁶⁴ Distiller les cornes de cerf pour en obtenir une huile volatile ; utilisé dans les affections nerveuses, les foulures, paralysies et comme antispasmodique.

⁶⁵ Préparation originaire de Russie renfermant, à l'origine, de l'or qui a été substitué par du chlorure ferrique.

2.4 Pharmacopoea Belgica (1823)

Quelques années après la parution de la Pharmacopée batave en vigueur dans les provinces du nord, les autorités hollandaises estimèrent qu'il était nécessaire de rédiger une pharmacopée pour les provinces du sud (c'est-à-dire la Belgique actuelle, rattachée aux Pays-Bas en 1815). La rédaction du Codex appelé *Pharmacopoea Belgica* est confiée à différents professeurs dont Toussaint Dieudonné Sauveur (1766 – 1838), professeur de médecine à l'Académie de Liège et premier Recteur de l'Université de Liège[41]. Une fois rédigé, le nouveau Codex aura force de loi dans toutes les provinces belges : les pharmaciens devront s'y conformer pour la préparation des médicaments.

Des membres des commissions médicales provinciales nommés par le roi seront chargés, pour chaque petite ville et chaque village, de dresser la liste des médicaments que les pharmaciens et les chirurgiens devront obligatoirement posséder sous peine de sanctions. La « *Pharmacopoea Belgica* » est enrichie des nouvelles découvertes en matière chimique et pharmaceutique. Pour faciliter la compréhension des lecteurs, les auteurs ont adjoint à chaque nouveau terme le synonyme ancien et le correspondant en langue vulgaire. Ils ont aussi inscrit les équivalents puisés dans les pharmacopées d'Edimbourg (1816), de Londres (1809), de Prusse (1813) et de France (1818) afin de permettre aux étrangers d'utiliser avec fruit l'ouvrage[8], [11], [32].

2.5 Pharmacopoea belgica nova (1854)

L'évolution de l'étude des sciences naturelles et en particulier de la chimie au XIX^{ème} siècle rend impérieuse la révision de la pharmacopée de 1823 alors en vigueur en Belgique. Après maints avatars que connut ce projet, un arrêté royal décide que cette tâche sera accomplie par plusieurs membres de l'Académie de Médecine.

Publiée en latin et en français en 1854, la « *Pharmacopoea belgica nova* » présente, selon le vœu de ses auteurs, l'énumération complète de tous les médicaments importants dernièrement découverts et dont les vertus curatives ont été prouvées, ainsi que quelques médicaments surannés encore prescrits par les médecins. En ce qui concerne les médicaments composés acquis par les pharmaciens auprès des fabriques de produits chimiques, alors en plein développement, la préparation y est décrite brièvement pour « *s'assurer de leur pureté ou de leur bonne préparation* ».

Dans cet ouvrage est également exprimé le souci, toujours actuel, des pharmaciens de fournir au public les remèdes accompagnés de toutes les garanties de sécurité nécessaires: « *Nous avons attaché une grande importance à l'indication des caractères distinctifs des médicaments et des*

moyens propres à déceler leurs falsifications. Cette marche nous a été dictée, tant par l'intérêt des Pharmaciens et des Médecins, que par l'utilité de donner à la société les garanties qu'elle est en droit d'avoir sous ce rapport. ».

Les pharmaciens ne sont pas tenus de disposer de tous les médicaments repris dans le Codex. Ses auteurs laissent « *aux Commissions médicales provinciales le soin de déterminer ceux qui devront constamment se trouver dans les pharmacies de leurs ressorts respectifs [...]. Les Pharmaciens n'en seront pas moins tenus de répondre aux prescriptions des Médecins, en préparant ou en se procurant, le plus tôt possible, les médicaments qui leur seront demandés. ».*

La « *Pharmacopoea belgica nova* » comprend une introduction et trois parties.

L'introduction traite des poids, du thermomètre, de l'aréomètre⁶⁶, « *des règles générales à observer pour la récolte et la conservation des drogues simples et des autres substances comprises dans la matière pharmaceutique* ».

La première partie renferme la matière pharmaceutique : les drogues simples et les médicaments, avec leurs caractères distinctifs, leurs altérations et leurs falsifications ainsi que les moyens propres à déceler ces dernières.

La deuxième partie « *renferme les médicaments composés ou officinaux, avec la manière de les préparer.*».

La troisième partie « *comprend :*

- *1° les réactifs dont le Pharmacien a besoin pour reconnaître la pureté de ses médicaments ;*
- *2° un tableau des densités des huiles essentielles ;*
- *3° la liste des médicaments qui s'altèrent par l'influence de la lumière ;*
- *4° divers autres tableaux d'une grande utilité pour les Pharmaciens.*».

Les auteurs signalent qu'ils ont adopté pour les préparations chimiques la nomenclature employée par les chimistes français, parce qu'elle est la plus usitée en Belgique. Pour les médicaments simples et complexes, ils ont retenu l'ordre alphabétique en vue de faciliter les recherches. Enfin, pour rendre la « *Pharmacopoea belgica nova* » plus utile, ils lui ont adjoint « *un formulaire dans lequel se trouve un grand nombre de préparations magistrales usitées en Belgique* ». Ils ont également indiqué les contre-poisons les plus efficaces, ainsi que les premiers secours à administrer dans les cas d'empoisonnement les plus ordinaires.[11]

⁶⁶ Instrument fonctionnant suivant le principe d'Archimède et destiné à mesurer la densité d'une solution, pour en déterminer la concentration (acide, alcool, sirop,...).

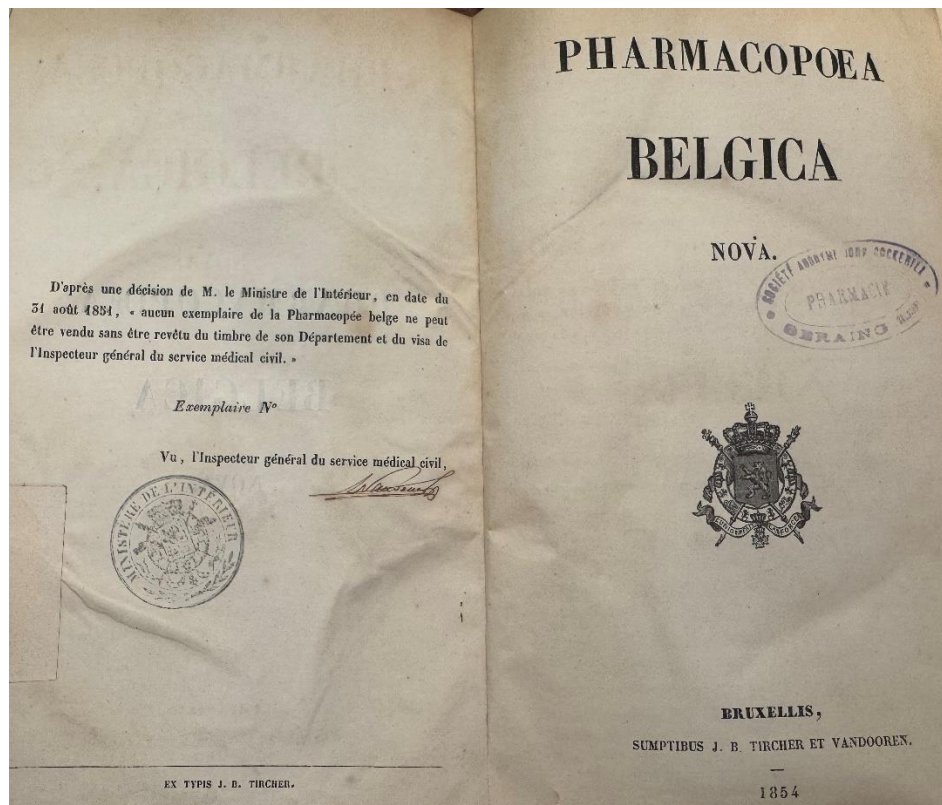


Figure 23 : Pharmacopoea Belgica Nova 1854[42].

2.6 Pharmacopées belges

Il y a eu 6 éditions de la Pharmacopée belge :

- la Pharmacopée belge I, publiée en 1854 ;
- la Pharmacopée belge II, publiée en 1885 ;
- la Pharmacopée belge III, publiée en 1906 ;
- la Pharmacopée belge IV, publiée en 1930 ;
- la Pharmacopée belge V, publiée en 1962 ;
- la Pharmacopée belge VI, publiée en 1983.

Il n'y a plus d'édition de la Pharmacopée belge depuis 1983.

Une Commission belge de Pharmacopée a été constituée par Arrêté Royal en 1960. Elle traite des sujets suivants :

- qualité des matières premières entrant dans la composition des médicaments préparés en officine par les pharmaciens ;
- qualité des préparations magistrales et officinales ;
- matériel et médicaments devant se trouver en tout temps dans les officines ;
- élaboration des textes et monographies de la Pharmacopée européenne.

Cette commission constitue également le support scientifique de la participation de la Belgique à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. À ce titre, elle constitue l'instance belge qualifiée d'Autorité Nationale de Pharmacopée par la Commission européenne de Pharmacopée.

Elle émet des avis sur les questions relevant de sa compétence, et notamment sur les projets de monographie soumis par les fabricants pour des demandes d'autorisation formulées dans le cadre de l'AR du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine[43].

La Commission de la Pharmacopée est également constituée de sous-commissions ou de groupes de travail chargés d'examiner des questions et dossiers relatifs à des matières spécifiques. Elles sont constituées de membres effectifs, ainsi que de membres correspondants issus des milieux académiques, professionnels ou administratifs concernés et compétents.

Les sous-commissions actuelles sont les suivantes :

- la sous-commission de chimie pharmaceutique ;
- la sous-commission de pharmacognosie ;
- la sous-commission de biologie ;
- la sous-commission de galénique ;
- la sous-commission de pharmacologie ;
- la sous-commission du Formulaire Thérapeutique Magistral.

Les groupes de travail actuels sont les suivants :

- le groupe de travail de chimie pharmaceutique ;
- le groupe de travail de pharmacognosie ;
- le groupe de travail de galénique ;
- le groupe de travail des matières premières à usage limité[44].

3 Les ouvrages actuels

3.1 Pharmacopée européenne

Le 17 novembre 1963 le Comité de santé publique du Conseil de l'Europe adopte le projet de Convention relative à l'établissement des organes juridiques, administratifs et techniques d'une Pharmacopée européenne.

Le 17 mars 1964 la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne est adoptée par le Comité des Ministres. La Commission européenne de Pharmacopée se réunit pour la première fois le 28 avril, sous la présidence de **Robert Léon** (Luxembourg) ; la Belgique est le

premier pays à signer la Convention. En septembre, le Règlement intérieur régissant la Commission européenne de Pharmacopée est adopté.

En 1967 le premier laboratoire est inauguré, rendant ainsi possible l'adoption par la Commission Européenne de Pharmacopée des premiers textes de méthodes générales d'analyses chimiques, physiques et physico-chimiques.

Le 20 mai 1975 la Directive 75/318/CEE rend obligatoires les monographies de la Pharmacopée Européenne dans la constitution des dossiers d'enregistrement des médicaments à usage humain. C'est 6 ans plus tard, le 28 septembre 1981, que cette obligation s'applique aux médicaments à usage vétérinaire lors de la publication de la Directive 81/852/CEE.

En 1990 un Groupe de Discussion des Pharmacopées est mis en place avec les pharmacopées des Etats-Unis (USP) et du Japon (JP).

En 1994, L'Union européenne devient partie prenante à la Convention, agissant au nom de ses États membres pour les décisions non techniques. Un contrat entre la Commission de l'Union européenne et le Secrétariat de la Pharmacopée européenne (Conseil de l'Europe) pour mettre en place un Réseau Européen des Laboratoires Officiels de Contrôle (OMCLs) est signé et la procédure de certification de conformité entre en vigueur. La décision du Conseil du 16 juin 1994 (94/358/CE) porte acceptation, au nom de la Communauté européenne, de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne.

En 1996 la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM) est créée et un an plus tard un contrat entre l'EDQM et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) est signé ; il permet l'organisation d'un programme commun d'échantillonnage et de contrôle pour les produits ayant obtenu une autorisation centralisée de mise sur le marché.

Le PIC/S et l'EDQM signent un accord de coopération en 2007. Cet accord définit la coopération entre les deux organisations dans deux domaines distincts : les ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et le sang, les tissus et les cellules. En vertu de cet accord, les deux organismes échangent leurs plans d'inspection, en particulier dans les pays qui ne font pas partie du PIC/S.

Les années 2010 et 2011 voient l'EDQM signer des protocoles d'accord avec différents organismes internationaux.

En 2017, la Commission européenne de Pharmacopée fait des progrès considérables dans le domaine des produits biothérapeutiques. Plus particulièrement, la première monographie portant sur un anticorps monoclonal complexe (*Solution concentrée d'infliximab*) a été adoptée,

marquant ainsi une étape importante dans l'élaboration de textes sur les produits biothérapeutiques[45].

Aujourd'hui la 11^{ème} édition de la Pharmacopée européenne est juridiquement contraignante dans 39 pays d'Europe et est appliquée dans plus de 130 pays du monde entier. Cette édition comprend :

- 2497 monographies (y compris les formes pharmaceutiques) ;
- 389 textes généraux (y compris les monographies générales et méthodes d'analyse ;
- environ 2890 descriptions de réactifs[46].

3.2 Pharmacopée internationale

L'histoire de la Pharmacopée internationale remonte à 1874, lorsque la nécessité de normaliser la terminologie et de spécifier les formes pharmaceutiques et la composition des médicaments a donné naissance à ce recueil international de pharmacopées. La première Assemblée mondiale de la santé, en 1948, a créé, par la résolution WHA1.27, le Secrétariat de la Pharmacopée internationale et le « Comité d'experts pour l'unification des pharmacopées de l'Organisation mondiale de la santé », qui est devenu par la suite le « Comité d'experts pour la spécification des préparations pharmaceutiques ». La Pharmacopée internationale constitue un recueil de procédures d'analyse et de spécifications recommandées pour la détermination des substances et des présentations pharmaceutiques. Elle est destinée à servir de source de référence ou d'adaptation pour tout État membre de l'OMS souhaitant établir des exigences pharmaceutiques. Cette pharmacopée a un statut juridique lorsqu'une autorité nationale ou régionale l'introduit expressément dans la législation appropriée.

Par rapport aux autres pharmacopées, la priorité est donnée aux médicaments inclus dans la liste modèle des médicaments essentiels de l'OMS et aux médicaments qui sont importants pour les programmes de santé de l'OMS et pour lesquels les autres pharmacopées ne proposent pas de spécifications d'essai. Cela concerne également les médicaments destinés aux enfants. Les spécifications de contrôle de qualité publiées dans la Pharmacopée internationale sont élaborées de manière indépendante par le biais d'une procédure consultative internationale. Les besoins des pays en développement sont pris en compte. L'objectif ultime de la Pharmacopée internationale est de fournir des spécifications de contrôle de qualité afin de faciliter l'accès à des médicaments de qualité dans le monde entier[46], [47].

La 12^{ème} édition de la Pharmacopée Internationale a été publiée en 2025 ; elle est disponible gratuitement en ligne. Ses rubriques sont :

- Introduction ;
- Notices générales ;
- Monographies ;
- Méthodes d'analyse ;
- Spectres infra-rouges de référence ;
- Réactifs ;
- Informations complémentaires.

3.3 Formulaire thérapeutique magistral

Le Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM) est un ouvrage officiel de référence reprenant toute une série de chapitres généraux et environ deux cents formules magistrales et officinales. Les préparations décrites ont d'abord été sélectionnées en fonction des aspects thérapeutiques. Elles ont ensuite été validées du point de vue galénique et analytique. Le FTM propose également plusieurs recommandations pour une meilleure réalisation des préparations faiblement dosées.

Élaboré par la Commission de la Pharmacopée belge, le FTM est publié par l'AFMPS et approuvé par un arrêté royal[48]. Par ailleurs, en application de l'art. 12 de l'arrêté royal du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens[49], le Formulaire Thérapeutique Magistral en vigueur devra être directement consultable dans chaque pharmacie.

Le FTM est réparti en chapitres basés sur les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des préparations qu'ils renferment, en concordance avec le Répertoire Commenté des Médicaments du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). Chaque préparation magistrale et officinale est reprise sous la forme d'une monographie qui mentionne l'indication thérapeutique, la composition, le mode de préparation, les conditions de conservation, la durée de validité et la posologie[50].

Il est structuré comme suit :

- Généralités sur la préparation magistrale (normes analytiques, règles de remboursement, règles d'étiquetage, fiches de préparation, grossesse et allaitement) ;
- Introduction générale (formes pharmaceutiques pour application cutanée, autres formes pharmaceutiques) ;
- Les formules du FTM :
 - Dermatologie ;
 - Système cardio-vasculaire ;
 - Système gastro-intestinal ;

- Système respiratoire ;
- Douleur et inflammation ;
- Système nerveux ;
- Système hormonal ;
- Infections ;
- Minéraux et vitamines ;
- Usage externe.
- Bibliographie ;
- Index des principes actifs.

Références légales

MONITEUR
BELGE

BELGISCH
STAATSBLAD

Publication conforme aux articles 472 à 478 de la loi-programme du 24 décembre 2002, modifiés par les articles 4 à 8 de la loi portant des dispositions diverses du 20 juillet 2005 et les articles 117 et 118 de la loi du 5 mai 2019.

Le *Moniteur belge* peut être consulté à l'adresse :
www.moniteur.be

Direction du *Moniteur belge*, chaussée d'Anvers 53,
1000 Bruxelles - Directeur : Eva Kuijken

Numéro tél. gratuit : 0800-98 809
195e ANNEE



N. 247

VENDREDI 31 OCTOBRE 2025

Publicatie overeenkomstig artikelen 472 tot 478 van de programmawet van 24 december 2002, gewijzigd door de artikelen 4 tot en met 8 van de wet houdende diverse bepalingen van 20 juli 2005 en artikelen 117 en 118 van de wet van 5 mei 2019.

Dit *Belgisch Staatsblad* kan geconsulteerd worden op :
www.staatsblad.be

Bestuur van het Belgisch Staatsblad, Antwerpsesteenweg 53, 1000 Brussel - Directeur : Eva Kuijken

Gratis tel. nummer : 0800-98 809

195e JAARGANG

VRIDAG 31 OKTOBER 2025

V. LES RÉFÉRENCES LÉGALES

La veille réglementaire est un élément essentiel pour mener à bien la réalisation de préparations. Ci-dessous les références légales ayant un impact sur l'activité de préparations sont reprises, avec le détail des textes pertinents. Les textes intégraux, sous leur forme consolidée, sont disponibles sous forme de QR code au point 3.

1 Références relatives à la pharmacie hospitalière

1.1 Arrêté Royal du 31 mai 1885

L'AR du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes a été publié le 19 juin 1885 et est entré en vigueur le 1^{er} septembre de la même année. Le 1^{er} mars 1948 le diplôme de droguiste est supprimé par une loi. Abrogé le 9 février 2009 sauf pour les pharmaciens hospitaliers, l'AR est resté d'application jusque la publication de l'AR du 30 septembre 2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et l'utilisation et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins.

Ce texte, maintenu près d'un siècle et demi, peut faire sourire puisque, toujours d'application au XXI^{ème} siècle, certaines dispositions sont, à tout le moins, anachroniques (Voir Annexe 1 – Anachronismes de l'AR du 31 mai 1885).

1.2 Loi du 25 mars 1964

La loi du 25 mars 1964 sur les médicaments est une législation fondamentale qui définit ce qu'est un médicament et encadre sa production, sa commercialisation et son utilisation en Belgique.

L'article 6, §2 concerne la délivrance de médicaments spécifiques par la pharmacie hospitalière.

« Le pharmacien hospitalier peut également délivrer les médicaments suivants à des patients ambulatoires [...] 1° les médicaments orphelins ; 2° les médicaments à usage humain qui sont soumis à une prescription médicale limitée dont la délivrance est réservée au pharmacien hospitalier. »

1.3 Arrêté Royal du 19 octobre 1978

L'AR du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établissements de soins a été publié au Moniteur belge du 31 octobre 1978 et est entré en vigueur avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 1978. Plusieurs articles ont été abrogés par l'AR du 30 septembre 2020 et seul l'article 4 est toujours en vigueur.

L'article 4 détaille la patientèle pour laquelle l'officine hospitalière exerce ses services.

« L'officine hospitalière et le dépôt de médicaments ne sont pas ouverts au public.

Les médicaments ne peuvent être délivrés que pour les besoins exclusifs des personnes admises dans l'établissement de soins [...] et pour autant que les médicaments [...] soient entièrement utilisés à ces fins dans l'établissement.

Ne sont pas soumis à cette obligation :

- *les médicaments incorporés par le pharmacien dans l'alimentation parentérale ;*
- *les médicaments anticancéreux [...] administrés [...] par voie veineuse [...] ;*
- *les préparations magistrales injectables destinées à poursuivre un traitement qui a été commencé dans un hôpital [...] ;*
- *les médicaments prescrits [...] pour les personnes admises dans cet établissement et délivrés pour que le patient puisse poursuivre ce traitement hors de l'établissement de soins pendant une durée maximale de trois jours ;*
- *les médicaments utilisés dans les hôpitaux disposant d'un programme de soins agréé de médecine de la reproduction, en procréation médicalement assistée et/ou dans les troubles de la fertilité féminine [...] ;*
- *le médicament Mifegyne^{®67} qui est destiné à être utilisé exclusivement pour l'interruption de la grossesse dans un centre d'accompagnement médico-psycho-social en cas de grossesse non désirée [...] ;*
- *le médicament contenant comme substances actives l'emtricitabine et une forme de ténofovir, dans le cadre de la prophylaxie du VIH, en vue d'une exposition potentielle au virus précité, s'il est fourni par le pharmacien à une organisation à but non lucratif avec laquelle l'INAMI a conclu un accord pour la distribution du médicament précité, dans le cadre de l'approvisionnement facilement accessible à des travailleurs du sexe ».*

1.4 Arrêté Royal du 4 mars 1991

L'AR du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée a été publié au Moniteur belge du 23 mars 1991 et est entré en vigueur le 2 avril 1991. Ce texte définit les normes architecturales, fonctionnelles et d'organisation d'une officine hospitalière. C'est dans ce document que l'on décrit également les organes de concertation pour

⁶⁷ Mifépristone dosée à 200mg sous forme de comprimés.

les médicaments et le matériel médical ainsi que les tâches du pharmacien hospitalier (tâches générales, spécifiques et administratives).

L'article 3 définit le terme médicament au sein de l'officine hospitalière :

« Pour l'application du présent arrêté, il faut entre autres entendre par " médicaments " :

- 1° les spécialités pharmaceutiques ;*
- 2° les préparations magistrales ;*
- 3° les produits pharmaceutiques courants ;*
- 4° les antiseptiques et les désinfectants ;*
- 5° les produits diététiques enregistrés ;*
- 6° le matériel médico-chirurgical stérile ;*
- 7° les implants et les prothèses ;*
- 8° les produits faisant l'objet d'essais cliniques ;*
- 9° les échantillons médicaux destinés aux patients hospitalisés. ».*

Dans le Chapitre II (normes architecturales), l'article 6 décrit (très sommairement) l'environnement dans lequel les préparations stériles doivent être réalisées :

« Art. 6. § 1. Les préparations stériles doivent se faire dans une hotte à flux laminaire d'air stérile (LAF) ou dans une chambre stérile dont l'air est amené en surpression à travers un filtre absolu.

Art. 6. § 2. La préparation de cytostatiques, si ces médicaments sont administrés dans l'hôpital, exige un espace séparé et nécessite la prise de mesures particulières pour la protection du préparateur et des personnes qui sont amenées à manipuler ces produits. »

Dans le Chapitre III (normes fonctionnelles), la section 1 définit les tâches générales du pharmacien hospitalier. L'article 8 énumère les tâches que le pharmacien hospitalier doit assurer.

« Sans préjudice de l'article 7, le pharmacien hospitalier assure les tâches suivantes :

[...]

2° La préparation de médicaments non stériles et stériles. Par préparation, il faut entendre tout traitement de matières premières ou de produits finis ayant pour but de réaliser une reconstitution, une nouvelle composition ou une nouvelle forme d'administration du médicament. Le reconditionnement des médicaments est assimilé à une préparation.

[...]»

1.5 Arrêté Royal du 19 décembre 1997

L'AR du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine a été publié au Moniteur belge du 31 janvier 1998 et est entré en vigueur le 1^{er} juillet 1998.

Dans le Chapitre I où sont abordées les dispositions générales de ce texte, l'article 1 porte sur les définitions des termes utilisés.

« Article 1. Pour l'application du présent arrêté, on entend par :
1° matières premières : toutes substances ou compositions dont [...] s'approvisionne un pharmacien d'officine, en vue de les délivrer en l'état ou après division ou de les incorporer dans une préparation magistrale ou officinale ;

2° laboratoire : laboratoire agréé, par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions, pour l'analyse et le contrôle des médicaments, ou repris dans le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle ;

3° certificat d'analyse : un document reprenant les résultats des contrôles d'identité et de qualité du lot de la matière première, effectués selon des méthodes correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques, fourni par un laboratoire ; le responsable du laboratoire date et signe sa conclusion de conformité à la référence analytique retenue ;

[...]

7° fabrication : la fabrication totale ou partielle, y compris les opérations de division, de conditionnement et de présentation, sauf lorsque ces opérations sont effectuées par le pharmacien d'officine, en vue de la délivrance au détail ;

8° pharmacien d'officine : toute personne autorisée à pratiquer la pharmacie, qui gère effectivement soit une officine ouverte au public, soit une officine installée dans les établissements de soins ou dans les prisons ;

[...]. »

L'article 3 impose de nouvelles dispositions au pharmacien⁶⁸.

⁶⁸ Auparavant les matières premières devaient faire l'objet d'une identification à la réception. Les pharmaciens qui n'étaient pas capables de mener ces analyses pouvaient les sous-traiter à des prestataires. Au CHU de Liège, des analyses étaient menées au sein du service : détermination du point de fusion, identification du spectre dans l'UV-visible, tests d'identification au moyen de réactifs avec résultat colorimétrique.

« Article 3. § 1^{er}. Le pharmacien d'officine est tenu, avant leur premier emploi, de contrôler la conformité des matières premières, qu'il désire délivrer en l'état ou après division ou incorporer dans des préparations magistrales ou officinales, aux critères prévus par le présent article.

§ 2. Les matières premières doivent être conformes à la Pharmacopée européenne, à la Pharmacopée belge ou, à défaut, à une Pharmacopée officielle, correspondant à l'état actuel des connaissances scientifiques. Si les matières premières ne sont pas décrites dans les ouvrages précités, le pharmacien d'officine doit s'assurer qu'elles possèdent les caractéristiques et qualités fixées par la monographie introduite par le fournisseur, visé à l'article 6, § 2 ou § 3, du présent arrêté, et approuvée par le Ministre, après avis de la Commission de la Pharmacopée ; cette monographie est jointe au récipient ou tenue, par ce fournisseur, à la disposition du pharmacien d'officine. Le ministre octroie une autorisation aux matières premières qui satisfont aux exigences prévues aux alinéas précédents. La liste des matières premières autorisées est publiée dans le Moniteur belge à des intervalles réguliers.

§ 3. Les matières premières, visées au § 2, doivent être fournies sous récipient à fermeture inviolable, muni des informations prévues à l'article 8, 6°.

§ 4. Le pharmacien d'officine ne peut utiliser une matière première non visée au § 2, que pour exécuter une préparation magistrale. Dans ce cas, un certificat d'analyse doit accompagner chaque récipient contenant la matière première. »

L'article 5 décrit le registre des matières premières que le pharmacien doit tenir, avec la description des modalités pratiques.

Les articles suivants concernent les fabricants.

1.6 Arrêté Royal du 21 mars 2003

L'AR du 21 mars 2003 fixant les normes auxquelles le programme de soins de base en oncologie et le programme de soins d'oncologie doivent répondre pour être agréés a été publié au Moniteur belge du 25 avril 2003 et est entré en vigueur le 5 mai 2003.

Le texte, très attendu par les pharmaciens qui attendent alors enfin un texte opposable pour réaliser leurs préparations, s'avère finalement très décevant puisque seul un article leur est consacré.

« Article 36. § 1^{er}. Les médications antitumorales peuvent, par dérogation à l'article 6, § 2, de l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit répondre pour être agréée, être préparées dans un local spécialement aménagé à cet effet se trouvant dans l'unité de soins où le patient oncologique est admis.

§ 2. La préparation a toujours lieu en présence de et sous la surveillance directe du pharmacien hospitalier. Celui-ci est responsable du contrôle des dosages prescrits et prend contact, au moindre doute, avec le médecin prescripteur.

§ 3. L'étiquette spéciale de la préparation doit mentionner les éléments suivants :

- *a) le nom du produit (conformément au nom de la prescription) ;*
- *b) le nom du patient ;*
- *c) la date de préparation et, si nécessaire, l'heure de la préparation ;*
- *d) le mode d'administration ;*
- *e) le volume préparé ainsi que la quantité ;*
- *f) le mode et, éventuellement, le délai de conservation. »*

1.7 Arrêté Royal du 21 janvier 2009

L'AR du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens a été publié au Moniteur belge du 30 janvier 2009 et est entré en vigueur le 9 février 2009. Il continue à faire l'objet de mises à jour dont la dernière en date a été publiée le 22 juillet 2025.

Ce texte comprend 57 articles structurés comme suit :

- Définitions ;
- De l'exercice de l'art pharmaceutique et de la responsabilité des pharmaciens ;
- De l'accessibilité ;
- De l'équipement et de la gestion des produits à ne pas délivrer ;
- De la délivrance :
 - De l'étiquetage ;
 - De la prescription ;
 - De la délivrance au patient ou à son mandataire ;
 - De la délivrance dans la pharmacie ;
 - Des notifications d'alerte rapide pour le rappel de médicaments.
- Des préparations magistrales et officinales ;
- De l'enregistrement des données relatives aux médicaments et aux prescriptions, de la conservation de ces données et de leur confidentialité ;
- Des règles particulières à la délivrance des médicaments destinés aux animaux ;
- Dispositions finales.

Cependant, l'article 1, point 2° définit le pharmacien et exclut de l'application de ce texte l'exercice au sein d'une pharmacie hospitalière. Ce texte peut donc servir d'inspiration mais n'est pas opposable.

« Article 1. Pour l'application du présent arrêté, on entend par [...] 2° " Pharmacien d'officine pharmaceutique ouverte au public ", ci-après dénommé " pharmacien " : toute personne porteuse du diplôme de pharmacien [...] et qui exerce effectivement sa profession dans une pharmacie ouverte au public [...] ou dans une autre institution où une pharmacie est autorisée, à l'exception d'une pharmacie hospitalière [...]. ».

1.8 Arrêté Royal du 30 septembre 2020

L'AR du 30 septembre 2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins a été publié au Moniteur belge du 24 décembre 2020 (ce qui lui vaut son surnom d'Arrêté Royal de Noël) et est entré en vigueur le 3 janvier 2021. À ce jour 5 publications ont modifié le texte initial :

- L'AR du 23 décembre 2021 tenant le report de l'entrée en vigueur de l'AR du 30 septembre 2020 précité (articles 21, 22, 28, 30, 42) ;
- L'AR du 17 mars 2022 relatif à la fourniture de vaccins aux médecins sur la base d'une demande écrite pour un groupe de patients et sous-traitance du fractionnement (article 11/1) ;
- L'AR du 31 mai 2022 modifiant et tenant le report de l'entrée en vigueur de l'AR du 30 septembre 2020 précité ;
- L'AR du 11 septembre 2022 sur la délivrance de vaccins contre le virus de la variole du singe (article 11/1).
- L'AR du 21 mars 2024 concernant la sous-traitance de la stérilisation des dispositifs médicaux réutilisables par le pharmacien hospitalier (article 1, 6, 17, 20, 22, 32/1).

En conséquence, plusieurs articles de ce texte de référence entrent en vigueur au 1^{er} janvier 2026.

Table des matières

- Définitions.
- La responsabilité des pharmaciens hospitaliers.
 - Dispositions générales.
 - Enregistrement de la pharmacie hospitalière.
- La délivrance.
 - Règles générales.

- Distribution individualisée de médicaments.
- L'étiquetage à la délivrance de préparations.
- Les préparations de la pharmacie, la stérilisation des dispositifs médicaux, la préparation des présentations unitaires et l'équipement de la pharmacie hospitalière.
- Dispositions spécifiques.
- L'enregistrement des données relatif à la délivrance et l'administration.
- Dispositions finales.

Définitions

L'article 1^{er} définit les termes utilisés dans l'Arrêté Royal.

« Article 1^{er} § 1^{er}. Pour l'application du présent arrêté, outre les définitions visées dans la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, on entend par :

- *1° " pharmacie hospitalière " : les locaux d'un établissement de soins, ou dans le cadre d'un accord de collaboration formalisé, destinés à l'exercice de la fonction de pharmacien hospitalier et qui ne sont pas ouverts au public, sauf dans les cas visés à l'article 6, § 2, de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments et ses arrêtés d'exécution ;*
- *2° " pharmacien hospitalier " : tout praticien de l'art pharmaceutique [...] qui [...] est compétent pour exercer la profession de pharmacien hospitalier et qui exerce effectivement sa profession dans une pharmacie hospitalière ;*
[...]
- *6° "préparation de la pharmacie " : toute préparation magistrale et/ou officinale, telle que visée à l'article 6quater, § 3, alinéa 1^{er}, 1°) et 2°), de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments ;*
[...]
- *20° " matière première " : toute substance ou composition, telle que visée à l'article 1^{er}, 1°), de l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine ;*
- *21° " normes PIC/S " : les lignes directrices telles que reprises dans l'Annexe III ;*
- *22° " protocole " : le document écrit ou électronique, décrivant la procédure qui précise les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les contrôles à effectuer relatifs aux préparations magistrales, la stérilisation de dispositifs médicaux et la préparation des présentations unitaires ;*
- *23° " présentation unitaire " : un conditionnement approprié d'une unité d'un médicament dans un récipient unidose, destiné à être administré au patient ; [...]. »*

La délivrance

La distribution individualisée de médicaments est cadrée par l'article 12.

« Article 12. Par " distribution individualisée de médicaments ", on entend la délivrance de médicaments sur la base d'une prescription médicale nominative ou d'un ordre permanent. Pour cette distribution, la présentation unitaire doit être utilisée autant que possible. Le nombre d'unités délivrées individuellement ne peut être supérieur à celui requis pour une durée de traitement de sept jours au maximum. A cette fin, le pharmacien hospitalier délivre, autant que possible, les médicaments sous forme de présentations unitaires. Si les médicaments ne sont pas mis sur le marché sous la forme de présentations unitaires, le pharmacien hospitalier doit procéder, si possible, à la préparation de ces présentations unitaires conformément aux dispositions du Chapitre IV. »

L'article 14 détaille les mentions à apposer sur l'emballage des préparations magistrales.

« Article 14 Le pharmacien hospitalier mentionne au moins les données suivantes sur l'emballage des préparations magistrales qu'il prépare :

- 1° la composition qualitative et quantitative des substances actives ;
- 2° la forme pharmaceutique ;
- 3° la date de la préparation ;
- 4° le mode d'administration ;
- 5° la date d'expiration déterminée par le pharmacien hospitalier ;
- 6° si nécessaire, les conditions de conservation ;
- 7° dans le cas d'une préparation magistrale, le nom et le prénom du patient ;
- 8° dans le cas d'une préparation magistrale, le numéro d'ordre apposé sur la prescription, ou le code unique si une prescription électronique a été établie ;
- 9° les conditionnements primaires des médicaments destinés à usage externe, ainsi que leur éventuel emballage extérieur, sont délivrés munis d'une étiquette spéciale de couleur rouge portant les mentions " uitwendig gebruik - usage externe ".
- 10° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23, où le pharmacien hospitalier indique au moins le nom et l'adresse de l'établissement de soins où le médicament sera délivré, ou le numéro d'enregistrement de la pharmacie hospitalière délivrante, conformément à ce qui est prévu dans l'accord de collaboration. »

Les préparations de la pharmacie et la préparation des présentations unitaires

Les articles 17, 18 et 19 portent sur les préparations de la pharmacie.

« Article 17. Les préparations de la pharmacie et la préparation de présentations unitaires de médicaments doivent avoir lieu dans la pharmacie hospitalière de l'institution de soins pour laquelle ils sont destinés, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23. [...] »

« Article 18. Pour chaque préparation de la pharmacie, un rapport de préparation est rédigé avec les données suivantes :

- 1° le libellé ou l'identification de la préparation et la forme pharmaceutique ;
- 2° la composition qualitative et quantitative de tous les composants ;
- 3° l'identification des matières premières utilisées avec mention de leur numéro d'ordre, tel qu'il a été attribué dans le registre des matières premières prévu par l'arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine, et des médicaments autorisés y incorporés éventuellement ;
- 4° les données des pesées, mesures et les calculs ;
- 5° la référence à la procédure utilisée ;
- 6° la date de préparation et la quantité préparée ;
- 7° le nom et la signature du pharmacien hospitalier qui a effectué ou supervisé la préparation visée ;
- 8° le numéro d'ordre de la préparation. »

« Article 19. La composition qualitative et quantitative des substances actives des préparations de la pharmacie doit correspondre aux données figurant dans le rapport de préparation et, s'il y en a une, aux données sur la prescription. »

L'article 21 porte sur la préparation des présentations unitaires.

« Article 21. § 1^{er}. L'emballage des présentations unitaires mentionne au moins les données suivantes :

- 1° le nom du médicament ;
- 2° la forme pharmaceutique ;
- 3° la date d'expiration, ou, dans le cas où le conditionnement primaire a été modifié, la date d'expiration déterminée par le pharmacien hospitalier ;
- 4° le numéro du lot de préparation interne et externe ;
- 5° les substances actives, exprimées en poids, en volume ou en unités ;

- 6° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement, sauf dans les cas visés aux articles 22 et 23, où le pharmacien hospitalier mentionne au moins le nom et l'adresse de l'établissement de soins où sera délivré le médicament, ou le numéro d'enregistrement de la pharmacie hospitalière délivrante, conformément à ce qui a été prévu dans l'accord de collaboration;

§ 2. Les préparations de la pharmacie doivent être effectuées conformément aux normes PIC/S, tels que repris dans l'Annexe III. »

L'article 22 porte sur la sous-traitance.

« Article 22.

§1^{er} Le pharmacien hospitalier peut sous-traiter la préparation des préparations magistrales, [...] ou la préparation des présentations unitaires à :

1° un autre pharmacien hospitalier d'une pharmacie hospitalière disposant de l'installation et l'équipement adéquats pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation magistrale sous-traitée [...] ou la préparation des présentations unitaires, et qui ont été validés par lui à cet effet ;

2° un titulaire d'une autorisation de préparation tel que [...] (défini dans) la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments [...], dont l'autorisation est valable [...] notamment pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation magistrale sous-traitée, [...] ou la préparation des présentations unitaires et qui répond aux conditions de [...] l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire ;

3° à une personne dans un autre Etat membre qui est légalement autorisée à effectuer lesdites opérations dans cet Etat membre.

L'installation et l'équipement [...] satisfont aux [...] normes PIC/S, pour la préparation de de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée ; [...]

§ 2. Le pharmacien hospitalier qui sous-traite et le pharmacien hospitalier ou le titulaire de l'autorisation de préparation à qui la préparation [...] est déléguée, établissent un accord de collaboration qui contient au moins les éléments suivants :

1° une description précise des tâches et des responsabilités de chacune des parties ;

2° une clause selon laquelle le pharmacien hospitalier ou le titulaire de l'autorisation de préparation à qui la sous-traitance est confiée n'agit que sur instruction du pharmacien hospitalier qui confie la sous-traitance et, en sa qualité de responsable du traitement des données, agit exclusivement sur ordre du responsable du traitement et peut uniquement

traiter des données aux fins desquelles il a été informé et ne peut fournir des données à des tiers.

§ 3. Le pharmacien hospitalier qui sous-traite, communique au moins les données suivantes au pharmacien hospitalier ou à la personne responsable du titulaire de l'autorisation de préparation auquel il demande la préparation, [...] ou la préparation des présentations unitaires :

1° le nom du pharmacien hospitalier qui demande la sous-traitance, l'adresse et le numéro de téléphone de la pharmacie hospitalière ;

2° la date de la demande ;

3° indication du type de préparation [...] en indiquant, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative [...] ;

4° en cas de préparation magistrale, le numéro d'ordre attribué à la prescription. Le donneur d'ordre ne communique pas au sous-traitant l'identité du patient auquel la préparation est destinée, ni celui du médecin [...] prescripteur. En cas de sous-traitance de préparations magistrales ou de sous-traitance de la préparation des présentations unitaires, celle-ci se fait sur base d'un ordre écrit pour un groupe de patients sur la base de prescriptions individuelles ou d'une prescription pour un patient déterminé. L'ordre écrit contient les informations visées à l'alinéa 1^{er}.

§ 4. Le pharmacien hospitalier ou la personne responsable du titulaire de l'autorisation de préparation à qui la préparation magistrale ou la préparation de présentations unitaires est déléguée, établit un protocole en deux exemplaires. Une copie du protocole signé par lui est fournie avec le résultat de son travail au pharmacien hospitalier qui a demandé la sous-traitance. Ce protocole mentionne au moins les données suivantes :

1° le nom du pharmacien hospitalier ou de la personne responsable du titulaire de l'autorisation de préparation qui établit la préparation ainsi que l'adresse et numéro de téléphone de la pharmacie hospitalière ou du titulaire de l'autorisation ;

2° la date de la préparation ;

3° l'indication du type de préparation en indiquant, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative et la forme pharmaceutique ;

4° les contrôles effectués ainsi que les données disponibles relatives à la date de péremption ;

5° les mesures de précaution à prendre, notamment des mesures de conservation, de manipulation, d'usage et de transport.

[...]

Annexes

Annexe I : principes et lignes directrices généraux.

Annexe IIa : bonnes pratiques en matière de stérilisation de dispositifs médicaux réutilisables.

Annexe IIb : bonnes pratiques en matière d'entretien du matériel endoscopique flexible thermosensible et prévention des infections.

Annexe III : guide PIC/S de bonnes pratiques pour la préparation de médicaments dans les établissements de santé.

1.9 Loi du 29 février 2024

La loi du 29 février 2024 relative aux matières premières utilisées par les pharmaciens a été publiée au Moniteur belge du 27 mai 2024 et entrera en vigueur le 1^{er} juin 2026.

Les articles 18, 19 et 20 traitent d'une nouvelle notion, celle de « matière première à usage limité ».

Article 18. Une matière première peut se voir attribuer le statut de matière première à usage limité si les conditions suivantes sont remplies :

1° la matière première entre dans la composition de préparations magistrales à usage humain destinées au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie rare ou d'une maladie chronique, d'une maladie qui affaiblit gravement la santé ou d'une maladie qui constitue une menace pour la vie, au moment de l'introduction de la demande d'obtention de ce statut ;

2° la matière première n'est pas mise sur le marché en Belgique conformément à la présente loi ;

3° il n'y pas, sur le marché en Belgique, de médicament autorisé ou enregistré [...] contenant comme principe actif unique la même substance active que la matière première, ou, si un tel médicament est sur le marché en Belgique, la forme pharmaceutique de ce médicament ne peut être employée pour la préparation magistrale envisagée ;

4° il ne peut pas être fait application [...] de la loi sur les médicaments pour importer un médicament contenant la même substance active et destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement de la même maladie ou affection que la préparation magistrale envisagée ;

5° il n'existe pas de médicament contenant la même substance active et destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement de la même maladie ou affection mis à disposition dans le cadre

d'un programme d'usage compassionnel [...], ni d'un programme médical d'urgence [...] dans lequel les patients qui pourraient être traités avec la préparation magistrale, peuvent être admis ;

6° il n'existe pas de médicament expérimental contenant la même substance active destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement de la même maladie ou affection dans le cadre d'un essai clinique [...] dans lequel les patients qui pourraient être traités avec la préparation magistrale, peuvent être admis ;

7° la matière première présente un bénéfice notable pour les patients atteints de la maladie ou de l'affection visée au 1°.

[...]

Article 19. Tout pharmacien hospitalier [...] peut introduire une demande d'attribution du statut de matière première à usage limité auprès de l'AFMPS.

[...] La demande est évaluée par l'AFMPS. [...]

Article 20. Le ministre ou son délégué attribue à une matière première le statut de matière première à usage limité pour un délai de cinq ans, sur la base de l'évaluation de l'AFMPS et de l'avis de la Commission pour les médicaments à usage humain [...]. [...] le ministre ou son délégué peut attribuer le statut de matière première à usage limité [...] lorsque la(les) matière(s) première(s), ses dérivés et/ou le(s) médicament(s) concerné(s) est/sont en pratique inaccessible(s) aux patients concernés suite à un coût anormalement élevé.

2 Références relatives au pharmacien hospitalier et aux assistants pharmaceutico-techniques

2.1 Arrêté Ministériel du 22 octobre 2012

L'AM fixant les critères d'agrément du titre professionnel particulier de pharmacien hospitalier a été publié le 3 décembre 2012 et est entré en vigueur le 13 décembre 2012.

Ce texte définit :

- les critères d'agrément du titre professionnel particulier de pharmacien hospitalier ;
- les critères d'agrément pour le service de stage et le maître de stage ;
- les critères d'agrément pour la formation continue.

2.2 Loi coordonnée du 10 mai 2015

La Loi coordonnée du 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions de soins de santé a été publiée le 18 juin 2015 et est entrée en vigueur le 28 juin 2015.

Elle fait l'objet d'un grand nombre de mises à jour (48) et d'arrêtés d'exécution.

Ce texte, composé de 187 articles, encadre l'ensemble des professions de santé dont celle de pharmacien.

Il définit :

- l'art pharmaceutique, au même titre que l'art médical et dentaire ;
- les conditions d'exercice ;
- les actes réservés ;
- les dispositions pénales et disciplinaires ;
- la reconnaissance des qualifications professionnelles.

2.3 Arrêté de la Communauté française du 29 mars 2017

L'Arrêté du Gouvernement de la Communauté française du 29 mars 2017 fixant la procédure relative à l'agrément du titre professionnel particulier de pharmacien hospitalier a été publié et est rentré en vigueur le 8 mai 2017.

Ce texte définit le fonctionnement de la Commission d'agrément et décrit les modalités relatives à l'agrément.

2.4 Arrêté royal du 29 janvier 2024

L'AR du 29 janvier 2024 relatif aux professions d'assistant pharmaceutico-technique orienté vers l'officine ouverte au public et d'assistant pharmaceutico-technique orienté vers l'officine hospitalière a été publié le 22 mars 2024 et est entrée en vigueur le 1^{er} avril 2024.

Ce texte définit les critères d'agrément de la profession et quels actes peuvent lui être confiés.

3 Textes intégraux des références légales – QR code

AR du 31 mai 1885 approuvant les nouvelles instructions pour les médecins, pour les pharmaciens et pour les droguistes



Loi du 25 mars 1964 sur les médicaments



AR du 19 octobre 1978 réglementant les officines et les dépôts de médicaments dans les établissements de soins



AR du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée



AR du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine



AR du 21 mars 2003 fixant les normes auxquelles le programme de soins de base en oncologie et le programme de soins d'oncologie doivent répondre pour être agréés



AR du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens



AR du 30 septembre 2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins



AR du 30 septembre 2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins (Annexes)



Loi du 29 février 2024 relative aux matières premières utilisées par les pharmaciens



AM du 22 octobre 2012 fixant les critères d'agrément du titre professionnel particulier de pharmacien hospitalier



Loi coordonnée du 10 mai 2015 relative à l'exercice des professions de soins de santé



Arrêté du Gouvernement de la Communauté française du 29 mars 2017 fixant la procédure relative à l'agrément du titre professionnel particulier de pharmacien hospitalier



AR du 29 janvier 2024 relatif aux professions d'assistant pharmaceutico-technique orienté vers l'officine ouverte au public et d'assistant pharmaceutico-technique orienté vers l'officine hospitalière



Les normes PIC/S



VI. LES NORMES PIC/S

1 Le PIC/S

1.1 Introduction

Le programme de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme [PIC/S]) est une structure qui comprend actuellement 56 Autorités Participantes réparties aux quatre coins du globe. Il a été créé en 1995 sur la base de la Convention relative à l'Inspection Pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Convention [PIC]), fondée par l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) en 1970 (opérationnelle en 1971).

Le PIC/S a pour objectifs principaux d'être un acteur reconnu sur le plan international en matière d'élaboration de recommandations pour les bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments et des principes actifs à usage pharmaceutique, d'être un lieu de formation pour les Inspecteurs, d'amener les systèmes d'inspection à un haut niveau de management de la qualité (notamment grâce à des audits croisés et réguliers) et enfin d'être un lieu d'échanges entre Inspecteurs mais aussi entre industrie et Inspecteurs sur des sujets techniques[51], [52].

1.2 De la convention PIC au schéma PIC/S

L'origine du PIC/S réside dans la fameuse convention PIC fondée en octobre 1970 dans le cadre de l'AELE dont le siège est situé à Genève. À l'époque, dix pays se sont associés pour créer cette convention (Autriche, Danemark, Finlande, Islande, Liechtenstein, Norvège, Portugal, Royaume-Uni, Suède et Suisse). Il s'agissait là d'un traité international entre états dont les buts principaux étaient l'harmonisation des règles concernant les BPF, la mise en place de systèmes d'inspection harmonisés, la reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection et la formation des Inspecteurs. Le champ d'application de cette convention concernait aussi bien les médicaments que les principes actifs à usage pharmaceutique (API). Ainsi la convention PIC s'est développée jusqu'à compter 18 Membres. Toutefois et sur la base des traités européens se mettant en vigueur, un changement profond est intervenu dans le fonctionnement de l'Union européenne le 1^{er} janvier 1992. En effet et à cette date, c'est à la Commission européenne qu'est revenu le rôle de négocier des traités internationaux dans le domaine du commerce. Selon l'avis de la Commission, il n'était plus possible à un État Membre ou à un groupe d'États Membres de négocier seul un accord de reconnaissance mutuelle (comme mentionné dans la PIC) avec un pays tiers à l'Union. Très vite, il s'est avéré que les états Membres de la PIC avaient envie de

poursuivre certains buts de la Convention, notamment l'harmonisation des BPF et la formation des Inspecteurs, alors même que la Commission européenne refusait de les rejoindre au sein de cette convention. La situation était bloquée pour la convention PIC mais pouvait rester ouverte pour une autre structure. C'est ce qui a amené le Comité des officiels de la PIC à proposer la création du programme de coopération en matière d'inspection des produits pharmaceutiques (PIC/S). La solution trouvée a été de passer du niveau d'un traité international entre états à celui beaucoup plus souple d'association d'Autorités Compétentes[51], [52].

1.3 Le PIC/S aujourd'hui

1.3.1 Composition

À l'heure actuelle, le PIC/S est une association de 56 Autorités Compétentes en matière d'inspection, originaires de 52 pays différents (pour 4 d'entre eux, il y a deux autorités nationales compétentes (ANC) différentes pour les médicaments à usage humain et les médicaments vétérinaires). Parmi elles, l'ANC du Brésil est membre du PIC/S depuis le 1^{er} janvier 2021. Les Autorités Compétentes de l'Arabie Saoudite, de l'Arménie, de la Bulgarie, de la Fédération de Russie et de la Jordanie sont en cours d'évaluation. Des demandes de pré-adhésion ont été déposées par les Autorités Compétentes de l'Azerbaïdjan, du Bangladesh et du Pakistan.

Tableau 3: états membres des PIC/S avec leur entité participante et l'année d'adhésion.[52], [53]

Pays	Entité participante	Adhésion
Afrique du Sud	South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA)	2007
Allemagne	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG)	2000
Arabie saoudite	Saudi Food and Drug Authority (SFDA)	2023
Argentine	Instituto Nacional de Medicamentos (INAME)	2008
Australie	Therapeutic Goods Administration (TGA)	1995
Autriche	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)	1999
Belgique	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)	1997
Bulgarie	Bulgarian Drug Agency (BDA)	2023
Brésil	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	2021
Canada	Health Canada's Regulatory Operations and Enforcement Branch (ROEB) Santé Canada Direction générale des opérations réglementaires et de l'application de la loi (DGORAL)	1999
Chypre	Pharmaceutical Services (CyPHS)	2008
Corée du Sud	Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)	2014
Croatie	Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)	2016
Danemark	Danish Medicines Agency (DKMA)	1995
Espagne	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	1998
Estonie	State Agency of Medicines (SAM)	2007
États-Unis d'Amérique	U.S. Food and Drug Administration (USFDA)	2011
Finlande	Finnish Medicines Agency (FIMEA)	1996

France	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	1997
	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)	2009
Grèce	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (EOF)	2002
Hong Kong	Pharmacy and Poisons Board of Hong Kong (PPBHK)	2016
Hongrie	National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI)	1995
Islande	Icelandic Medicines Agency (IMA)	1995
Indonésie	Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM)	2012
Iran	Iran Food and Drug Administration (IFDA)	2018
Irlande	Health Products Regulatory Authority (HPRA)	1996
Israël	Institute for Standardization and Control of Pharmaceuticals (ISCP)	2009
Italie	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	2000
	Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari (DGSAF)	2020
Japon	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	2014
Lettonie	Zāļu valsts aģentūra (ZVA)	2004
Liechtenstein	Amt für Gesundheit (AG)	1995
Lituanie	State Medicines Control Agency (SMCA)	2009
Malaisie	Bahagian Regulatori Farmasi Negara	2002
Malte	Malta Medicines Authority (MMA)	2008
Mexique	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)	2018
Norvège	Norwegian Medicines Agency (NOMA)	1995
Nouvelle-Zélande	Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe)	2013
Pays-Bas	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)	1995
Pologne	Chief Pharmaceutical Inspectorate (CPI)	2006
Portugal	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP (INFARMED IP)	1999
République tchèque	Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv (SÚKL)	1997
	Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicines (ISCVBM)	2005
Roumanie	National Agency for Medicines and Medical Devices (NAMMD)	1995
Royaume-Uni	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	1999
	Veterinary Medicines Directorate (VMD)	2014
Singapour	Health Sciences Authority (HSA)	2000
Slovaquie	State Institute for Drug Control (SIDC)	1997
Slovénie	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)	2012
Suède	Swedish Medical Products Agency (MPA)	1996
Suisse	Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic)	1996
Taiwan	Food and Drug Administration (TFDA)	2013
Thaïlande	Food and Drug Administration (Thai FDA)	2016
Turquie	Turkish Medicines and Medical Devices Agency (TMMDA)	2018
Ukraine	State Service for Medications and Drugs Control (SMDC)	2011



Figure 24 : Répartition des pays membres du PIC/S en 2024[52].

1.3.2 Gouvernance

Elle reste identique à celle de la PIC, partagée entre le Comité des Officiels où siègent les représentants des Autorités Compétentes, le Bureau Exécutif et le Secrétariat permanent. Légalement, le PIC/S est une association de droit suisse dont les bureaux sont à Genève. Son budget est basé essentiellement sur les cotisations des Autorités Compétentes (8 500 francs suisses par an et par Autorité) et des redevances issues de l'organisation des Séminaires annuels. Le Comité des Officiels fonctionne sur la base du consensus, notamment grâce aux bonnes relations établies entre ses Membres, ainsi que sur leur engagement fort. Un site Internet assure une partie de la communication en direction du public et des adhérents : www.picscheme.org. Depuis 2013, différents Sous-Comités ont été créés afin d'avoir une implication plus grande des différentes Autorités Compétentes Membres du PIC/S (par exemple, Sous-Comité du Budget, Sous-Comité « Formation », Sous-Comité « Conformité », Sous-Comité du Développement Stratégique, ...). Chacun des Présidents de Sous-Comité est Membre du Bureau Exécutif[51].

1.4 Les buts du PIC/S

Ils restent très proches de ceux de la PIC et sont :

- l'harmonisation internationale des BPF ;
- la formation des Inspecteurs ;
- la création d'un réseau international d'Inspecteurs ;
- l'échange d'informations et d'expériences en matière de BPF ;

- la mise en place de systèmes de gestion de la qualité pour les inspections[51].

1.5 Le système documentaire du PIC/S

Le PIC/S est doté d'un système documentaire étoffé qui doit être utilisé par les Autorités Compétentes qui le composent. Il est important de rappeler que le PIC/S n'émet que des recommandations et il appartient à ses Membres de les intégrer dans leur propre législation ou organisation. Il n'y a pas d'obligations sauf que vous ne pouvez pas être Membre d'un club sans en respecter les règles. Toutefois, lors des évaluations et des réévaluations des Autorités Compétentes, la mise en œuvre de ces recommandations est particulièrement étudiée. Ce système documentaire comprend :

- le texte fondateur du PIC/S ;
- la procédure d'adhésion au PIC/S ;
- une feuille de route ;
- un guide des BPF qui est quasi identique à celui de l'Union européenne ;
- des documents relatifs à l'organisation des systèmes d'inspection ;
- des guides d'inspection, par exemple concernant les systèmes de traitement d'air ou d'eau, les isolateurs, les laboratoires de contrôles de la qualité,... ;
- des guides relatifs à l'organisation des Séminaires ou des Cercles d'Experts, les inspections conjointes ;
- l'ensemble des documents utilisés dans le cadre du programme de réévaluation des autorités compétentes du PICS[51].

1.6 Les relations extérieures du PIC/S

Pendant de nombreuses années, les relations entre le PIC/S d'une part et les instances de l'Union européenne d'autre part, notamment la Commission européenne et l'EMA, ont été empreintes de prudence mutuelle. Lorsque le PIC/S a définitivement mis le cap sur l'international, il lui est apparu important de renforcer ses relations avec la Commission et l'EMA. Il a pu convaincre ces deux structures qu'il est un formidable vecteur de dissémination de la pensée européenne en matière de BPF et qu'il voulait agir en synergie et non en compétition. A l'issue de quoi, des échanges formels ont été établis avec l'EMA (qui participe désormais au Comité des Officiels). Des relations ont aussi été établies avec le réseau européen des chefs d'Agence (HMA) en vue notamment d'éviter les doublons dans les activités européennes et PIC/S. Le PIC/S a aussi conclu un accord de coopération avec le Département Européen pour la Qualité des Médicaments (EDQM) situé à Strasbourg et placé sous le contrôle du Conseil de l'Europe. Des relations étroites

existent aussi depuis très longtemps avec deux départements de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui participent régulièrement aux réunions du Comité des Officiels. Le premier département est celui en charge de la qualité des médicaments et plus particulièrement de l'évaluation des fabricants de médicaments utilisés contre le paludisme, le sida et la tuberculose. Le second est celui en charge de la qualité des vaccins. De nouvelles relations viennent de s'établir en 2019 avec les pays de l'« *Association of South-East Asian Nations* » (ASEAN) via leur secrétariat permanent ainsi qu'avec l'Organisation Mondiale de la Santé Animale au travers de partenariats en matière de coopération. Il faut aussi noter que depuis janvier 2006, le fond des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) dispose d'un statut d'observateur au Comité des Officiels. De même, de nouvelles relations se sont créées avec l'« *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* » (ICMRA) dans les domaines de la confiance mutuelle entre systèmes d'inspection et de l'évaluation à distance des sites de fabrication des médicaments. Dans tous ces cas, il s'agit de bâtir des synergies dans les domaines de compétence du PIC/S afin d'éviter la redondance des actions, les déperditions de ressources et surtout des divergences de vue dans les domaines couverts par le PIC/S[51].

1.7 Le futur du PIC/S

Plusieurs objectifs ont été assignés :

- la croissance du nombre d'Autorités Compétentes ;
- une meilleure visibilité du PIC/S et de ses actions ;
- le développement des synergies d'actions avec les autres acteurs de son champ de compétence (OMS, ASEAN, EDQM, ICMRA...) ;
- la mise en place de formations à haute valeur ajoutée (par exemple dans le domaine de la gestion des risques) ou spécifiques (comme pour l'ICHQ12⁶⁹) ;
- la reconnaissance du PIC/S en tant qu'expert international dans le domaine des BPF ;
- le développement de coopération avec les structures internationales de professionnels du médicament en vue d'une harmonisation de la compréhension des BPF ;
- et l'impact de la pandémie COVID-19 sur les processus d'inspection dans le futur.

Il s'agit là d'objectifs ambitieux qui se heurtent aux ressources limitées des Autorités Compétentes qui peuvent constituer un frein. La vitalité du PIC/S repose aujourd'hui notamment sur celle de son Secrétariat animé par une très forte personnalité et sur un petit nombre de membres du Comité des Officiels. C'est un challenge important qui peut se résoudre avec

⁶⁹ La recommandation ICHQ12 fournit des lignes directrices sur la gestion du cycle de vie d'un produit pharmaceutique.

l'arrivée de nouveaux Membres. Pour faire face aux difficultés croissantes en matière de sécurisation des chaînes de fabrication de médicaments et de leur distribution les PIC/S souhaitent être un acteur dans ce domaine également[51].

Le « *PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal products in Healthcare establishments* » a été adopté par le Comité des PIC/S le 19 novembre 2007. Sa première version est entrée en vigueur le 1^{er} avril 2008 et, le 1^{er} mars 2014, la 4^{ème} version a été publiée sous le n° PE 010-4. C'est un document de 56 pages qui fournit les recommandations pour la préparation des médicaments humains dans les institutions de soins. Il se compose d'une partie générale et de 3 annexes :

- l'annexe 1 concerne les préparations stériles ;
- l'annexe 2 fournit des instructions pour la préparation des liquides, crèmes et onguents non stériles ;
- l'annexe 3 se focalise sur la préparation des radiopharmaceutiques.

L'AR du 30 septembre 2020, publié au Moniteur belge le 24 décembre 2020, reprend en intégralité et en français le PIC/S PE 010-4 en Annexe III.

2 Contenu des PIC/S PE 010-4

2.1 Introduction

2.1.1 Objet

Le guide a pour objet de fournir des directives concernant les Bonnes Pratiques de préparation de médicaments à usage humain.

2.1.2 Champ d'application

Le PIC/S PE 010-4 s'applique aux préparations de médicaments réalisés par des établissements de soins de santé et destinés à être directement délivrés aux patients. Les évolutions technologiques rendent possible l'utilisation de systèmes alternatifs à ceux décrits, pour autant que le niveau d'Assurance Qualité soit au moins équivalent.

2.1.3 Référence au Guide de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour l'industrie (GMP Guide for Industry)

Le guide est divisé en 9 chapitres principaux et suit donc la structure du « *GMP Guide for Industry* » (PIC/S PE 009).

Le texte principal est complété par des Annexes qui s'ajoutent à la partie principale :

- l'Annexe 1 décrit les spécificités relatives à la préparation des produits stériles ;
- l'Annexe 2 concerne les liquides, crèmes et onguents non stériles ;
- l'Annexe 3 les préparations radiopharmaceutiques.

2.2 Glossaire

Le glossaire définit 37 termes dont la majorité sont identiques à celles du Guide PIC/S PE 009 et de ses annexes[54], [55].

2.3 Système d'assurance qualité

2.3.1 Principes

Les médicaments préparés doivent être de haute qualité, sûrs et efficaces et leur qualité doit correspondre aux conditions définies. Il faut dès lors implémenter un système d'assurance qualité de conception exhaustive qui est documenté et dont l'efficacité et l'adéquation doivent être contrôlées.

2.3.2 Assurance qualité

L'assurance qualité garantit que :

- les médicaments sont conçus et préparés conformément à l'état actuel des connaissances ;
- les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et mises en œuvre dans le respect des bonnes pratiques ;
- les médicaments doivent avoir été préparés, vérifiés et libérés par une personne avec les compétences requises ;
- les systèmes de documentation sont appliqués et tenus à jour.

2.3.3 Pratique de bonne préparation pour les médicaments

Les produits sont systématiquement préparés selon les normes de qualité adéquates.

Les conditions de base suivantes doivent être respectées :

- le personnel doit être qualifié et formé ;
- les locaux et équipements doivent répondre aux fins auxquelles ils sont destinés ;
- des instructions et procédures adéquates constituent une partie du processus qualité ;
- le processus de préparation doit suivre les bonnes pratiques de préparation et la documentation doit permettre de retracer exhaustivement l'historique d'un médicament ;
- la qualité des produits préparés doit être évaluée et documentée :

- compte-rendu de la préparation ;
- comparaison des résultats aux normes attendues ;
- évaluation d'une éventuelle anomalie ;
- les médicaments sont libérés par une personne avec les compétences requises ;
- le stockage des matières premières, des médicaments et du matériel d'emballage doit garantir leur qualité ;
- les défauts ou réclamations doivent faire l'objet d'une prise en charge adéquate.

2.3.4 Contrôle qualité

Les tests nécessaires et pertinents doivent être réalisés afin de permettre une libération de la préparation selon les conditions prescrites.

2.4 Personnel

2.4.1 Principes

L'assurance qualité repose grandement sur le personnel. Il doit être suffisamment nombreux et compétent. Les responsabilités individuelles doivent être documentées. Le personnel doit être formé.

2.4.2 Conditions générales

Une personne responsable de la qualité des médicaments préparés et du respect des directives doit être désignée (de même qu'un suppléant). Le personnel doit être en nombre suffisant pour assurer toutes les étapes de la préparation ; il doit par ailleurs être compétent.

2.4.3 Formation et formation continuée

Les nouveaux membres du personnel doivent bénéficier d'une formation initiale dans tous les domaines nécessaires à l'accomplissement de leurs tâches et, par la suite, une formation continuée doit être prodiguée et documentée.

2.4.4 Hygiène

L'hygiène est un domaine dans lequel les agents doivent être formés. Il est indispensable de porter une tenue adaptée aux activités à effectuer.

Une attention doit être portée à tout risque de contamination, qu'il provienne des membres du personnel ou des produits. Manger, boire ou fumer est interdit dans la zone de préparation.

2.5 Locaux et équipements

2.5.1 Principes

Les locaux et équipements doivent convenir aux activités prévues et ne présenter aucun danger pour la qualité du produit.

2.5.2 Conditions générales

Les locaux et l'équipement doivent être conçus, construits, utilisés de manière appropriée pour garantir qu'ils se prêtent aux activités prévues, et à minimiser le risque d'erreurs. La capacité doit être suffisante pour permettre un flux de travail logique et une séparation adéquate des activités. Seul le personnel autorisé peut y accéder.

La conception des locaux doit réduire le risque de contaminations et permettre un nettoyage approfondi. Les activités de lavage et de nettoyage ne peuvent constituer une source de contamination.

Toutes les zones doivent être propres, rangées et bien éclairées. Des mesures adéquates doivent être prises pour empêcher toute pénétration d'insectes et autres animaux.

Les conditions environnementales (température, humidité, lumière) durant la production, le contrôle de qualité et le stockage (y compris le stockage froid) doivent être définies, suivies et, au besoin, contrôlées. Les résultats du suivi doivent être documentés, évalués et conservés. Des mesures correctives doivent être prises si les conditions sortent des limites définies.

2.5.3 Zones de production

Les zones de production sont séparées des autres activités de façon adéquate. Il faut considérer une séparation des zones pour les formes galéniques spécifiques ou, à défaut, ne pas traiter des formes galéniques différentes simultanément et évaluer le risque d'une telle pratique. Les zones de pesage et d'échantillonnage doivent être séparées des autres.

Pour les produits dangereux, des locaux spécifiques doivent être prévus. Dans des cas exceptionnels le principe d'une campagne de production est acceptable sous réserve que des précautions spécifiques soient prises et que des évaluations du risque aient eu lieu.

Le stockage et les manipulations doivent éviter les contaminations croisées et les erreurs ; les zones de pesage et d'échantillonnage doivent être séparées des autres zones.

2.5.4 Zones de stockage

Elles doivent permettre d'entreposer de différentes catégories d'articles :

- matières premières et de conditionnement (à stocker en dehors des zones de production),
- produits intermédiaires et finis,
- produits en quarantaine, produits libérés, rejetés, retournés ou rappelés (zones séparées et marquées comme telles).

Elles doivent faire l'objet d'un suivi des conditions (telles que l'humidité relative et la température).

2.5.5 Zones de contrôle qualité

Elles doivent se situer dans une zone spécifique ou faire l'objet d'une attention particulière pour éviter les erreurs et la contamination.

2.5.6 Zones auxiliaires

Les zones de repos doivent être séparées des autres zones.

Les vestiaires doivent être suffisants par rapport au nombre d'utilisateurs.

Les sanitaires ne peuvent pas être accessibles à partir des zones de production et de stockage.

2.5.7 Équipement

L'équipement de préparation doit être conçu, situé et entretenu de manière à répondre aux fins auxquelles il est destiné. Il doit se prêter à un nettoyage aisé et approfondi.

Les équipements de mesure, de pesage et de contrôle doivent offrir la précision requise ; ils doivent être calibrés avec contrôle de leur bon fonctionnement et recalibrés aux intervalles adéquats.

2.6 Documentation

2.6.1 Principes

La documentation constitue l'élément essentiel du système d'assurance qualité. Sous format papier ou électronique, elle doit permettre d'éviter les erreurs et de réaliser la traçabilité d'une préparation.

2.6.2 Conditions générales

Les données relatives à la qualité, en ce compris les évaluations de risque, doivent être documentées.

On distingue :

- les spécifications : elles accompagnent les matières premières, le matériel de conditionnement et les produits finis voire les produits intermédiaires ou en vrac ;
- les instructions spécifiques au produit, détaillées et relatives à la préparation, au conditionnement, au contrôle qualité et à la libération ;
- les registres : relatifs à la préparation, au conditionnement et au contrôle qualité, ils doivent enregistrer tous les éléments historiques ;
- les procédures générales et documentation complémentaire : ce sont les documents relatifs aux opérations standardisées.

Les documents doivent être : clairs, intelligibles, exempts d'ambiguïté, à jour, protégés, lisibles, approuvés, signés et datés par la personne responsable. Il en est de même pour les modifications qui doivent en outre permettre de suivre l'historique du document.

La conservation des documents respecte les consignes nationales[56] et ne peut être inférieure à la durée de vie du produit augmentée de 5 ans.

2.6.3 Documentation pour les produits à préparation extemporanée

Informations minimales :

- nom, dosage et date d'expiration d'une matière première approuvée (avec documentation disponible) ;
- instructions de préparation et de conditionnement ou, à défaut, instruction générale de préparation ;
- consignation de toutes les étapes clés de la préparation et du conditionnement avec identification du préparateur.

2.6.4 Documentation destinée aux produits préparés régulièrement ou pour stockage

Pour ces catégories de produits il faut rédiger un fichier « produit ». Une évaluation pharmaceutique des arguments thérapeutiques, des données de sécurité, de la toxicité, des aspects biopharmaceutiques, de la stabilité et de la conception du produit de même que des données de stabilité et/ou de validation et des données de testing QC doivent avoir lieu avant la préparation.

Spécifications

Pour les **matières premières** et, le cas échéant, le **matériel de conditionnement** :

- nom, y compris référence à la Pharmacopée le cas échéant ;
- description ;

- procédures d'échantillonnage et de test avec références ;
- conditions qualitatives et quantitatives avec les marges d'acceptation ;
- exigences en matière de stockage et de précautions, le cas échéant ;
- durée d'utilisation.

Pour les **produits intermédiaires ou finis** :

- nom ;
- description de la forme galénique et du dosage ;
- formule ;
- caractéristiques du conditionnement ;
- instruction pour l'échantillonnage et le testing, ou une référence aux procédures ;
- conditions qualitatives et quantitatives, avec marges de tolérance ;
- conditions de stockage, exigences microbiologiques et précautions de manipulation particulières, le cas échéant ;
- durée d'utilisation.

Instructions

Pour les **instructions de préparation** :

- nom du produit ;
- description de la forme galénique et du dosage ;
- taille des lots ;
- type et quantité de tous les matériaux de départ à utiliser ;
- rendement attendu du produit intermédiaire ou fini ;
- instructions détaillées quant aux étapes de préparation ;
- instructions pour les contrôles intra-processus, avec marges de tolérance ;
- conditions de stockage (y compris pour les produits intermédiaires) et précautions, le cas échéant.

Pour les **instructions de conditionnement** :

- nom du produit ;
- forme galénique et dosage ;
- taille de l'emballage ;
- texte de l'étiquetage ou étiquette maîtresse ;
- liste de tout le matériel d'emballage nécessaire y compris type, spécification, taille et quantité ;

- instructions détaillées quant aux étapes de conditionnement ;
- instructions pour les contrôles intraprocessus, avec marges de tolérance ;
- conditions de stockage (y compris pour les produits intermédiaires) et précautions le cas échéant.

Registres

Registres de [préparation](#) et de [conditionnement](#)

- informations qualitatives et quantitatives du matériel utilisé ;
- identification du produit et date de préparation ;
- informations relatives à toutes les opérations et observations (nettoyage, vide de ligne, pesage, rendement, calculs, échantillonnage) ;
- contrôles spécifiques et résultats ;
- identification et signature des opérateurs pour les étapes ;
- relevé des anomalies, le cas échéant ;
- rendement du produit fini ;
- schéma de l'étiquette utilisée ;
- réconciliation des étiquettes ;
- nom du patient ou identification, le cas échéant ;
- évaluation et approbation finale par la personne responsable.

Enregistrements relatifs au [contrôle qualité](#)

- nom du produit ;
- forme galénique et dosage ;
- numéro de lot ;
- préparateur ou fournisseur ;
- méthode de testing, toute anomalie étant justifiée ;
- résultat du test ;
- date d'expiration du matériel de départ ;
- date du test ;
- identification de la personne effectuant le test ;
- décision de libération ou de rejet par la personne responsable.

2.6.5 [Procédures générales et documentation complémentaire](#)

Des procédures ou des documents sur les sujets suivants doivent être disponibles :

- réception, échantillonnage et délivrance des matériaux de départ et de conditionnement ;

- libération et rejet des produits intermédiaires et finis, y compris la libération d'urgence ;
- rappels de produits finis ;
- calibrage et qualification des équipements ;
- validation des processus ;
- nettoyage, désinfection et entretien des équipements et infrastructures ;
- formation du personnel ;
- utilisation de l'équipement, le cas échéant ;
- procédures de suivi, y compris les tendances ;
- mesures à prendre en cas d'anomalies ou de plaintes ;
- audits internes.

Les activités doivent être consignées sur des formulaires spécifiques ou des registres.

2.7 Production

2.7.1 Principes

Les opérations relatives à la production doivent garantir la qualité requise et être effectuées et supervisées par du personnel compétent.

2.7.2 Conditions générales

La production doit être confiée à du personnel formé à cet effet.

Les matières premières doivent avoir été approuvées avant utilisation. L'identité, le poids et le volume de toute matière première doivent faire l'objet d'un contrôle indépendant par une seconde personne ou par un système informatique validé.

La production doit découler d'un ordre écrit détaillant tous les processus concernés, hormis pour les préparations destinées à des patients individuels.

Toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter les mélanges doivent être prises.

Les étapes du processus qui ont été exécutées doivent être consignées.

Les équipements et le matériel utilisés pour toutes les opérations doivent correspondre à l'usage prévu.

Les produits et le matériel doivent être protégés contre toute contamination microbienne ou autre durant toutes les étapes de la préparation.

Tous les produits doivent être identifiés à tout moment durant la préparation. Les étiquettes ou indications figurant sur les conteneurs et équipements doivent être claires et sans ambiguïté.

Le statut opérationnel des salles et équipements doit être clair à tout moment durant la préparation.

2.7.3 Prévention de la contamination croisée

Toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter la contamination croisée doivent être prises.

2.7.4 Evaluation du risque produit et démonstration du caractère approprié

Le potentiel de risque en cas d'erreurs doit être évalué et documenté.

Il faut tenir compte :

- de la probabilité qu'une erreur survienne ;
- de la probabilité de détection d'une éventuelle erreur ;
- des conséquences d'une éventuelle erreur.

Une fois le risque évalué, il faut prendre les mesures nécessaires pour démontrer sa maîtrise. La validation des processus est une des possibilités, sous forme de « *bracketing* » idéalement (pire cas hypothétique). En cas de modification d'un facteur affectant le processus, il faut maîtriser le changement.

2.7.5 Matière première

Les matières premières doivent être conformes aux spécifications et stockées dans les récipients d'origine. Les bonnes pratiques doivent être d'application pour les produits ouverts, périmés ou obsolètes.

2.7.6 Opérations de préparation

Les opérations de préparation doivent se dérouler dans un environnement propre et exempt de tout risque de confusion ou de contamination croisée.

2.7.7 Matériel de conditionnement

Le matériel de conditionnement doit être adapté, avec une attention particulière aux contaminations externes.

Les étiquettes doivent respecter la législation nationale et doivent inclure les informations suivantes :

- nom du produit ;
- forme galénique ;
- ingrédient(s) pharmaceutique(s) actif(s) ;
- contenu (dosage) ;
- numéro de lot ;
- date d'expiration et, si nécessaire, date limite d'utilisation après ouverture ;
- préparateur.

2.7.8 Opérations de conditionnement

Les opérations de conditionnement (dans des contenants propres) doivent être réalisées immédiatement après la préparation. À défaut des mesures doivent être prises.

2.7.9 Matériel et produits rejetés, récupérés et retournés

Tout ce qui est rejeté doit être identifié et stocké séparément.

Le retraitement de produits non conformes doit faire l'objet d'une autorisation de la personne responsable après analyse du risque ; si les produits ont quitté l'établissement de production ils doivent être détruits sauf exception évaluée et autorisée par la personne responsable.

2.8 Contrôle qualité

2.8.1 Principes

Le contrôle qualité veille à ce que toutes les exigences relatives à la qualité soient respectées. Il doit, avec les activités de libération, être indépendant de l'activité de préparation. Les tests réalisés doivent être pertinents au regard de la préparation et effectués avant la délivrance.

2.8.2 Conditions générales

Les tests sont menés dans le respect des procédures établies, avec l'équipement approprié.

2.8.3 Échantillonnage

Les échantillons prélevés doivent être représentatifs de la production. S'il y a un contrôle analytique, les échantillons doivent être conservés pendant une période adéquate après la date d'expiration.

2.8.4 Testing

Tests du matériel brut

Les exigences et les tests menés doivent être conformes à la Pharmacopée applicable.

L'identité du contenu de chaque contenant doit être confirmée et l'inviolabilité du contenant et son étiquette vérifiées.

Tests des produits finis

Pour les préparations extemporanées le contrôle du produit ne doit pas, normalement, être effectué.

Le testing des produits finis tient compte des propriétés du produit, de son utilisation ainsi que des risques associés à sa préparation.

Réactifs de laboratoire utilisés pour des tests

S'ils sont stockés, ils doivent comporter la date de préparation et la date d'expiration.

2.8.5 Libération

Lorsque le médicament respecte les spécifications en vigueur et qu'ils ont été préparés conformément aux principes des Bonnes pratiques de préparation du guide PIC/S, il peut être libéré par la personne responsable ou son délégué.

2.9 Travaux externalisés

2.9.1 Principes

Que ce soit pour les activités directement liées à la préparation ou pour les services qui sont susceptibles d'exercer une influence significative sur la qualité des produits préparés ou contrôlés, il faut rédiger une convention technique écrite appelée « *service level agreement* » ou SLA.

Cela concerne :

- a. entretien du système de préparation de l'air, des systèmes hydrauliques ou autres systèmes utilitaires ;
- b. entretien d'équipements clés tels qu'isolateurs, hottes à flux laminaire, stérilisateurs, balances ;
- c. stérilisation de composants et de consommables tels que serpillères, tenues de travail, poubelles ;
- d. services de contrôle de l'environnement ;
- e. fourniture de consommables microbiologiques ;
- f. préparation des déchets ;
- g. lutte contre la vermine.

En cas d'urgence, de façon exceptionnelle, un médicament à préparation extemporanée peut être obtenu sans convention écrite.

2.9.2 Conditions générales

Le SLA doit préciser les détails du travail à effectuer, la spécification à laquelle il doit répondre et les responsabilités de chaque partie. Il doit être autorisé et signé :

- par la partie qui accepte : le receveur d'ordre (ou tiers contractant) ;
- par la partie qui sollicite : le donneur d'ordre.

2.9.3 Donneur d'ordre

Dans le SLA, le donneur d'ordre doit :

- préciser le niveau de service requis pour chaque spécification ;
- s'assurer que le receveur d'ordre est compétent et, le cas échéant, autorisé à fournir le service ;
- auditer le receveur d'ordre sur base de l'évaluation du risque (basé sur la capacité du receveur d'ordre à respecter le contrat et les exigences légales que constituent les Bonnes pratiques de préparation).

Le donneur d'ordre doit vérifier et accepter le compte-rendu qui résume les résultats et le travail effectué par le receveur d'ordre et ce sur base de la conformité avec la spécification requise. La révision et l'acceptation doivent être détaillés dans des procédures qui décrivent le rôle de chacun.

2.9.4 Receveur d'ordre

Tout travail doit être effectué dans le respect du contrat ; tout service ou résultat non conforme doit être signalé au donneur d'ordre.

Le receveur d'ordre ne peut déléguer à un autre tiers une quelconque partie du travail qui lui a été confié sans l'approbation du donneur d'ordre. Le receveur d'ordre doit garantir que le SLA est respecté et que le tiers respecte les mêmes dispositions que celles qui lui sont imposées.

2.10 Réclamations et rappels de produits

2.10.1 Principes

Les erreurs, défauts, réclamations et autres signes de problèmes de qualité doivent faire l'objet d'un examen attentif répondant à une procédure écrite.

Une procédure adéquate doit être développée afin de pouvoir rappeler rapidement et efficacement les produits finis présentant des défauts graves.

2.10.2 Problèmes de qualité

Les erreurs, défauts, réclamations et autres signes indiquant des problèmes de qualité doivent faire l'objet d'une enquête. Les mesures adéquates doivent être mises en œuvre pour veiller à des mesures correctives efficaces.

La source et le contenu des défauts, des mesures correctives prises et des tests effectués doivent être documentés par écrit et joints au dossier de préparation.

Lorsqu'un défaut de produit est signalé, il convient de vérifier si d'autres produits pourraient être touchés et d'interrompre l'approvisionnement jusqu'à ce que le problème ait fait l'objet d'une enquête exclusive.

2.10.3 Rappels

Si des défauts sont potentiellement nocifs pour la santé, un rappel de produits est entrepris immédiatement et l'autorité compétente est informée sans délai.

Une procédure écrite de rappel doit être instaurée. Le suivi du rappel doit être consigné. Un rapport final doit être émis, y compris la réconciliation entre les quantités délivrées et recouvrées.

Les produits rejetés doivent être marqués en tant que tels et stockés dans des zones séparées. Il est nécessaire de garantir qu'ils ne puissent pas être fournis par erreur.

2.11 Audit interne

2.11.1 Principes

Des audits internes doivent être menés de manière indépendante et détaillée par des personnes compétentes désignées.

2.12 Annexe 1 : préparation stérile de médicaments

2.12.1 Introduction

L'annexe concerne :

- la préparation de produits stériles soumis à stérilisation finale ;
- et
- la préparation aseptique de produits.

Les préparations stériles sont considérées comme des produits de catégorie à haut risque. Il existe des particularités pour :

- les agents cytotoxiques et radiopharmaceutiques :
 - niveau de danger élevé pour l'opérateur ;
 - risque élevé d'erreurs de préparation.
- solutions de nutrition parentérale totale :
 - complexe selon la formule et le nombre d'ajouts ;
 - risque élevé de contamination microbienne ;
 - risque élevé d'erreurs de préparation.
- solutions épidurales et cardioplégiques :
 - risque élevé de contamination microbienne.
- perfusions et dispositifs ambulatoires :
 - risque de croissance microbienne (administration prolongée à température proche de celle de corps) ;
 - complexité technique.
- perfusions, seringues :
 - erreurs de préparation ;
 - contamination microbienne ;
 - administration parfois sur des périodes prolongées.
- irrigations (hormis ophtalmiques) :
 - durée d'administration.
- préparations oculaires (avec ou sans conservateur) :
 - croissance microbienne ;
 - complexité, erreur de préparation.
- Autres :
 - évaluation au cas par cas pour chaque produit.

2.12.2 [Personnel](#)

La personne responsable doit disposer des connaissances ainsi que de l'expérience pratique et théorique adéquates dans la préparation de produits stériles.

Les préparations stériles doivent être effectuées par du personnel dûment formé à cette fin qui doit avoir suivi une formation adéquate et avoir passé une évaluation de compétences et d'aptitude à manipuler ; l'évaluation doit être régulière.

La formation aborde :

- les Bonnes Pratiques de Fabrication ou les Bonnes Pratiques de Préparation ;
- la connaissance des pratiques locales, y compris santé et sécurité ;
- les conditions de stérilité ;
- la microbiologie pharmaceutique ;
- la connaissance des services fournis.

Exigences particulières pour les activités de préparations aseptiques

Le personnel de supervision doit maîtriser la technologie des zones blanches et des dispositifs de purification de l'air (ventilation, filtres, isolateurs,...).

Le personnel doit disposer de compétences et d'aptitudes spécifiques à la technique aseptique. Cette dernière doit être évaluée périodiquement par observation et par tests de remplissage aseptique.

2.12.3 Locaux et équipements

Les locaux doivent protéger la préparation et, le cas échéant, le manipulateur (cas des préparations cytotoxiques) ; ils doivent être équipés de sas pour l'entrée du personnel, du matériel et des équipements et l'emplacement ainsi que l'utilisation des éviers doivent être étudiés avec soin.

Les salles blanches sont classées en 4 grades : A, B, C et D qui sont définis conformément aux caractéristiques requises de l'environnement (filtrage HEPA et renouvellement de l'air). Il faut distinguer les conditions « en activité » (personnel présent) et « au repos » (sans présence de personnel) et contrôler périodiquement la présence de particules et de charges microbiennes.

Des procédures opérationnelles standards pour chaque équipement doivent être disponibles ; les équipements sont vérifiés régulièrement de façon visuelle, de même que le scellage des joints.

Exigences particulières pour la préparation de produits soumis à stérilisation finale

Les opérations de préparation doivent être menées, à minima, dans les environnements décrits dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Classes environnementales requises pour les opérations de préparations avec filtration terminale.

Classe	Exemples d'opérations pour produits soumis à stérilisation finale
A	Répartition de produits si risque inhabituel ⁷⁰
C	Préparation de solutions si risque inhabituel ⁷¹ Répartition de produits
D	Préparation de solutions et de composants pour répartition ultérieure

Exigences particulières pour les activités de préparations aseptiques

Les opérations de préparation doivent être menées, à minima, dans les environnements décrits dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Classes environnementales requises pour les opérations de préparations aseptiques.

Classe	Exemples d'opérations pour préparations aseptiques
A	Préparation et répartition aseptiques
C	Préparation de solutions à filtrer
D	Manipulation de composants après lavage

Les équipements générant un environnement de grade A sont les hottes à flux laminaire (HFL) ou un isolateur pharmaceutique à pression positive. La préparation sous pression négative est réservée à la préparation de produits dangereux. Les HFL ne conviennent pas pour la préparation des médicaments dangereux ; les hottes de biosécurité⁷² doivent être utilisées.

Les locaux doivent présenter une pression positive (10 – 15 Pa) par rapport aux zones environnantes et présenter des exigences de qualité environnementales adaptées (Tableau 6). Toute manipulation dans un environnement de moindre grade doit faire l'objet d'une justification basée sur l'évaluation des risques⁷³. Afin de minimiser le risque de contamination croisée, les infrastructures doivent être réservées aux produits dangereux⁷⁴. Dans des cas exceptionnels, le principe de « *campaign working* » peut être acceptable sous réserve que des précautions spécifiques soient prises et que les évaluations de risque requises aient eu lieu.

Tableau 6 : Classes environnementales recommandées pour la réalisation de préparations aseptiques.

	Environnement de travail	Environnement général
HFL / HSB	Grade A	Grade B
Isolateurs		Grade D

⁷⁰ Lorsque la répartition est lente, que les contenants sont à large ouverture ou qu'il est impossible de ne pas les exposer pendant plus de quelques secondes avant d'être scellés.

⁷¹ Lorsque le produit stimule la croissance microbienne, lorsqu'il est conservé pendant une longue période avant stérilisation, lorsqu'il n'est pas traité en vase clos.

⁷² Avec un flux d'air vertical descendant sortant de la hotte à la verticale et non vers l'opérateur (soit un poste de sécurité microbiologique de type II B2 idéalement).

⁷³ Incluant notamment le temps entre la préparation et l'utilisation, l'utilisation d'un système fermé, la nature et la composition du produit.

⁷⁴ Agents cytostatiques, pénicillines, agents biologiques, produits radiopharmaceutiques et produits sanguins.

Tenues de travail

Les tenues de travail doivent être portées de manière à protéger le produit de la contamination ; elles doivent être adéquates par rapport au processus et à la classe de la zone de travail.

La description des tenues est résumée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Description des tenues requises pour chaque grade environnemental.

Grade	Description
D	Cheveux, bras, barbe ⁷⁵ et moustache ⁷⁵ couverts
	Tenue de protection générale
	Chaussures adéquates ou surchaussures
C	Cheveux, bras, barbe ⁷⁵ et moustache ⁷⁵ couverts
	Tenue ⁷⁶ à pantalon une ou deux pièces, serrée aux poignets et à col haut
	Chaussures ou surchaussures appropriées
A/B	Coiffe englobant la totalité de la chevelure et, le cas échéant, la barbe et la moustache rentrant dans le col de la tenue
	Masque facial
	Port de gants stérilisés non talqués
	Chaussures stérilisées ou désinfectées
	Bas de pantalon glissés dans les chaussures et manches glissées dans les gants
	Tenue ne perdant virtuellement aucune fibre ni particule de matière et devant retenir les particules perdues par le corps

Les vêtements portés à l'extérieur ne doivent pas être amenés dans les vestiaires contigus aux zones de grade B et C.

Pour la zone de grade A/B des accessoires de protection stérile doivent être fournis lors de chaque séance de travail.

Nettoyage

Le nettoyage doit être réalisé à une fréquence en adéquation avec l'activité menée selon une procédure documentée et approuvée par du personnel formé et évalué.

Un équipement spécifique doit être utilisé et stocké de manière à minimiser la contamination microbiologique.

Les agents de nettoyage et les désinfectants doivent être exempts de microorganismes viables ; ceux utilisés pour le grade A/B doivent être stériles et exempts de spores. L'utilisation périodique d'agents de nettoyage sporicides doit être envisagée. Une date limite d'utilisation après ouverture doit être définie pour les produits introduits dans les salles blanches.

L'efficacité du nettoyage doit être régulièrement démontrée (sur le plan microbiologique).

⁷⁵ Le cas échéant.

⁷⁶ Sans perte virtuelle de fibre et de particule de matière.

2.12.4 Documentation

Problématiques générales

Les directives des BPF générales doivent s'appliquer.

Instructions de préparation et registres de préparation

Les instructions et les registres doivent être générés sur base d'un modèle approuvé et suffisamment détaillé pour réduire le risque d'erreurs et assurer la traçabilité.

Les registres doivent être conservés selon le délai légal (au moins un an après la date d'expiration des produits) ; il en est de même pour les procédures et les instructions de préparation (ce y compris les prescriptions) (au moins 5 ans après l'utilisation).

2.12.5 Préparations

Préparation stérile

Toutes les étapes de manipulation doivent être cadrées par des procédures validées à intervalles réguliers, le cas échéant.

La préparation simultanée de différents produits au même poste de travail doit être évitée et il faut effectuer un vide de ligne ; si un local contient plus d'un poste de travail, des mesures doivent être prises avant que les divers produits ne soient traités simultanément. Dans le cas de la préparation de chimiothérapies (séquence de produits similaires préparée au cours de la même séance de travail pour plusieurs patients), une vigilance toute particulière est requise.

Préparation de produits soumis à stérilisation finale

Une attention particulière est portée au risque de contamination microbiologique et particulaire.

Stérilisation à la chaleur humide

Le processus doit faire l'objet d'un processus de validation et d'une traçabilité complets et suivre les bonnes pratiques en termes de stérilisation à la chaleur humide.

Préparation aseptique

Les éléments clés du processus de préparation aseptique (intégrité de la zone et de l'environnement, désinfection du matériel et son entrée en zone de préparation, techniques de préparation, moyens d'éviter la contamination croisée, élimination des déchets) font l'objet de recommandations.

La validation des processus des procédures aseptiques doit être effectuée en utilisant des tests de remplissage aseptique.

2.12.6 Contrôle qualité

Les matières premières doivent faire l'objet d'un contrôle.

Lorsqu'une préparation s'adresse à un seul patient, le test du produit fini n'est pas requis.

Les tests de contrôle sont déterminés par l'évaluation du risque.

L'analyse microbiologique n'est pas nécessaire pour chaque lot ; un programme régulier de suivi (tests microbiologiques, tests de remplissage aseptique) peut être acceptable.

Toute croissance microbienne doit faire l'objet d'une enquête.

Le laboratoire de tests doit disposer des compétences et des exigences requises.

2.12.7 Suivi

Un suivi doit être effectué pour démontrer que les processus, les opérateurs et l'infrastructure sont sous contrôle. Ce suivi est défini et basé sur une évaluation du risque et fait l'objet de rapports.

Ci-dessous des recommandations relatives aux fréquences de suivi ; des circonstances peuvent entraîner une augmentation de la fréquence du suivi (anomalies détectées, modifications, interventions, augmentation de la charge de travail) ou justifier une réduction de la fréquence du suivi (systèmes fermés, utilisation immédiate de la préparation, stérilisation finale, diminution de la charge de travail).

Classification « au repos »

Le grade des locaux est évalué :

- lors de la mise en service ;
- lors de modifications ultérieures ou lors des maintenances ;
- couramment, à une fréquence convenue.

La fréquence recommandée pour les tests de classification est définie dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Fréquences recommandées pour les tests de classification.

HFL / HB	Décompte de particules	Annuel
	Renouvellements horaires d'air	Annuel
	Vélocité de l'air aux postes de travail	Annuel
	Contrôles d'intégrité des filtres HEPA	Annuel
Isolateurs	Tests d'alarme fonctionnelle	Annuel
	Test de fuite	Annuel
	Contrôles d'intégrité des filtres HEPA	Annuel

Contrôle environnemental « en activité »

L'Assurance Qualité repose sur le contrôle régulier de l'environnement, du processus et du produit fini. Les normes et les directives sont disponibles dans le guide GMP PIC/S et le guide GMP de fabrication industrielle de l'Union européenne. Les fréquences recommandées pour les suivis physique et microbiologique sont présentées dans les Tableaux 9 et 10.

Tableau 9 : Fréquences recommandées pour le suivi physique.

HFL / HB	Différentiel de pression entre locaux	Début du travail, chaque jour
	Différentiels de pression entre filtres HEPA	Début du travail, chaque jour
	Comptage des particules en activité	Trimestrielle
Isolateurs	Différentiels de pression entre filtres HEPA	Début du travail, chaque jour
	Intégrité des gants de l'isolateur	Contrôle visuel à chaque séance
	Test de rétention de pression	Hebdomadaire

Tableau 10 : Fréquences recommandées pour le suivi microbiologique.

	Grade A (zone de travail)	Environnement général
Boîtes indicatrices	À chaque séance	Hebdomadaire
Empreinte de gants	Après chaque séance	Après chaque séance
Échantillons de surface	Hebdomadaire	Mensuelle
Échantillons d'air	Trimestrielle	Trimestrielle

Il faut s'assurer de l'obtention de résultats valables, d'un suivi des tendances et de définir les normes et les limites d'action.

Limites des tests de suivi

Il convient de fixer des niveaux d'avertissement ou d'alerte qui sont bien en-deçà des limites indicatives des tableaux de suivis physique et microbiologique (Tableaux 11, 12 et 13) et qui se fondent sur les exigences de l'Annexe 1 du guide GMP PIC/S, du guide GMP de fabrication industrielle de l'Union européenne et dans l'EN/ISO 14644 (pour la méthodologie des prélèvements selon l'EN/ISO 14644-1).

Tableau 11 : Limites du suivi physique des zones - contrôle particulière.

Grade	Nombre maximum autorisé de particules aériennes/m ³			
	Au repos		En activité	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Pas défini	Pas défini

Tableau 12 : Limites du suivi physique des zones et des dispositifs contrôlés.

Grade	Renouvellement horaire de l'air	Vélocité du flux d'air (m/s ± 20%)	Différentiel de pression avec la salle de grade inférieur adjacente (Pa)
A	Néant	0,45 FLH 0,30 FLV	N/A HFL > 15 Isolateur
B	> 20	Néant ⁷⁷	> 10
C	> 20	Néant ⁷⁷	> 10
D	> 10	Néant ⁷⁷	> 10

Tableau 13 : Limites recommandées pour le suivi microbiologique des zones propres en activité.

7	Limites de contamination microbienne recommandées ⁷⁸			
	Échantillon d'air (UFC/m ³)	Boîtes indicatrices (Ø 90 mm) (UFC/4 h) ⁷⁹	Plaques de contact (Ø 55 mm) (UFC/plaque)	Empreinte de gant, 5 doigts (UFC/gant)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

2.13 Annexe 2 : préparation de liquides, crèmes et onguents non stériles

2.13.1 Introduction

Une marge peut s'appliquer à certaines des exigences lorsque des contenants uniques sont préparés pour utilisation immédiate.

2.13.2 Principe

Des mesures particulières sont prises pour éviter toute contamination (microbienne ou autre) durant la préparation.

⁷⁷ Néant : ne s'applique pas.

⁷⁸ Il s'agit de valeurs moyennes.

⁷⁹ Les boîtes indicatrices individuelles peuvent être exposées pendant moins de 4 heures, auquel cas les limites doivent être réduites en conséquence.

2.13.3 Locaux et équipements

Les zones de production doivent être dédiées.

Des mesures visant à réduire le risque de contamination doivent être prises.

2.13.4 Production

La qualité chimique et microbiologique est au centre des préoccupations au cours de toutes les étapes de la production : eau utilisée, matériaux, homogénéité au cours de la répartition, délai avant conditionnement. Une attention particulière est également portée aux tests de contrôles et aux dates d'expiration.

2.14 Annexe 3 : préparation de produits radiopharmaceutiques

Ce contenu n'est pas analysé. Le document décrit les différents types de produits radiopharmaceutiques préparés dans les établissements de santé. Le contenu est complémentaire à l'annexe 1, le cas échéant, et conforme aux directives des autorités locales relatives à la manipulation de radionucléides.

3 Référentiels utilisés dans les pays frontaliers et la Suisse

3.1 Les Pays-Bas

Les GMP-Z, ou *Good Manufacturing Practices Ziekenhuisfarmacie*⁸⁰, constituent un référentiel professionnel néerlandais spécifiquement conçu pour encadrer la fabrication des médicaments au sein des pharmacies hospitalières. Développées sous l'égide de la *Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers*⁸¹ (NVZA), ces directives s'inspirent des principes fondamentaux des GMP européennes, tout en les adaptant aux particularités du contexte hospitalier au sein duquel les préparations pharmaceutiques sont fréquemment individualisées, produites en petites séries et destinées à une utilisation clinique immédiate, ce qui justifie des exigences distinctes de celles de l'industrie pharmaceutique classique.

La première édition des GMP-Z a été publiée en 1996, en collaboration avec l'*Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd*⁸² : une commission de la NVZA propose une révision des textes à l'association puis à l'Inspection. En cas d'accord, les textes sont directement publiés ; en cas de désaccord, la commission révisé son texte jusqu'à accord avec les Autorités. Ces directives font

⁸⁰ Bonnes pratiques de fabrication pour les pharmacies hospitalières.

⁸¹ Association néerlandaise des pharmaciens hospitaliers.

⁸² Inspection néerlandaise de la Santé et de la Jeunesse.

l'objet de révisions périodiques afin d'intégrer les évolutions réglementaires et les avancées des pratiques professionnelles, notamment en 2009, 2013, 2017 et 2022 ; la dernière datant de mars 2025. Bien qu'elles revêtent le statut de directive professionnelle, leur application est obligatoire pour l'ensemble des pharmaciens hospitaliers aux Pays-Bas. Les GMP-Z reprennent la structure des GMP européennes, telle que définie dans le *EudraLex Volume 4*.

À cette structure s'ajoutent donc des chapitres spécifiques, désignés par la lettre « Z », qui abordent des aspects propres à la pharmacie hospitalière :

- Z1 : Évaluation des demandes et conception de la qualité ;
- Z2 : Préparations individuelles ;
- Z3 : Manipulations aseptiques ;
- Z4 : Manipulations de substances et préparations dangereuses.

Dans chaque chapitre une table de correspondance permet d'identifier :

- les éléments des GMP européennes applicables sans modification ;
- les points nécessitant une interprétation ou une adaptation contextuelle ;
- les ajouts spécifiques à la pratique hospitalière.

Depuis 2016, une circulaire réglementaire encadre le partage de préparations entre hôpitaux, sous réserve qu'aucun équivalent commercial enregistré ne soit disponible et que la qualité des préparations soit rigoureusement démontrée.

Grâce à cette démarche concertée entre les professionnels et les inspecteurs et tout en respectant les règles fondamentales des GMP, les GMP-Z garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments préparés en milieu hospitalier en encadrant rigoureusement les processus de fabrication, y compris les opérations de reconditionnement tout en étant bien conscient du contexte hospitalier spécifique. En effet, contrairement à l'industrie pharmaceutique, les préparations réalisées au sein des pharmacies hospitalières se caractérisent par :

- une grande diversité de produits, souvent préparés en petites quantités au regard de l'industrie ;
- une réponse à des besoins cliniques hautement personnalisés, dans des délais d'urgence relative ;
- une approche économique basée sur le service rendu et non la marge bénéficiaire ;
- une gestion logistique inhérente aux besoins du milieu.

La conformité aux GMP-Z est vérifiée par l'Inspection de la Santé et de la Jeunesse[57], [58].

3.2 Le Luxembourg

Il n'y a pas de texte légal en vigueur au Luxembourg autre que le Règlement Grand-Ducal du 1^{er} mars 2002 relatif à la pharmacie hospitalière et au dépôt hospitalier de médicaments.

L'Art. 1^{er} décrit qu'il faut des locaux qui doivent permettre l'exécution des préparations galéniques, des préparations magistrales, des préparations stériles et la reconstitution des médicaments. Aux points 7 et 8 de ce premier article, il est spécifié :

- 7. Les préparations stériles doivent se faire sous hotte à flux laminaire d'air stérile ou dans une chambre stérile, dont l'air est amené en surpression à travers un filtre absolu.
- 8. Les préparations de cytostatiques doivent se faire dans un espace séparé réservé à cet usage et permettant de prendre les mesures particulières pour la protection du préparateur et des personnes qui sont amenées à manipuler ces médicaments. Elles ne peuvent se faire que pour chaque patient individuellement[59].

Les pharmaciens luxembourgeois s'inspirent des réglementations en vigueur dans les pays frontaliers lorsqu'ils rénovent ou construisent de nouvelles zones de production.

3.3 La France

Les Bonnes Pratiques de Préparation ou BPP sont un référentiel réglementaire opposable destiné aux pharmaciens d'officine et hospitaliers, visant à encadrer la réalisation des préparations pharmaceutiques. Elles garantissent la qualité, la sécurité, la traçabilité et la conformité réglementaire des préparations, notamment dans les pharmacies à usage intérieur (PUI). La version 2023 des BPP, publiée par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), remplace celle de 2007. Elle est le fruit d'un travail collégial mené par un Comité scientifique spécialisé temporaire composé de pharmaciens hospitaliers, officinaux, universitaires, inspecteurs des Agences régionales de Santé (ARS) et experts externes. Ce comité a intégré les retours d'enquêtes publiques et les évolutions réglementaires européennes.

Le texte des BPP 2023 est structuré en neuf chapitres principaux communément rencontrés dans les autres référentiels et de quatre lignes directrices portant sur : les préparations stériles, les substances à risque pour la santé ou l'environnement, les préparations expérimentales sur la personne humaine et les médicaments radiopharmaceutiques. L'un des apports majeurs des BPP 2023 est l'intégration systématique de l'analyse de risque dans toutes les étapes du processus de préparation. La conformité aux BPP est contrôlée par l'ANSM et les ARS.

3.4 L'Allemagne

Les normes allemandes s'alignent sur les recommandations européennes, celles de l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM – *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) et la Société allemande de pharmacie hospitalière (ADKA – *Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker*). Ces recommandations sont formulées en plusieurs lignes directrices (*leitlinien*) qui visent à garantir une préparation aseptique, sécurisée et conforme aux standards scientifiques actuels. Les lignes directrices sont élaborées selon un processus collaboratif, visant à garantir des standards élevés pour la pratique pharmaceutique hospitalière en Allemagne. L'ADKA réunit des groupes d'experts qui développent des recommandations fondées sur les bonnes pratiques mais conçues pour être utilisables dans la pratique quotidienne des pharmaciens hospitaliers. Ces lignes directrices sont publiées dans la revue officielle *Krankenhauspharmazie* et révisées périodiquement.

Les rôles de l'ADKA et du BfArM sont complémentaires : l'ADKA s'appuie sur les réglementations du BfArM et les normes européennes et le BfArM peut intégrer les pratiques recommandées par l'ADKA dans ses évaluations et ses audits, notamment lors de l'inspection des pharmacies hospitalières.

La version la plus récente de l'ADKA-*Leitlinie für die aseptische Zubereitung und Prüfung applikationsfertiger Parentalia in de Krankenhausapotheke* ou Directive ADKA pour la préparation aseptique et l'analyse des produits parentéraux en pharmacie hospitalière a été publiée en 2025[60]. Ses exigences réglementaires se basent sur les PIC/S010.4 et l'USP <797>[62]. La matrice d'évaluation des risques est basée sur la Résolution CM/Res(2016)1 sur les exigences d'assurance de la qualité et de la sécurité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers d'un patient est exploitée[63]. En fonction du niveau de risque atteint pour la réalisation des préparations, le référentiel PIC/S010.4 ou l'Eudralex-GMP est d'application.

3.5 La Suisse

En Suisse, la notion de préparations en petites quantités est définie dans les chapitres 20 et 21 de la Pharmacopée helvétique, sous l'autorité de Swissmedic et concerne la fabrication de médicaments en dehors du cadre industriel, notamment dans les pharmacies hospitalières ou officinales.

La préparation en petites quantités désigne la fabrication de médicaments :

- à l'unité (préparation magistrale) ;
- en petits lots ;

- non destinés à la commercialisation industrielle ;

souvent pour un usage immédiat ou limité dans le temps.

Une modification urgente de la Pharmacopée helvétique est entrée en vigueur au 1^{er} juin 2025 et clarifie la notion de préparation et de reconstitution[64].

3.6 Différences entre les référentiels

Une analyse sommaire des différents référentiels a été menée sous l'angle de la réalisation de préparations aseptiques de chimiothérapies.

Certaines différences sont marquantes et il serait bien trop réducteur d'affirmer qu'un système est plus simple à mettre en place et à maintenir qu'un autre. Néanmoins il faut remarquer que le cadre français permet de travailler en flux laminaire dans un environnement de classe C et le cadre néerlandais dans une classe D. Sans occulter les facteurs de conception et de surveillance, il s'agit, à mon sens, d'une piste sérieuse qui s'offre aux pharmaciens hospitaliers qui n'ont pas pu se conformer aux normes PIC/S010.4 pour l'échéance. En effet, les normes imposent un flux laminaire vertical dans un local de classe B mais, avec justificatifs, une classification de niveau inférieur peut être envisageable. En attendant la mise en conformité, le pharmacien pourrait appliquer les consignes d'habillage plus strictes que l'on retrouve dans le référentiel allemand, mettre en place une surveillance microbiologique accrue sur base du référentiel néerlandais, qualifier ses processus de préparation et ses préparateurs avec des tests de remplissage aseptique et ne faire que des préparations à usage extemporané. Une telle approche me semble défendable auprès de l'Inspection mais, à l'heure actuelle, la peur des sanctions et le monde méconnu de la production en zone stérile effraient la corporation qui, pour certains, préfèrent renoncer et entamer des regroupements ou envisager la sous-traitance.

3.6.1 Environnement de travail

				
Flux laminaire vertical dans classe B (sauf motif justifié)	PSM dans classe D au minimum (sur base d'une analyse de risque et de la surveillance microbiologique)	Flux laminaire vertical dans classe B (procédé ouvert) ou classe C (procédé fermé)	PSM dans classe B (classe C autorisée si procédures validées et garantie démontrable de la qualité du produit)	PSM II dans classe B (justification d'une classe possible selon analyse de risque)
Isolateur (surpression) dans classe D	Isolateur (dépression) dans classe D	Isolateur (surpression) dans classe D minimum	Isolateur (surpression) dans classe D	Isolateur (surpression) dans classe D
Isolateur (dépression) dans classe D si produit toxique		Isolateur (dépression) dans classe C		

3.6.2 Renouvellement de l'air

				
B : > 20 C : > 20 D : > 10	Non spécifié	Adapté à la pièce. À titre indicatif : (ISO 5) ¹³ : > 100 ISO 7 ¹⁴ : 20 à 40 ISO 8 ¹⁵ : 10 à 20	B : 40 C : 30 D : 10	Non spécifié

¹³ Classe A
¹⁴ Classe C
¹⁵ Classe D

3.6.3 Vêtements de classe D

					
Cheveux (barbe) couverts	Cheveux couverts Masque à barbe Masque chirurgical	Couvre-cheveux Masque à barbe Masque chirurgical	Cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts.	Cheveux longs attachés Tous les poils/ye compris les poils de barbe doivent être couverts Masque si risque de contamination ; changement après chaque séance de travail ou si humide	Couvre-chef tissu non tissé ; au moins un changement quotidien Les cheveux, bras et, le cas échéant la barbe et la moustache doivent être couverts.
Bras couverts Tenue de protection générale	Pantalon, blouse propre à manches longues ajustée aux poignets		Vêtement protecteur adapté	Poches extérieures non recommandées Matériau de coton ou composite mais peu pelucheux Changement au moins 1 à 2 * par semaine ou dès que souillé	Vêtement protecteur normal adapté
Chaussures adéquates ou surchaussures	Chaussettes propres Chaussures dédiées	Chaussures propres Chaussures dédiées	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés	Chaussures dédiées à la zone	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés.
	Gants stériles avec norme spécifique et marquage CE			Port de gants jetables lors de la réalisation d'activités présentant un risque de contamination avec changement recommandé entre différents produits et changement obligatoire après contamination CMR	

3.6.4 Surveillance microbiologique (fréquence)

					
Plaque de sédimentation	Travail	Quotidien	Quotidien	Quotidien	Chaque session
Empreinte de gants	Environnement	Hebdomadaire	À surveiller	Hebdomadaire	Hebdomadaire
	Travail	Fin de chaque session	Quotidien en fin de session	Quotidien	Fin de chaque session
	Environnement	Chaque session	À surveiller	Hebdomadaire	Quotidien
Plaque de contact	Travail	Hebdomadaire	Quotidien en fin de session	Hebdomadaire	Hebdomadaire
	Environnement	Mensuel	Non décrit	Mensuel	Mensuel
	Travail	Trimestriel	Mensuel	Trimestriel	Trimestriel
Aérobiocollecteur	Environnement	Non décrit	Semestriel (D)	Trimestriel	Trimestriel
			Trimestriel (C)		
			Mensuel (B)		

Questions de recherche

"Dans un contexte de contraintes réglementaires, financières et organisationnelles, comment intégrer les normes PIC/S010.4 dans les activités de préparation des médicaments au CHU de Liège, en garantissant la sécurité des patients, l'efficacité des processus et la pérennité du service, tout en développant des solutions innovantes adaptées aux spécificités hospitalières ?"

La réalisation de préparations dans les établissements liégeois prenant soin de la population est bien ancrée depuis plusieurs siècles. De nombreux ouvrages ont décrit ces activités et puis les ont cadrées, dans des œuvres qui ont traversé les ans et qui sont devenues aujourd'hui des œuvres de musée que l'on peut exposer fièrement. Le Moniteur belge naît en 1831, dans le décours de la naissance de la Belgique mais ce n'est qu'en 1845 que la fonction de publication des lois et arrêtés royaux y est exclusive et 40 ans plus tard qu'un AR cadre l'activité des médecins, pharmaciens et droguistes. Bien qu'abrogé au fil des ans, ce texte est resté d'application pour les pharmaciens hospitaliers jusqu'en 2020 où un nouveau texte est sorti dans une période plutôt chaotique. L'entrée en vigueur de l'obligation de répondre aux normes PIC/S010.4 pour réaliser les préparations hospitalières a été reportée au 1^{er} janvier 2026 et ne semble plus faire l'objet d'un nouveau délai, bien que de nombreux pharmaciens l'escomptaient. Cette norme est essentiellement aussi exigeante et détaillée que les GMP européennes de l'Eudralex. En comparaison avec la situation des pays voisins, ce texte a été imposé dans son intégralité et n'a pas fait l'objet de discussions avec des pharmaciens hospitaliers de terrain. De plus il n'est pas prévu que l'Inspection de la pharmacie accompagne les pharmaciens dans ce changement, les inspecteurs conservant exclusivement leur rôle d'autorité de contrôle sans proposer de conseils. Dans ce contexte difficile il faut ajouter le manque d'expertise des pharmaciens hospitaliers dans le domaine de la production GMP et l'impossibilité, en théorie, de s'encadrer de pharmaciens d'industrie dans les activités hospitalières. Enfin, l'absence totale de financement de l'activité du préparatoire en Belgique, que ce soit dans le cadre de prestations à l'acte ou dans le financement d'investissements voire de la qualité, rend la situation extrêmement compliquée pour continuer à assurer ce service essentiel à la qualité des soins apportés au patient et à la sécurité du personnel hospitalier.

Dès lors, comment, dans un hôpital universitaire public, intégrer les normes PIC/S dans l'activité de production ?

Il nous faut d'abord maîtriser les **données de production**. Que produit-on, pour qui et pourquoi ? Quelles sont les demandes et quelles sont les préparations qu'il faut obligatoirement réaliser en milieu hospitalier, faute d'alternatives commerciales ou pour assurer la sécurité du patient ou du soignant ?

Avec ces données il a fallu **construire** une zone de production dont la conception architecturale et organisationnelle est compatible avec les normes PIC/S et les exigences du terrain hospitalier. Dans le décours, il faut équiper cette zone, la mettre en service, la faire fonctionner et la maintenir aux exigences imposées par la norme.

Le respect des normes PIC/S n'est pas qu'une démarche de mise en conformité. Il est essentiel pour le monde hospitalier d'en comprendre l'essence et d'adopter, pour chaque nouvelle activité mise en place, une attitude scientifique démontrant la maîtrise du processus, de ses risques et de son efficience ; il nous faut donc **développer** des projets dans cet esprit.

Pour que le patient reçoive son traitement de chimiothérapie dans les meilleurs délais, il faut non seulement maîtriser le flux de la production de manière efficiente mais il faut que le traitement soit acheminé également dans les temps dans l'unité de soins. *Dans quelle mesure le transport d'anticorps monoclonaux par système pneumatique peut-il être utilisé sans affecter leur stabilité ?*

Parce que le CHU de Liège est constitué de plusieurs sites distants et que les traitements ne sont préparés que sur l'un d'entre eux, *comment rationaliser la logistique d'acheminement de l'ocrelizumab vers le site de revalidation neurologique de Fraiture ?*

Le nouvel AR de 2020 impose l'utilisation de doses unitaires pour la dispensation des médicaments en milieu hospitalier. Étant donné que tous les fabricants ne mettent pas à disposition des pharmaciens des conditionnements adéquats et que le reconditionnement de spécialités pharmaceutiques est une préparation au sens de ce même texte, *comment définir une date de péremption sur les doses unitaires de médicaments reconstitués au sein de la pharmacie hospitalière ?*

Enfin, dans les PIC/S010.4, l'accent est mis sur la formation initiale et continue du personnel, qu'elle soit théorique ou pratique. *Comment développer un test combiné portant sur le remplissage aseptique et sur la contamination chimique en une seule opération pour qualifier les agents effectuant des opérations de préparation aseptique ?*

Une fois la dynamique de ces recherches initiée, il faut **se préparer au futur** et se lancer de nouveaux défis.

L'activité de gestion des médicaments expérimentaux dans un CHU est importante et les référentiels cadrant son déroulement sont les GCP de l'ICH. Compte tenu de la criticité de ces opérations et du strict cadre qui les entoure, et en l'absence d'un référentiel spécifique aux opérations pharmaceutique, nous avons construit un *système d'assurance-qualité pour la gestion des médicaments expérimentaux*, sur base de la philosophie des PIC/S010.4.

Compte tenu du contexte difficile de mise en conformité des officines hospitalières aux normes PIC/S et de la possibilité légale de mettre en place des accords de *sous-traitance*, nous avons étudié les modalités de mise en place de ce service en tant que prestataire pour des hôpitaux tiers.

Préparer

Données chiffrées



VII. DONNÉES CHIFFRÉES

1 Ce qui est préparé

Les préparations réalisées dans les pharmacies hospitalières répondent à plusieurs besoins spécifiques :

- absence de spécialités disponibles, que ce soit dans les domaines thérapeutiques ou diagnostiques :
 - non disponibilité sur le marché belge (solution de cardioplégie, collyre à la ciclosporine,...) ;
 - formulations liquides lorsque la déglutition est difficile ou impossible (réanimation) ;
 - optimisation d'examens diagnostiques (solution d'entérographie).
- adaptation posologique des traitements, surtout en pédiatrie.
- sécurisation de la réalisation de la préparation :
 - en raison du risque toxique : chimiothérapie, métronidazole,...
 - en raison du risque microbiologique : voie intrathécale, alimentations parentérales,...
 - en raison du risque d'erreurs de calculs ou de volumes prélevés : foscarnet, préparations intraoculaires,...
- recherche et innovation :
 - réalisation des préparations de médicaments expérimentaux selon le protocole établi par le sponsor ;
 - développement de formulations (spray nasal vitamine B12, gel de foscarnet, onguent vaginal de ciclosporine, solution d'entérographie...). L'évolution du contexte réglementaire rend ces initiatives parfois plus complexes à l'heure actuelle.
- réponse aux urgences sanitaires :
 - campagnes de vaccination (H1N1, COVID-19).
- soutien aux autres professions :
 - répartition en milieu aseptique du milieu AMIES⁸³ en doses unitaires pour la culture des prélèvements lors de la crise COVID-19 ;
 - réparation, conditionnement de solutions et gels hydroalcooliques en 2020 lors de la pénurie générée par la crise COVID-19.

⁸³ Milieu de transport conçu pour préserver la viabilité des microorganismes (bactéries, virus) lors du transfert d'un échantillon vers le laboratoire, sans favoriser leur croissance.

Les préparations réalisées au CHU de Liège sont, sur le plan technologique, de différentes natures :

- non stériles, stériles (par répartition aseptique, filtration stérilisante ou stérilisation à la chaleur – humide et parfois sèche –) ;
- à partir de spécialités pharmaceutiques ou de matières premières.

Au CHU de Liège une distinction est faite entre 3 types de préparations :

- les préparations toxiques ;
- les préparations non toxiques ;
- le reconditionnement en doses unitaires.

Un autre type d'activité est mené, hybride entre la préparation et la dispensation, il s'agit de la gestion des traitements par thérapie cellulaire CAR-T.

2 Préparations toxiques

Les préparations toxiques réalisées concernent :

- les molécules de chimiothérapie, cytotoxiques avérées ou non (anticorps monoclonaux) ;
- les préparations adjuvantes aux molécules de chimiothérapie (folinate, facteurs de croissance, zolédronate) ;
- les molécules cytotoxiques avérées le plus souvent utilisées chez les patients immunodéprimés (tacrolimus, ganciclovir) ;
- les molécules expérimentales pour lesquelles un doute sur leur innocuité subsiste.

La toute grande majorité des préparations sont des préparations par répartition aseptique ; une infime proportion des demandes concerne des réalisations de préparation magistrale pour des patients dans l'incapacité de déglutir ou des cas pédiatriques.

À l'ouverture de la pharmacie du CHU de Liège en 1987, la centralisation des préparations a été organisée, sauf pour le service où se déroulent les greffes de cellules souches, qui disposait d'un PSM2b dans le service et assurait la réalisation de ses propres préparations et ce, jusqu'au début des années 2000.

Les prescriptions sur un document spécifique ont été encodées dans un logiciel « maison » fonctionnant sous système d'exploitation MS-DOS jusqu'au 2 mai 2011, date à laquelle le logiciel spécifique « Asclepios » de la société Alma™ a été déployé. Jusqu'au 4^{ème} trimestre 2015, seule la pharmacie a utilisé le programme ; les prescripteurs et les infirmiers ont été formés au cours des

mois suivants. Ce n'est que depuis fin 2016 que le circuit complet de la prescription des oncologues et hématologues est informatisé.

2.1 Chiffres de production

Jusqu'à l'informatisation, un comptage par bâtonnets a été effectué afin de suivre l'évolution du nombre de préparations stériles réalisées. Depuis 2011, les données de production sont extraites du logiciel de gestion des chimiothérapies. En collaboration avec le SIMÉ⁸⁴, plusieurs outils de pilotage ont été développés sur QlikView® afin de suivre de près l'activité de ce secteur.

La Figure 25 illustre l'évolution du nombre de préparations de chimiothérapies réalisées par la pharmacie du CHU de Liège.

De 2005 à 2018, une croissance régulière du nombre de préparations réalisées est mesurée. De 2019 à 2022, une légère diminution des unités produites est constatée alors qu'en 2023 un net rebond est observé. En l'espace de 20 ans le nombre de traitements préparés a été multiplié par 2,5.

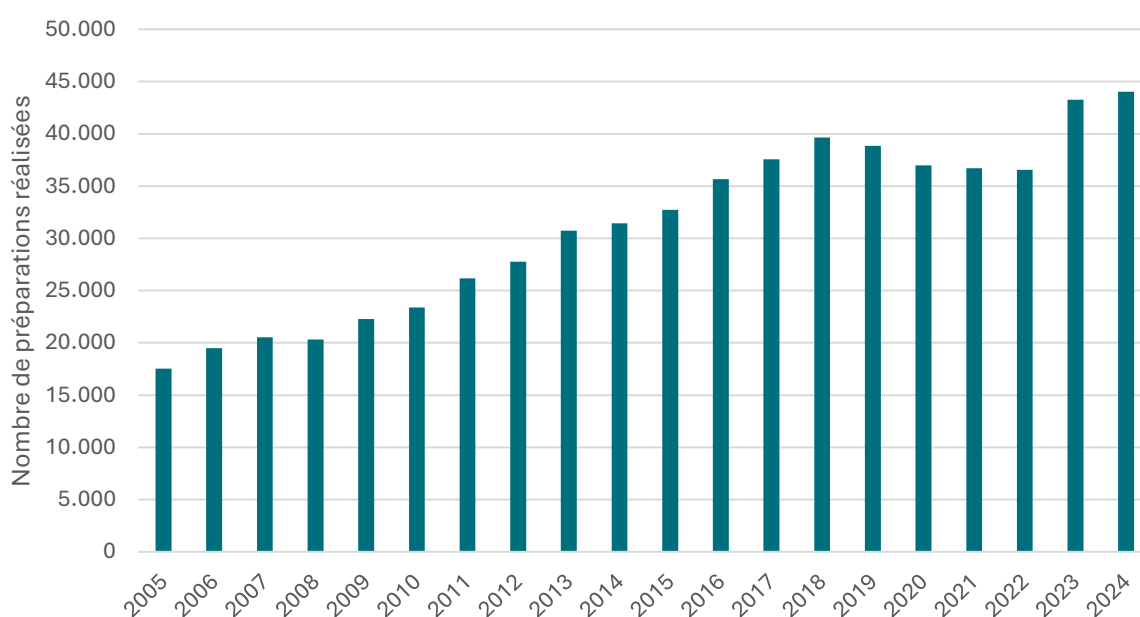


Figure 25: Nombre annuel de préparations toxiques stériles réalisées par la Pharmacie du CHU de Liège.

La charge de travail peut être appréciée par le nombre moyen de préparations réalisées par jour ouvrable (Figure 26). Fin 2024, le nombre moyen quotidien de préparations réalisées est de l'ordre de 170.

⁸⁴ SIMÉ – service des informations médico-économiques – Prof. Philippe Kolh – Mme Jessica Jacques.

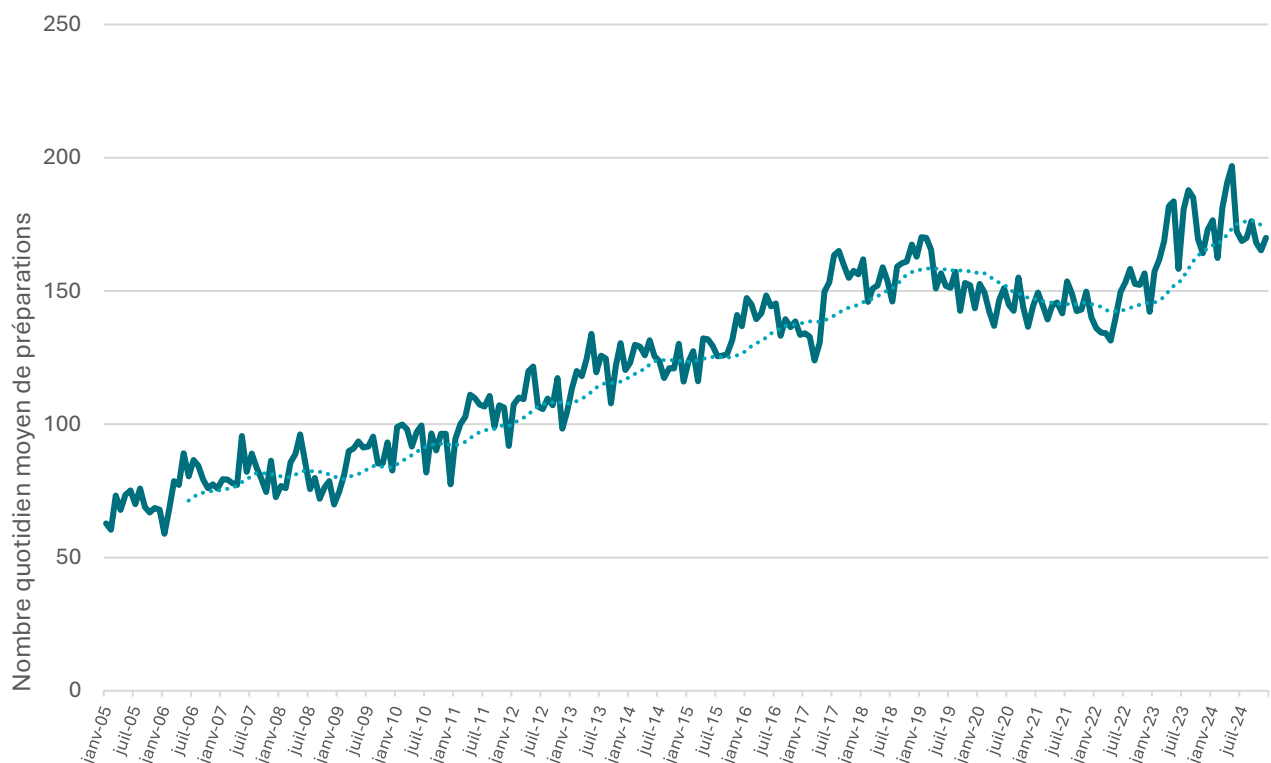


Figure 26 : Nombre quotidien moyen de préparations toxiques stériles réalisées par la Pharmacie du CHU de Liège et sa moyenne mobile sur 18 mois.

2.2 Analyse qualitative

Une analyse détaillée qualitative permet de suivre l'évolution de l'activité de ce secteur.

Le nombre de molécules manipulées ou délivrées ne cesse de croître au fil des ans. En 2024, 174 molécules différentes ont été manipulées ; en 2005 l'arsenal thérapeutique était constitué de 40 références (Figure 27).

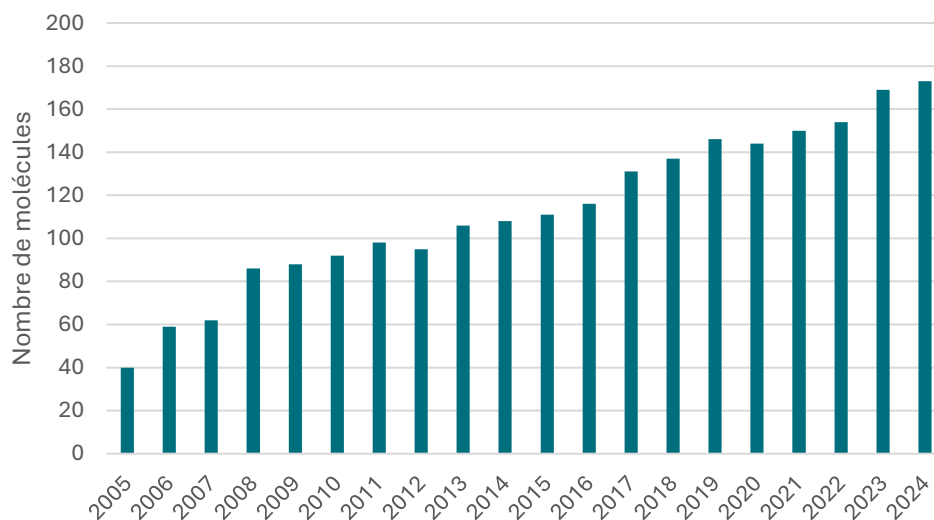


Figure 27 : Nombre de molécules cytotoxiques gérées par le service ProdEC de 2005 à 2024.

Les montants facturés aux organismes assureurs dans les pathologies onco-hématologiques ont subi une évolution quasi exponentielle (Figure 28). En 2024 le montant atteint un peu moins de 81 millions.

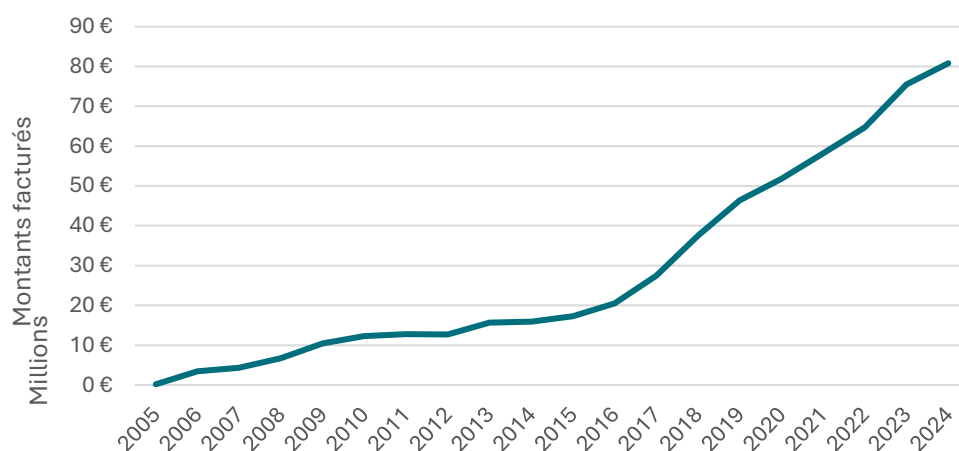


Figure 28 : Montants relatifs aux pathologies onco-hématologiques facturés aux organismes assureurs de 2005 à 2024.

L'analyse des médicaments gérés selon leur classe thérapeutique ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) démontre que la catégorie L, « antinéoplasiques et immunomodulateurs », a subi un important essor au fil des 20 dernières années. La Figure 29 détaille le nombre de molécules gérées au sein du service pour les classes thérapeutiques :

- L01 : « agents antinéoplasiques »
- L02 : « thérapies endocrines »
- L03 : « immunostimulants »
- L04 : « agents immunosuppresseurs »

La majorité des molécules appartient à la classe L01.

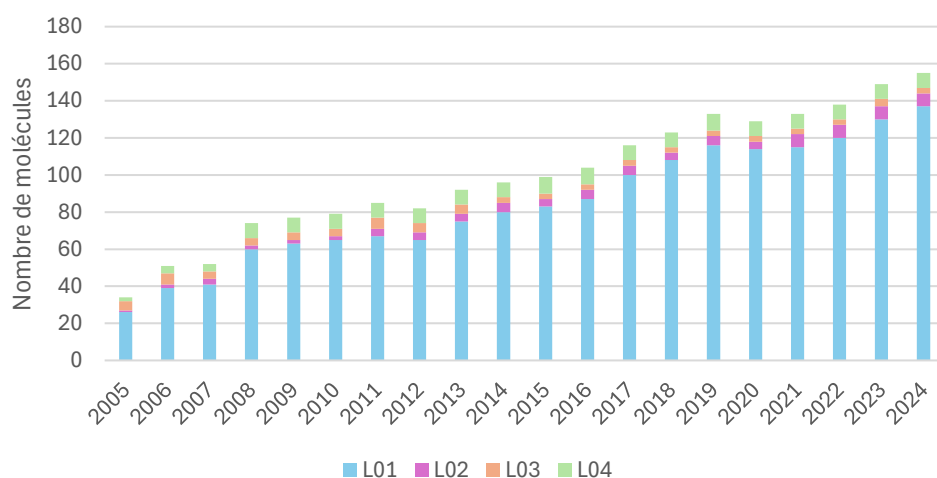


Figure 29 : Nombre de molécules cytotoxiques de classe ATC L gérées par le service Prod de 2005 à 2024.

Les montants facturés aux organismes assureurs pour cette catégorie ATC démontrent qu'à elle seule la classe ATC L01 est responsable de l'augmentation drastique des coûts relatifs à la prise en charge des patients traités pour une pathologie cancéreuse (Figure 30).

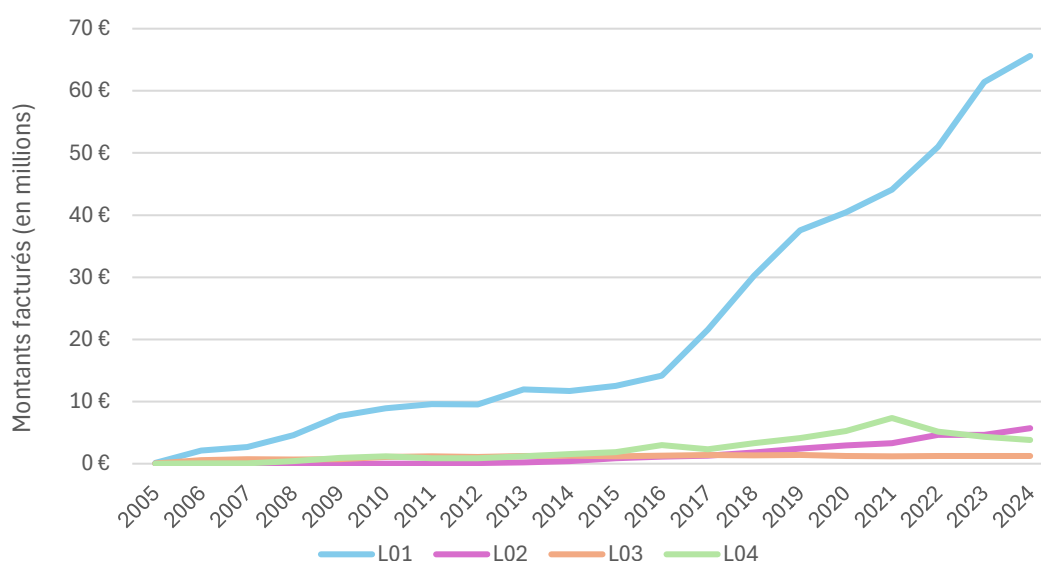


Figure 30 : Montants relatifs à l'usage de médicaments de catégorie L facturés aux organismes assureurs de 2005 à 2024.

Une analyse comparative des coûts générés par le CHU de Liège a été menée au regard des chiffres belges. L'INAMI publie à intervalles réguliers les dépenses pour les médicaments remboursables. Il s'agit du rapport « MORSE », acronyme de « *Monitoring Of Reimbursement Significant Expenses* »[65]. Ce rapport utilise les banques de données de l'INAMI relatives aux médicaments délivrés dans les pharmacies publiques et dans les hôpitaux. Il commente les évolutions observées dans les principales classes de médicaments, évalue l'impact financier de mesures gouvernementales et tente de faire des prévisions pour les dépenses à venir[66]. Sur base d'un fichier brut de données concernant la classe ATCL01 fourni par la cellule Pharmanet/Farmanet, l'évolution des coûts relatifs à ces médicaments a été suivie. Pour chaque classe ATC L de niveau 2 les dépenses du CHU (CHU) ont été comparées aux données nationales (B) pour les années 2018 à 2023 (Figure 31). Il est intéressant d'observer une symétrie quasi parfaite des courbes de dépenses.

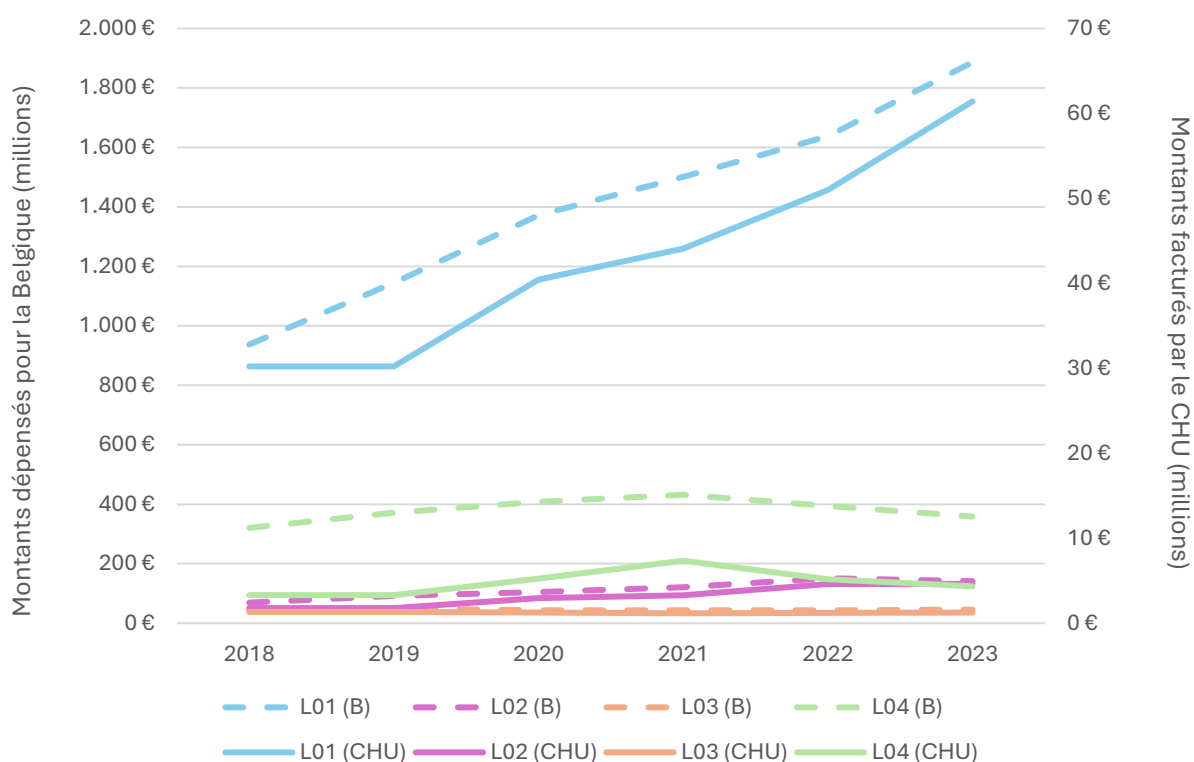


Figure 31 : Évolution comparative des dépenses de médicaments de classe ATC L en Belgique (B) et au CHU de Liège (CHU).

Les résultats peuvent être affinés au niveau ATC inférieur. La classe ATC L01 comptabilise actuellement 7 catégories de niveau 3 :

- L01A : « agents alkylants »
- L01B : « antimétabolites »
- L01C : « alcaloïdes végétaux et autres produits naturels »
- L01D : « antibiotiques cytotoxiques et substances apparentées »
- L01E : « inhibiteurs de protéine kinase »
- L01F : « anticorps monoclonaux et conjugués anticorps – médicaments »
- L01X : « autres agents »

Sans surprise, ce sont les catégories L01E, L01F et L01X qui, au cours de ces dernières années, ont vu le nombre de références disponibles croître régulièrement et considérablement (Figure 32). Les 1^{ers} anticorps monoclonaux tout comme les 1^{ers} inhibiteurs de protéine kinase ont été disponibles bien avant 2008 mais l'extraction des données de facturation au moyen de notre système n'en trouve pas trace. Il est plausible que les classes ATC L01E et L01F n'existaient pas à l'époque et les nouvelles molécules étaient dans la classe ATC L01X. Malheureusement il n'existe aucune trace de ce shift.

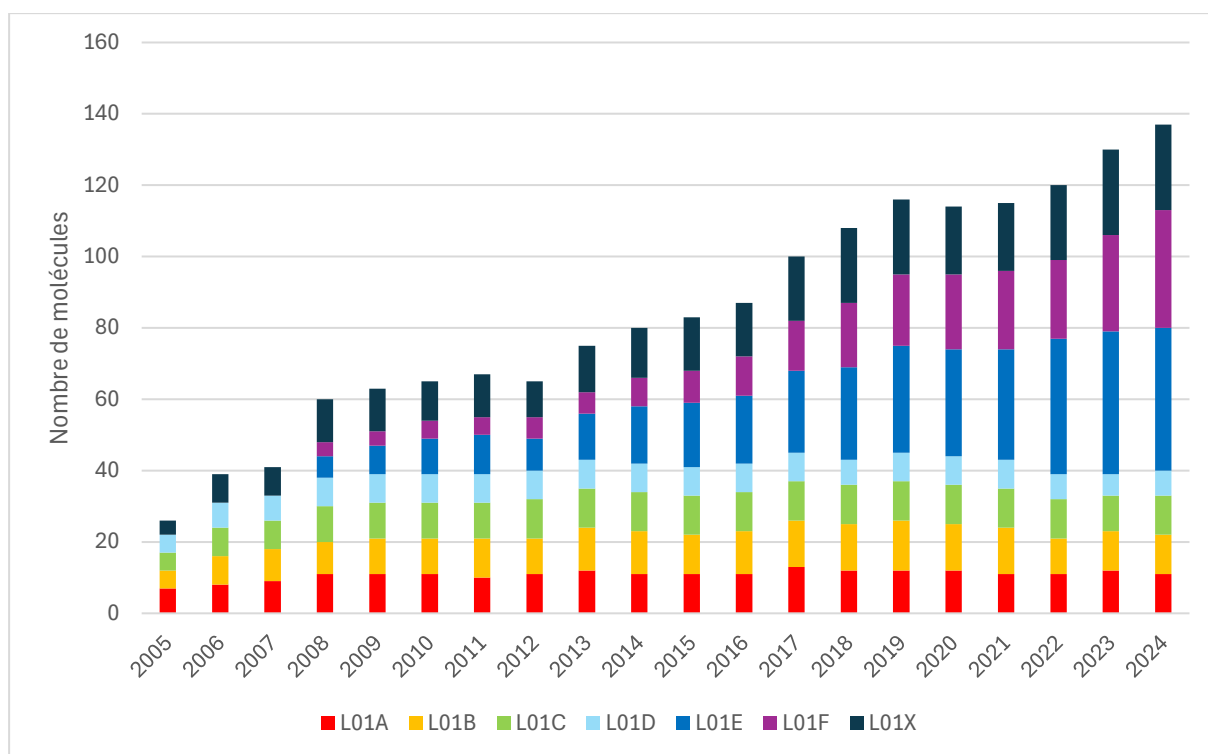


Figure 32 : Détail du nombre de molécules gérées dans la classe ATC L01 au CHU de Liège entre 2005 et 2024.

Les coûts générés par les médicaments des classes L01E et L01F décollent de façon exponentielle vers 2016 (Figure 33).

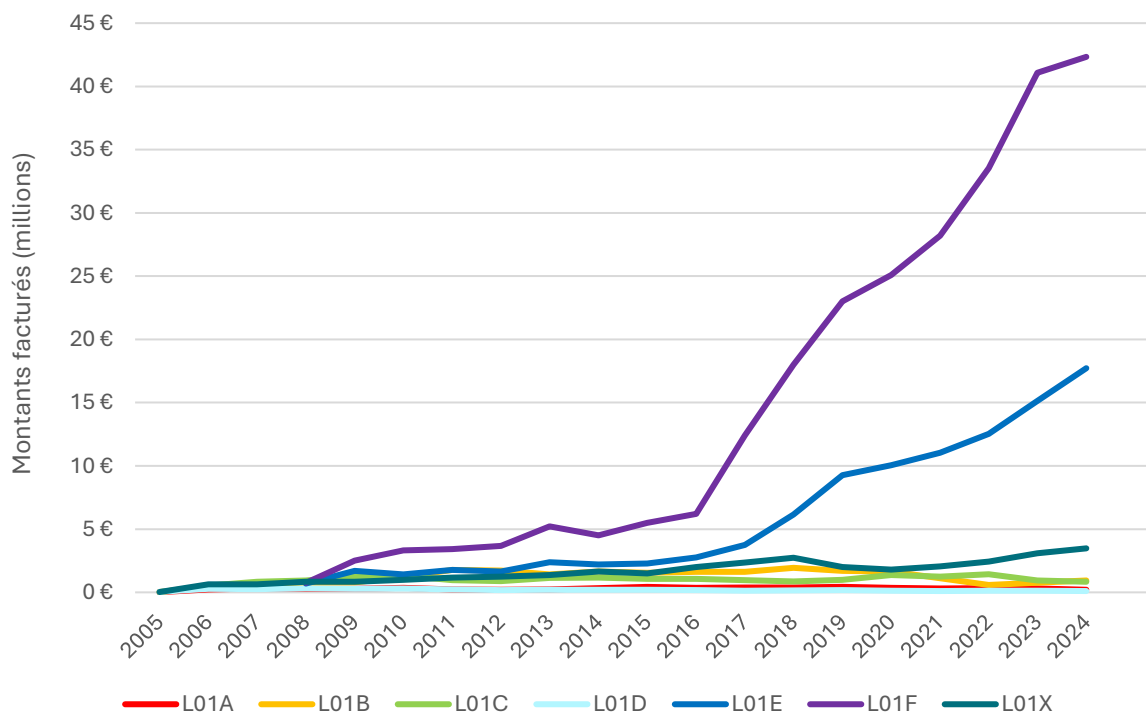


Figure 33 : Coûts facturés aux organismes assureurs par le CHU de Liège pour les différentes catégories des médicaments de classe L01.

Ces observations se marquent également au niveau national. La Figure 34 détaille l'évolution des dépenses nationales et du CHU pour les classes ATC L01. La symétrie de l'évolution est remarquable et identifie les classes L01E et L01F comme contributrices majeures de la croissance des coûts consacrés à la prise en charge des patients cancéreux.

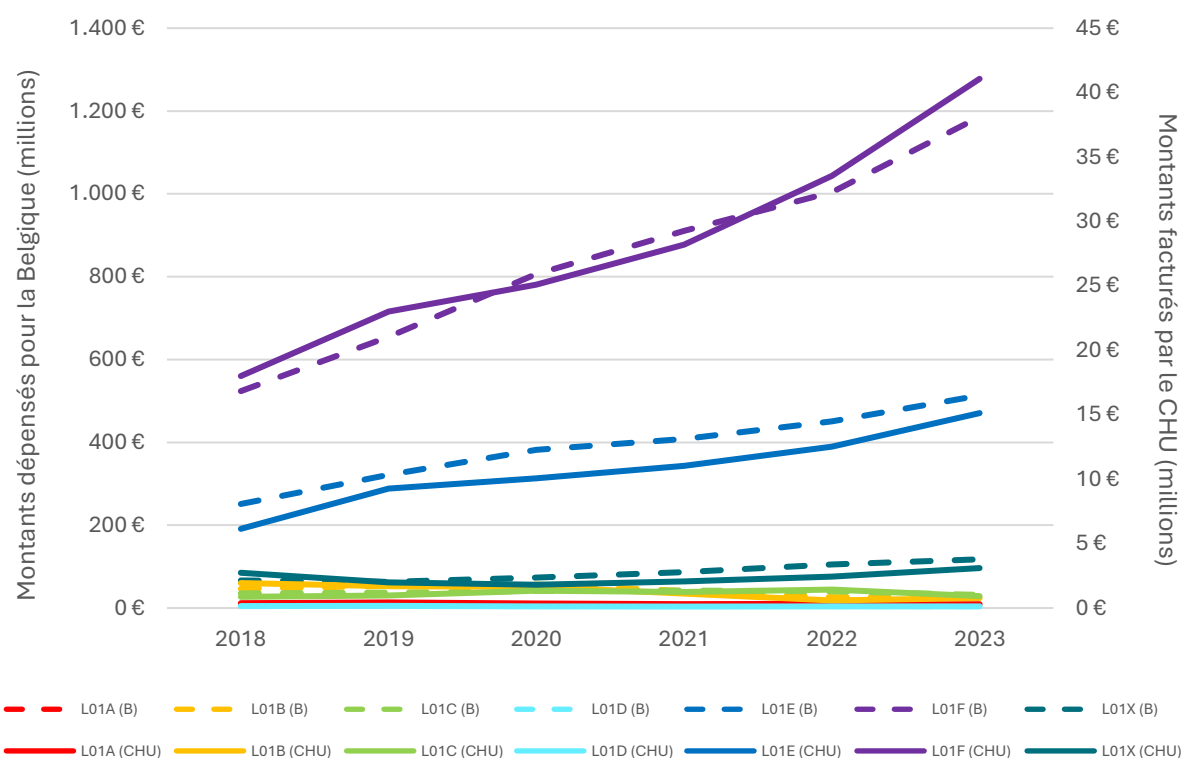


Figure 34 : Évolution comparative des dépenses de médicaments de classe ATC L01 en Belgique (B) et au CHU de Liège (CHU).

2.3 Délais de production

Les prérogatives en termes de réactivité en vue de fournir un traitement au bon moment ne sont pas les mêmes en fonction du type de service où se trouve le patient. Dans tous les cas de figure la prise en charge de la préparation doit être ajustée avec le timing prévu.

À l'hôpital de jour (HDJ), chaque patient est convoqué pour une heure bien précise et pour une durée prévisionnelle définie en fonction de la durée du traitement, de la période de surveillance éventuellement nécessaire après l'administration du traitement ou encore la réalisation d'examens. Tout retard de livraison du traitement déstabilise donc l'organisation du service puisqu'il y a plusieurs occupations d'un lit ou d'un fauteuil par jour. Pour les patients hospitalisés à domicile (HAD) c'est l'infirmière du patient qui vient récupérer la préparation et il convient de respecter l'heure du RDV fixé pour ne pas affecter sa tournée. Les patients ambulatoires qui

viennent rechercher des traitements en vue d’une administration à leur domicile viennent en général soit spécialement à l’hôpital à cet effet ou à la suite d’une consultation ou d’un examen ; le temps d’attente doit être aussi réduit que possible. Pour les patients hospitalisés, en général, le délai d’attente pour recevoir leur traitement est moins critique hormis dans quelques cas de figure : traitements de radiochimiothérapie, conditionnements myéloablatifs en vue d’une greffe hématopoïétique, schémas de chimiothérapie complexes et sur plusieurs jours de traitement.

Au CHU de Liège, la répartition entre les services demandeurs est remarquablement stable au cours du temps. Un peu moins de $\frac{2}{3}$ des préparations sont destinées à l’HDJ, $\frac{1}{4}$ pour l’hospitalisation et le reste pour l’HAD et les patients ambulatoires (Figure 35).

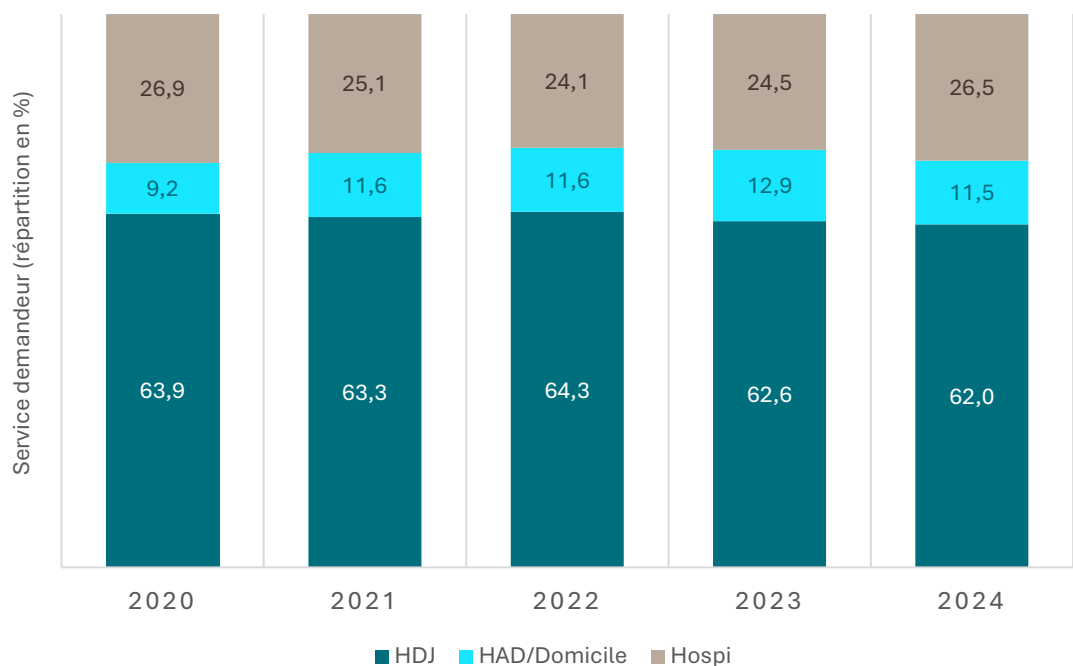


Figure 35 : Répartition, en pourcentage du nombre de préparations réalisées, des destinations du traitement réalisé.

L’activité de préparation de chimiothérapies n’est pas linéaire. La demande fluctue en fonction des jours de la semaine et évolue au fil des mois comme l’illustre la Figure 36. Le vendredi reste cependant la journée de la semaine où l’activité est la plus réduite et le mardi est le jour où l’activité est la plus soutenue.

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
2020	123	136	150	140	130
2021	123	143	145	133	129
2022	134	153	154	123	110
2023	166	177	169	146	139
2024	169	175	175	150	154

Figure 36 : Répartition du nombre moyen de préparations réalisées selon le jour de la semaine.

Un autre point influençant la réactivité de réponse de l'unité de préparation est la forte demande de préparations à réaliser le matin. Malgré de multiples campagnes de sensibilisation, l'activité est disproportionnée avec une nette prédominance le matin ; 80% des préparations étant réalisées avant 13h en 2024 (Figure 37).

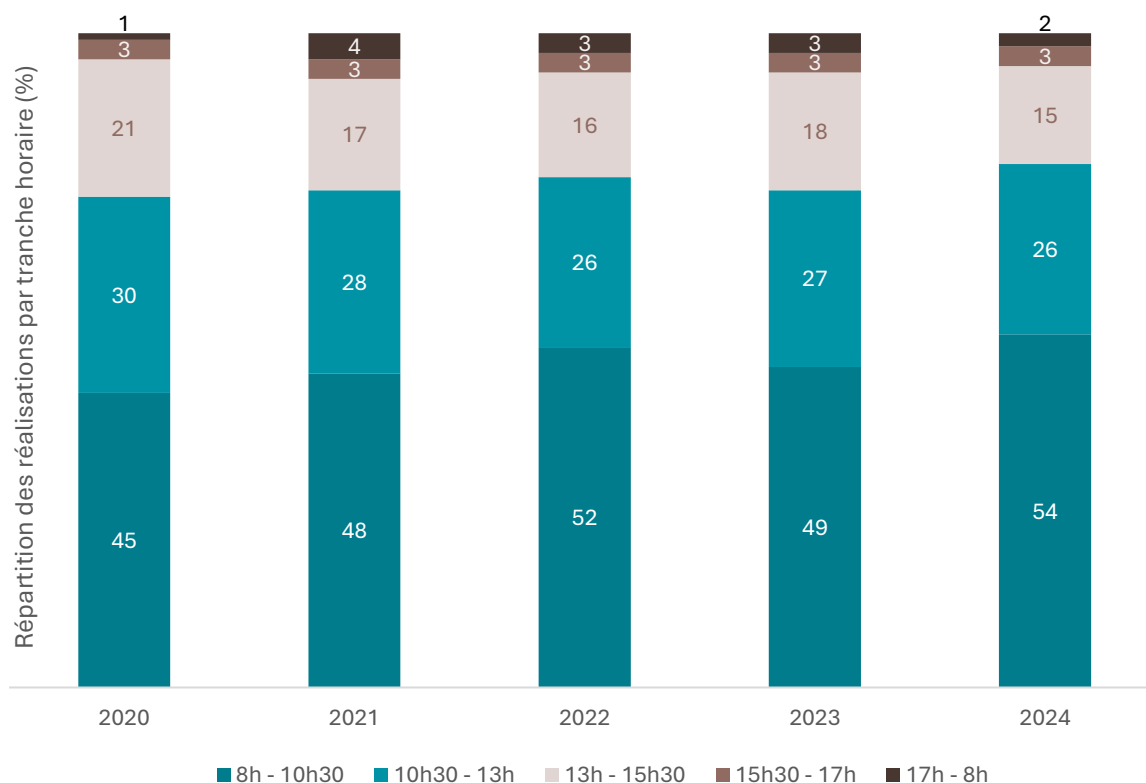


Figure 37 : Répartition, en pourcentage, de l'heure de réalisation des préparations au cours de la journée.

Pour réduire autant que possible le temps d'attente des patients, l'unité de production réalise de façon anticipée les préparations dont les données de stabilité physico-chimiques dépassent les 24 heures et pour lesquelles le prescripteur a confirmé le traitement du patient. La proportion de préparations réalisées à l'avance augmente au fil des ans (Figure 38).

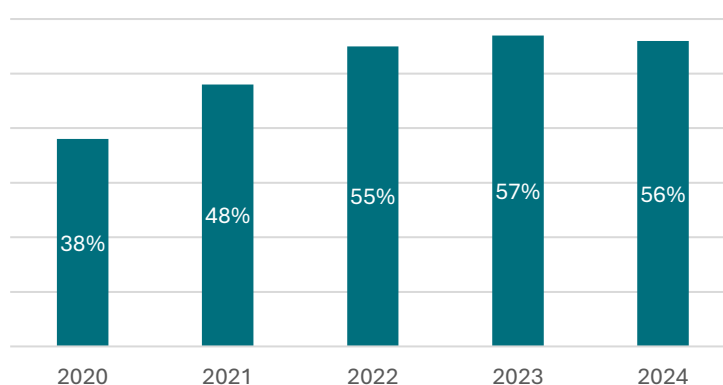


Figure 38 : Pourcentage des préparations réalisées de façon anticipative.

Plusieurs facteurs affectent la possibilité de préparer à l'avance.

Ont un impact favorable à l'anticipation :

- les données de stabilité physico-chimique du produit dans son conditionnement final selon le RCP d'une durée supérieure à 24 heures ;
- les préparations d'un coût relativement faible. Au CHU de Liège, en 2024, 25% des préparations coûtaient moins de 52,2€⁸⁵⁻⁸⁶ ;
- les préparations de médicaments à dose fixe, au contraire des préparations dont le dosage est personnalisé et rend la réattribution en cas d'annulation de traitement plus aléatoire ;
- à toutes considérations égales énoncées préalablement, les molécules destinées aux cas oncologiques sont plus généralement faciles à reprogrammer que celles utilisées en hématologie. En effet, les événements inter-cures affectant les patients oncologiques décalent le traitement d'une semaine maximum en général en raison d'une récupération insuffisante de la fonction médullaire, hépatique ou rénale. Dans le cas des reports en hématologie, il s'agit plus fréquemment d'épisodes infectieux sévères ou d'une évolution brutale de la maladie.

Pour réaliser une préparation dans les temps impartis voire à l'avance, le médecin doit avoir validé la prescription. La confirmation par le médecin que l'état et les paramètres du patient sont en adéquation avec l'administration de la dose doit se faire avant 15h30 la veille du jour ouvrable du RDV pour que la pharmacie puisse fournir le traitement le lendemain matin. Malheureusement en 2024 il n'y a que 66% des validations qui se font dans les temps. Comme le montre la Figure 39, la proportion de validation tardive évolue favorablement au fil des ans mais semble stagner, malgré les moyens mis en œuvre⁸⁷ et les nombreuses sensibilisations. À noter qu'en 2020 et 2021, en raison de la crise sanitaire du COVID-19, chaque patient devait subir un test de dépistage avant de venir à l'hôpital, ce qui rendait une validation anticipée longtemps à l'avance impossible.

⁸⁵ Montant, en médicament facturable, d'une dose standard d'un patient de 1,7m² ou de 70kg.

⁸⁶ P₂₅ = 52,2€, P₅₀ = 734,6€, P₇₅ = 2381,1€.

⁸⁷ Le prescripteur qui n'a pas validé le traitement d'un patient reçoit un rappel sur sa boîte mail personnelle J-2 à 8h et J-1 à 13h.

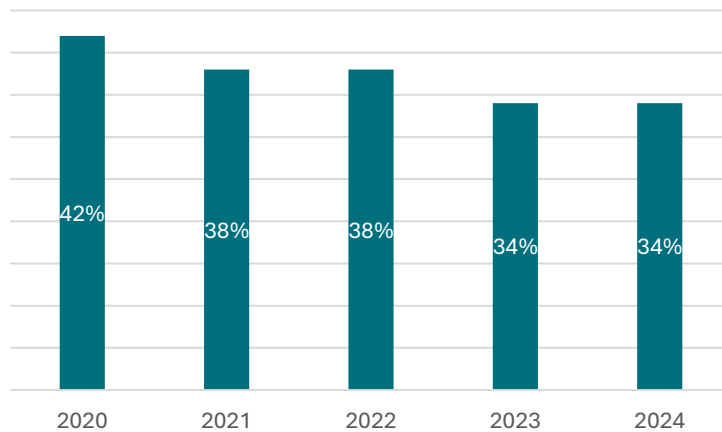


Figure 39 : Proportion de validation médicale tardive (le jour même du RDV ou la veille avant 15h30).

Lorsqu'une préparation est réalisée de façon extemporanée il faut, en 2024, un temps médian de 1h26 pour préparer le traitement. Cette valeur augmente au fil des ans comme l'illustre la Figure 40.

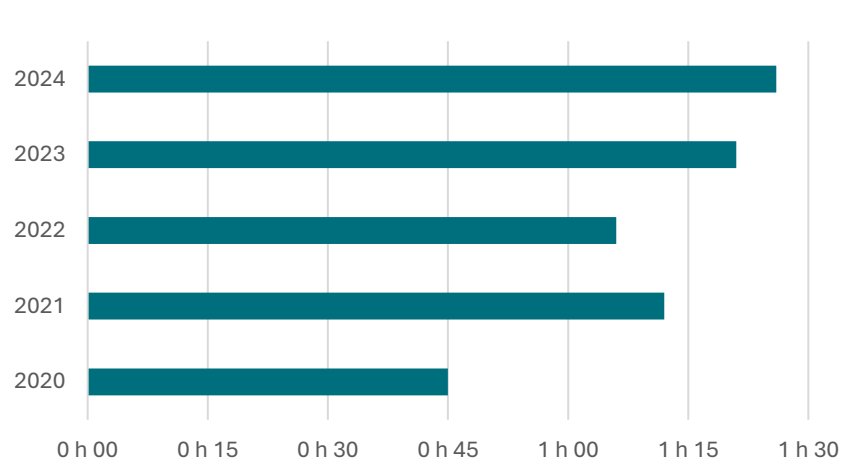


Figure 40 : Temps médian nécessaire à la réalisation d'une préparation extemporanée.

La valeur observée en 2020 est nettement inférieure à celle des années suivantes. En effet, le déménagement vers les zones à atmosphère contrôlée et la production en isolateur a été finalisé le 27 septembre.

Pour autant il est intéressant de constater que ce délai ne se reporte pas dans son intégralité sur le temps d'attente des patients (Figure 41).

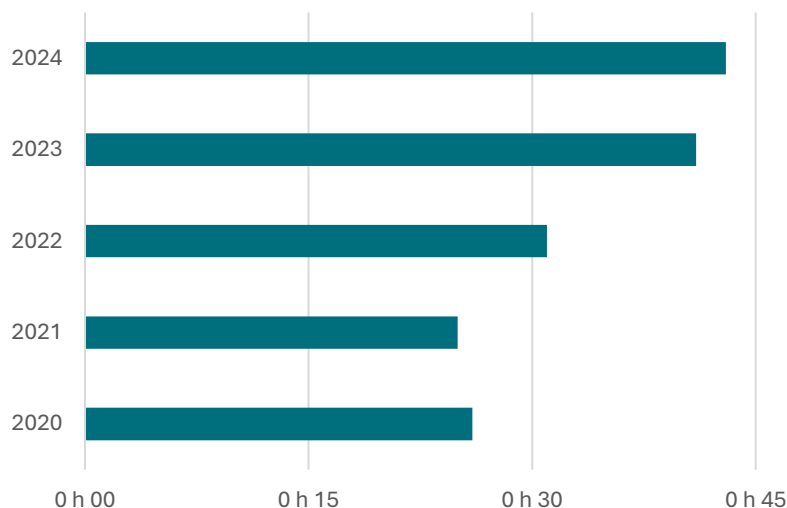


Figure 41 : Temps médian d'attente des patients entre l'heure prévue de leur RDV et le début de l'administration du traitement.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cela :

- une bonne fraction des traitements est disponible dès 8h ;
- les préparations destinées à l'HDJ sont réalisées en priorité par la pharmacie, avec mise en file de production en fonction de l'heure prévue du RDV.

Pour qu'un patient reçoive son traitement dans les temps impartis il faut mettre en place une organisation rigoureuse en concertation avec toutes les parties : prescripteurs, infirmiers, partenaires logistiques. Le suivi des indicateurs de performance au moyen des outils de pilotage permet d'identifier des leviers d'action car la pharmacie, souvent pointée du doigt pour ses délais de production, ne peut pas supporter à elle seule la pression de cette organisation complexe.

3 Les préparations non toxiques

3.1 Répartition par voie d'administration

La particularité du milieu hospitalier est de réaliser des préparations pour un grand nombre de voies d'administration.

La **voie orale** est largement représentée en nombre d'unités produites, de lots réalisés et de libellés (intitulés de la formulation) préparés (Figure 42). En 2020, le nombre d'unités produites a fait un bond qui s'explique par la crise sanitaire et le besoin de traiter les patients malades du COVID-19 par des gélules de dexaméthasone dosées à 6 mg et d'hydroxychloroquine dosées à 200 mg. À l'époque cette approche thérapeutique a été brièvement cautionnée pour l'usage hospitalier[67] mais à ce jour, seule la dexaméthasone est encore préparée.

Orale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	112	105	93	99	94	101	100	107	91	73	
Productions	1.240	1.248	1.150	1.153	1.146	1.153	1.140	960	1.003	889	
Unités	82.505	84.592	77.975	71.833	92.882	120.331	103.534	103.759	99.158	109.743	

Figure 42 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie orale.

L'évolution des demandes de préparations pour la **voie topique** est marquée par une régression du nombre d'unités produites puisqu'en l'espace de 10 ans, la demande est réduite de moitié (Figure 43). Cela s'explique notamment par l'avènement de traitements biologiques performants dans des pathologies invalidantes telles que le psoriasis. Auparavant des patients étaient hospitalisés en cas de crise sévère et, au début des années 2000, il y avait encore des chambres destinées au goudronnage des patients.

Topique	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	52	44	40	48	41	31	37	38	41	46	
Productions	294	284	258	260	233	211	250	260	330	277	
Unités	7.191	6.956	6.022	4.061	3.551	2.043	2.255	2.896	3.037	2.717	

Figure 43 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie topique.

En milieu hospitalier la **voie nasale** est peu représentée (Figure 44) et est exploitée principalement en polyclinique à des fins diagnostiques : un mélange de xylométazoline 0.1% et de tétracaïne (0.8 ou 1.6%) est réalisé afin de faciliter la procédure d'endoscopie nasale. Une préparation de cyanocobalamine est également réalisée pour les besoins d'une patiente atteinte d'une maladie de Biermer et présentant des réactions immuno-allergiques lors de l'administration en IM/SC.

Nasale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	6	4	3	3	3	3	3	3	3	3	
Productions	56	44	46	49	52	28	29	35	40	41	
Unités	303	279	240	331	355	233	278	298	333	418	

Figure 44 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie nasale.

La **voie rectale** est peu utilisée et présente un intérêt limité en milieu hospitalier (Figure 45). Seules 2 formulations sont réalisées. La baryte pour défécographie est une suspension de sulfate de baryum gélifiée au carbomère qui est utilisée en imagerie médicale pour l'exploration de la fonction de défécation. Une seule formulation de suppositoires est réalisée, il s'agit de suppositoires de prednisolone dosés à 10 mg.

Rectale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	3	2	2	2	1	2	2	2	2	
Productions	16	20	14	16	13	9	22	15	22	29	
Unités	116	152	108	144	92	52	222	106	174	298	

Figure 45 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie rectale.

La **voie vaginale** est utilisée principalement dans le cadre des colposcopies en polyclinique ; on y utilise une solution de Lugol⁸⁸ et de l'acide acétique à des fins diagnostiques pour le repérage des lésions suspectes à biopsier. Une formulation d'onguent vaginal à base de ciclosporine est aussi préparée lorsqu'une patiente greffée souffre d'une GVH vaginale entraînant des dyspareunies sévères.

Vaginale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	3	3	3	5	4	4	4	4	3	1	
Productions	37	38	63	82	98	72	79	107	110	38	
Unités	499	466	797	982	938	728	935	1.292	1.075	300	

Figure 46 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie vaginale.

Le nombre d'unités produites pour la **voie IV** a considérablement évolué au cours des dernières années (Figure 47). Au cours de l'année 2017 la préparation par répartition aseptique de fioles de kétamine 50 mg/ml (1 ml) a été abandonnée au profit d'une spécialité pharmaceutique importée. En Belgique la kétamine est commercialisée sous forme de flacons de 10 ml, à usage unique. Néanmoins les protocoles de sédation ou d'anesthésie utilisent des doses faibles, ce qui entraîne un risque microbiologique si le flacon est conservé au-delà de 24h. Par ailleurs, la kétamine est une substance appartenant à la catégorie des stupéfiants et ne pas maîtriser les reliquats est problématique. Ce sont ces raisons qui ont entraîné la production de vials de 1 ml au sein de la Pharmacie. Cependant, assez rapidement, la demande a dépassé le raisonnable et, en 2016, près de 15 000 unités ont été fabriquées, mobilisant trop de ressources et limitant la capacité de répondre à d'autres demandes. La solution de l'import a donc été privilégiée. Il n'est pas rare qu'une préparation initiée au sein de la pharmacie soit abandonnée au profit d'une spécialité ou qu'une préparation doive pallier l'incapacité de l'industrie à fournir un produit essentiel. C'est ainsi que de 2020 à 2023 les perfusions qui portent désormais le nom de LysaKare® (une association de chlorhydrate d'arginine et de chlorhydrate de lysine, indiquée chez l'adulte pour diminuer l'exposition des reins aux radiations lors d'une thérapie radionucléide par récepteur de peptide marqué au lutécium (¹⁷⁷Lu) oxodotréotide) ont été préparées. Parfois c'est l'arsenal thérapeutique qui modifie drastiquement la demande. Pour des raisons de sécurité microbiologique et de risque lié aux calculs à effectuer pour réaliser une perfusion de foscarnet, cette préparation est réalisée en magistrale à la Pharmacie. La demande a considérablement chuté entre 2020 (162 productions, 459 poches) et 2024 (77 productions, 171 poches) ; c'est dans

⁸⁸ Jean Lugol, médecin français (1788 – 1851) ayant exercé à l'hôpital Saint-Louis et suggérant l'utilisation d'une solution d'iodure de potassium iodée dans la tuberculose. Cela s'est avéré totalement inefficace mais la formulation persiste à ce jour, tant en usage externe qu'en usage interne.

cette période que des avancées majeures dans la prise en charge des infections au CMV ont été disponibles avec la mise sur le marché et le remboursement du létermovir puis du maribavir.

IV	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	14	13	16	11	13	11	11	11	11	8	
Productions	262	139	118	75	182	205	185	105	143	103	
Unités	18.054	17.128	13.545	4.163	4.655	4.624	3.403	3.846	4.069	1.653	

Figure 47 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intraveineuse.

Le CHU de Liège dispose d’un service d’ophtalmologie réputé qui nous sollicite pour réaliser de nombreuses préparations pour la **voie ophtalmique** qui ne sont pas réalisables en officine ouverte au public (Figure 48). Il s’agit principalement de formulations sous forme de collyres à usage anti-infectieux. La pharmacie réalise également des préparations destinées à la **voie intraoculaire** (Figure 49) à visée majoritairement anti-infectieuse. Depuis 2024 des préparations pour injection intravitréenne de vancomycine 5 mg/0.5 ml et de ceftazidime 11.25 mg/0.5 ml sont disponibles en stock en polyclinique afin de pouvoir prendre en charge les cas d’endophtalmie le plus rapidement possible.

Ophtalmique	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	18	24	21	25	22	22	22	20	18	20	
Productions	222	347	284	333	268	200	188	165	232	242	
Unités	1.995	2.107	2.213	2.306	2.441	1.972	1.780	1.432	1.564	1.779	

Figure 48 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie ophtalmique.

Intraoculaire	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	2	2	3	1	2	3	4	3	3	
Productions	6	4	4	12	2	8	8	11	6	10	
Unités	6	4	4	12	2	8	8	11	7	67	

Figure 49 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intraoculaire.

Les préparations destinées à la **voie pulmonaire** sont peu fréquentes (Figure 50). Une préparation de NaCl 5% est réalisée pour favoriser l’expectoration et la récolte de sputum ; une préparation de tobramycine est également réalisée afin de traiter les patients infectés par un *Pseudomonas aeruginosa*. Une spécialité est commercialisée mais elle n’est remboursée que chez les patients atteints de mucoviscidose.

Pulmonaire	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	2	3	3	2	3	2	2	2	2	
Productions	7	9	9	11	9	13	21	15	5	9	
Unités	711	853	835	974	883	952	1.659	1.231	678	420	

Figure 50 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie pulmonaire.

La **voie intracoronaire** est uniquement utilisée en milieu hospitalier, dans les centres où de la chirurgie cardiaque est réalisée. Il n’y a que deux formulations produites, dans des quantités relativement stables au fil du temps (Figure 51). Dans certaines interventions il faut en effet

arrêter l'activité du cœur tout en préservant l'intégrité de l'organe ; cette technique est appelée cardioplégie. L'objectif de la cardioplégie est de réduire au maximum la consommation en oxygène du cœur, de contrecarrer les effets délétères de l'ischémie myocardique et de limiter les conséquences du métabolisme anaérobie. La cardioplégie est réalisée en injectant directement dans les artères coronaires une solution riche en potassium, en magnésium et en procaine qui provoque immédiatement l'arrêt du cœur en phase de relaxation (diastole). À l'issue de l'intervention une solution de reperfusion chaude est administrée afin de faciliter la reprise de la fonction myocardique.

Coronaire	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Productions	7	7	8	7	8	7	9	10	7	11	
Unités	1.210	1.160	1.083	862	943	905	1.118	993	582	859	

Figure 51 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intrac coronaire.

La voie **intrapéritonéale** est exploitée en dialyse au moyen de spécialités pharmaceutiques. Dans certains cas de péritonite ou de fistules digestives septiques une irrigation en continu par une solution de tampon lactate pH 5 est préconisée. Cette préparation porte le nom de solution de Trémolière⁸⁹.

Intrapéritonéale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Productions	0	2	4	1	2	1	4	3	2	9	
Unités	0	24	44	11	20	5	20	14	10	50	

Figure 52 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intrapéritonéale.

La réalisation de préparations pour la **voie intrathécale** (dans l'espace sous-arachnoïdien, entre l'arachnoïde et la pie-mère) et la **voie épidurale** (ou périurale, entre le ligament jaune interépineux et la dure-mère) au sein de la pharmacie est particulièrement justifiée par la criticité des risques liés à ces voies d'administration (Figure 53). Il y a principalement 2 finalités de production : l'analgésie (peropératoire, obstétrique) et la lutte contre les agents infectieux. Une formulation de liquide céphalo-rachidien artificiel est également produite à des fins diagnostiques et dans une intervention chirurgicale d'exérèse de neurinome.

Intrathécale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	3	5	4	6	5	6	5	7	7	6	
Productions	63	64	58	65	72	104	71	89	94	95	
Unités	2.182	2.137	1.999	1.958	2.266	3.098	2.858	3.076	3.050	3.172	

Figure 53 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intrathécale / épidurale.

⁸⁹ Malheureusement l'origine de ce patronyme n'a pas été retrouvée.

Certaines spécialités pharmaceutiques sont destinées à la voie **intravésicale** et, dans des indications bien particulières, quelques préparations sont réalisées (Figure 54). Il s'agit notamment d'une préparation d'alun pour irrigation vésicale en cas de vessie hémorragique post-radique ou à BK-virus, chez les patients allogreffés de cellules souches.

Intravésicale	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	4	4	2	3	4	4	5	4	3	4	
Productions	31	25	17	12	7	5	16	10	14	13	
Unités	437	243	219	35	119	54	62	104	246	362	

Figure 54 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intravésicale.

Des préparations pour d'autres voies d'administration sont également réalisées mais de façon plus épisodique : **voie sous-cutanée**, **voie otique**, **voie intracaverneuse**, reprises ci-après en « Divers » (Figure 55). En 2021 la pharmacie hospitalière a préparé 11 745 doses de vaccin Comirnaty®, pour la **voie intramusculaire**.

Divers	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	4	7	9	9	8	12	10	13	10	10	
Productions	29	174	43	66	48	49	252	97	51	34	
Unités	1.031	941	1.159	814	1.402	863	12.845	1.033	628	823	

Figure 55 : Évolution de la production de préparations destinées à diverses voies d'administration (sous-cutanée, otique, intracaverneuse, intramusculaire).

3.2 Répartition par forme galénique

La majorité des formulations de **collyres** préparés est réalisée par répartition aseptique afin de traiter des infections sévères pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives disponibles sur le marché ou qui ne sont pas réalisables en officine ouverte au public faute de matière première (certains antibiotiques notamment). En nombre d'unités produites, ce sont les collyres de ciclosporine à 0.05% et 2% qui représentent le plus d'unités réalisées en 2024 avec, respectivement, 819 et 336 unités (Figure 56).

Collyres	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	13	18	15	20	17	15	17	15	13	13	
Productions	192	251	213	267	212	154	140	128	159	155	
Unités	1.729	1.727	1.857	1.871	1.824	1.580	1.358	1.217	1.196	1.481	

Figure 56 : Évolution de la production des collyres.

Deux formulations d'**onguent ophtalmique** sont préparées : l'une renferme du miconazole 2% et l'autre du NaCl 5% (Figure 57). L'onguent au NaCl, utilisé dans l'œdème de la cornée, est moins prescrit depuis qu'il est disponible sous forme de dispositif médical commercialisé dans les officines ouvertes au public. Néanmoins les ophtalmologues rapportent une tolérance variable

chez les patients, raison pour laquelle ils réfèrent encore certains d'entre eux à la pharmacie hospitalière.

Onguents opht.	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	3	2	1	1	2	2	2	2	2	
Productions	5	6	5	6	9	7	8	4	6	3	
Unités	226	277	260	360	540	337	339	152	269	127	

Figure 57 : Évolution de la production des onguents ophtalmiques.

Deux formulations destinées à l'irrigation oculaire sont préparées : il s'agit d'une solution d'éthanol 20% utilisée dans certaines interventions chirurgicales où une désépithélialisation est requise et d'une solution d'édétate sodique utilisée dans la calcification de la cornée et certaines formes de kératopathie (Figure 58).

Irrigations opht.	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	
Productions	3	2	2	1	2	3	4	4	15	42	
Unités	41	36	32	16	32	18	47	34	45	129	

Figure 58 : Évolution de la production des solutions pour irrigation oculaire.

En préparations stériles, ce sont les solutions qui représentent la forme galénique la plus fréquemment préparée, sous différentes présentations : vials, poches, bouteilles, seringues. Le nombre de préparations fluctue considérablement en fonction des besoins. Plusieurs productions de solutions stériles sont préparées chaque jour (Figure 59).

Solutions stériles	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	42	47	51	53	49	50	44	51	47	41	
Productions	435	529	352	349	414	459	628	405	395	350	
Unités	28.730	28.820	25.512	15.099	16.984	15.567	27.216	16.029	15.198	13.391	

Figure 59 : Évolution de la production des solutions stériles.

Deux autres formulations stériles sont également préparées (Figure 60). Une formule de gel stérile, à base de chlorure de calcium, est utilisée comme antidote en cas de brûlures à l'acide fluorhydrique, notamment utilisé dans la gravure du verre et du cristal⁹⁰ mais aussi dans l'industrie électronique et nucléaire. L'autre formule est une base topique émulsifiée, destinée à traiter les brûlures graves, en y incluant un antibiotique tel que la colistine.

⁹⁰ En région liégeoise les cristalleries du Val Saint Lambert, créées en 1826, ont assuré une production intense de renommée mondiale. Aujourd'hui l'activité, bien que réduite, est maintenue et les ouvriers blessés sont pris en charge à l'Unité des grands brûlés.

Autres (stériles)	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	
Productions	4	2	3	3	3	4	3	3	2	1	
Unités	54	31	30	27	62	62	34	62	32	30	

Figure 60 : Évolution de la production des autres formulations stériles.

La production de **gélules** représente une activité importante (Figure 61). Au fil des années un effort considérable est mené pour rationaliser les demandes et choisir les dosages les plus appropriés à produire en lots. En 2024, la majorité des unités produites (51 795 gélules soit 53,2%) appartient à la famille des corticoïdes dont le marché belge est quasi dépourvu en spécialités pharmaceutiques. À elle seule la préparation de dexaméthasone dosée à 8 mg représente près de 16 000 gélules produites ; cette demande est à mettre en relation directe avec l'activité de cancérologie qui est très développée dans notre hôpital. En 2024 il y a eu également 58 préparations magistrales pour un total de 3 208 unités produites. Ce nombre d'unités relativement important est lié à la présence au CHU de Liège du CIMM (centre inter-institutionnel régional d'étude et de traitement des maladies héréditaires du métabolisme).

Gélules	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	67	52	48	48	52	57	51	54	42	38	
Productions	331	266	253	254	299	327	290	271	237	230	
Unités	70.007	70.712	62.587	56.850	78.550	106.402	88.243	87.607	83.264	97.394	

Figure 61 : Évolution de la production de gélules.

La préparation de **poudres**, conditionnées en sachets ou en pots, est relativement importante en milieu hospitalier en raison de 2 références : le Kayexalate Ca® (polystyrène sulfonate calcique) et le Kayexalate Na® (polystyrène sulfonate sodique), utilisés dans l'hyperkaliémie (Figure 62). Ces 2 spécialités pharmaceutiques sont conditionnées dans des pots de 300g et de 450g, respectivement, et ne permettent pas de dispenser des doses unitaires. La pharmacie réalise donc des doses unitaires de 15g. D'autres traitements sont également conditionnés en sachets, comme l'urée 15g, dans la prise en charge du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et des doses de lactose adaptées au poids du patient pédiatrique, pour le diagnostic de l'intolérance au lactose.

Poudres	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	12	10	10	11	8	8	8	9	9	7	
Productions	232	330	294	171	169	146	176	177	249	276	
Unités	9.071	10.055	11.829	12.274	12.001	12.111	12.363	13.138	12.978	9.679	

Figure 62 : Évolution de la production de poudres.

Les **solutions** préparées sont destinées tant à la voie orale (solution, sirops,...) qu'à la voie topique (dermatologique, nasale,...) (Figure 63). Chaque année, environ 1 000 unités de solution d'entérographie 450 ml sont préparées pour le service d'imagerie médicale en vue d'optimiser la

prise des images. Il s'agit d'une formulation développée en interne avec le Prof. Paul Meunier, associant du sorbitol et de la carboxyméthylcellulose sodique en vue d'acquérir des images nettes du tractus intestinal.

Solutions	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	36	41	33	30	27	31	29	30	28	25	
Productions	491	390	392	405	456	399	403	446	581	370	
Unités	3.205	3.703	3.370	3.143	3.076	2.417	3.350	3.810	3.904	3.131	

Figure 63 : Évolution de la production de solutions.

La majorité des **suspensions** est constituée des formulations destinées à des patients incapables de déglutir aux soins intensifs et, dans une moindre mesure, à la pédiatrie. En 2024, près de 300 flacons de tacrolimus 0.5 mg/ml (60 ml) ont été préparés.

Suspensions	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	26	26	26	31	24	24	29	33	30	23	
Productions	425	542	476	565	482	469	462	335	299	273	
Unités	5.268	5.448	4.080	1.564	1.017	683	1.179	1.338	1.195	994	

Figure 64 : Évolution de la production de suspensions.

Une seule formulation d'**émulsion** est encore préparée ; il s'agit d'une solution autoémulsifiante de vitamine E 100 mg/ml. Les préparations de benzoate de benzyle ont été abandonnées au profit d'une spécialité importée.

Emulsions	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	2	2	1	2	1	1	4	1	2	1	
Productions	41	21	18	34	25	33	49	29	35	24	
Unités	41	21	18	34	25	33	49	29	35	24	

Figure 65 : Évolution de la production d'émulsions.

La demande en préparations dermatologiques, **crèmes**, **onguents**, **pâtes** et **gels**, est relativement faible (Figures 66, 67 et 68). Cette particularité par rapport aux officines ouvertes au public s'explique d'une part par le contexte hospitalier où, en général, la pathologie cutanée n'est pas la raison de l'hospitalisation requérant une prise en charge et, d'autre part, par le fait que l'usage de spécialités pharmaceutiques est privilégié. Par ailleurs, pour des raisons évidentes de mobilisation des ressources, les préparations dermatologiques à visée cosmétique ne sont pas réalisées.

Crèmes	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	12	7	6	7	6	5	10	10	11	7	
Productions	83	32	47	42	27	26	54	63	62	40	
Unités	369	192	288	253	142	90	144	197	152	125	

Figure 66 : Évolution de la production de crèmes.

Onguents	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	11	13	11	18	16	10	11	12	14	23	
Productions	49	58	48	80	56	31	36	26	28	45	
Unités	372	312	501	949	360	158	131	89	76	135	

Figure 67 : Évolution de la production d'onguents.

Pâtes et gels	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	3	2	2	2	3	2	2	2	1	2	
Productions	5	7	4	2	15	41	45	23	11	11	
Unités	61	30	31	11	15	1.950	63	39	20	14	

Figure 68 : Évolution de la production de pâtes et de gels.

Une seule formulation de **suppositoires** est réalisée, il s'agit d'une préparation renfermant 10 mg de prednisolone (Figure 69). Les préparations pour la prise en charge de la crise hémorroïdaire ne sont pas honorées et la demande est réorientée vers des spécialités pharmaceutiques.

Suppositoires	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Evolution
Libellés	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	
Productions	2	4	1	2	2	0	7	2	4	9	
Unités	41	40	10	40	22	0	144	30	82	189	

Figure 69 : Évolution de la production de suppositoires.

3.3 Répartition par type de production

3.3.1 Préparations stériles et non stériles

Le **nombre de lots** préparés tend à diminuer au fil des ans ; cela reflète la volonté de rationaliser les productions en augmentant la taille des lots produits, surtout dans les préparations non stériles (Figure 70).

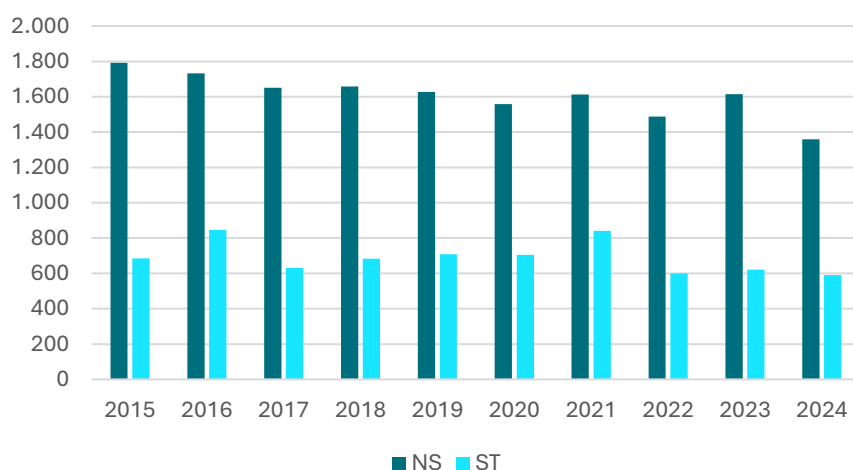


Figure 70 : Évolution du nombre de lots de préparations stériles (ST) et non stériles (NS) préparés au CHU de Liège.

En nombre d'unités produites une croissance des préparations non stériles est constatée, avec une croissance de l'ordre de 25% en 10 ans. Pour les préparations stériles, la tendance est inversée avec une réduction de l'ordre de 50% sur la même période (Figure 71).

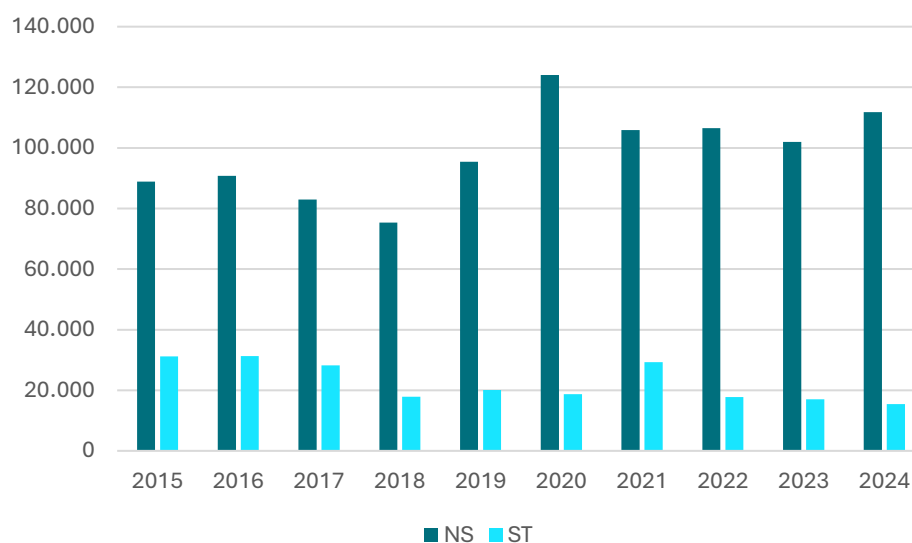


Figure 71 : Évolution du nombre d'unités de préparations stériles (ST) et non stériles (NS) préparées au CHU de Liège.

En 2024, au quotidien, une moyenne d'un peu plus de 6 préparations non stériles et d'un peu moins de 3 préparations stériles sont réalisées, produisant environ 508 unités non stériles et 70 unités stériles.

3.3.2 Préparations magistrales et en série

Les préparations magistrales s'adressent à un seul patient. Les préparations en série sont produites afin de répondre aux besoins de plusieurs patients.

Le nombre de productions préparées en magistrale et en série a tendance à être sensiblement égal (Figure 72). Par contre, sans surprise, le nombre d'unités produites en série est près de 23 fois plus important que le nombre d'unités produites en magistrale (Figure 73).

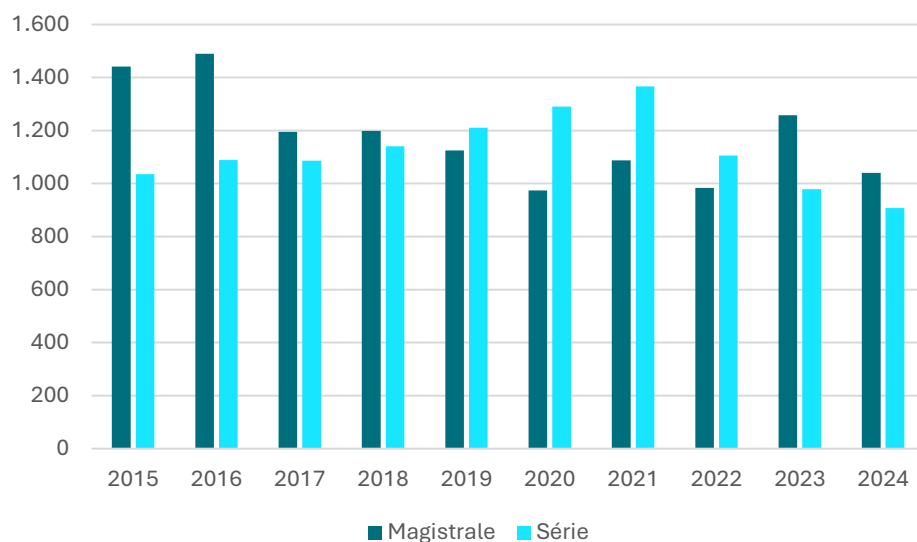


Figure 72 : Évolution du nombre de lots de préparations préparées au CHU de Liège en magistrale et en série.

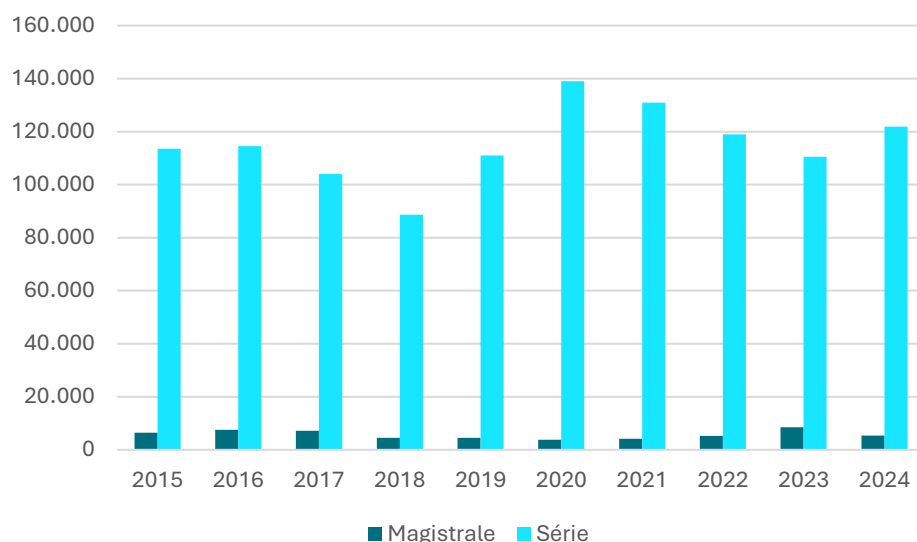


Figure 73 : Évolution du nombre d'unités de préparations préparées au CHU de Liège en magistrale et en série.

3.4 Répartition par finalité

Les préparations réalisées à l'hôpital sont destinées à la prise en charge des patients qui y reçoivent des soins. Cependant, en raison de la technicité des ressources disponibles et des retombées indirectes sur les patients, d'autres finalités sont également rencontrées.

Les préparations destinées aux patients en **ambulatoire** sont des formulations qui ne peuvent pas être réalisées en dehors du milieu hospitalier, en raison d'une indisponibilité des matières premières, de l'environnement de travail adéquat dans les officines ouvertes au public (protection du manipulateur ou stérilité de la préparation impossibles) ou encore en raison du

refus des pharmaciens d'officine ouverte au public (le plus souvent pour des considérations financières).

Les préparations destinées aux patients en **polyclinique** sont des formulations qui sont nécessaires à la réalisation d'un acte technique ou d'un examen.

Certains protocoles de médicaments expérimentaux exigent la préparation des médicaments de **l'étude** au sein de la pharmacie hospitalière. En général les informations disponibles relatives à la toxicité éventuelle de la molécule à manipuler sont assez lacunaires et donc, en conséquence, seuls les produits pour lesquelles l'absence de toxicité pour le manipulateur est démontrée sont préparés en zone non toxique.

Les préparations à finalité **technique** sont, en 2024, des préparations « maison » d'antibuée, utilisées dans les procédures endoscopiques au bloc opératoire. Le retrait du NéoSabenyl® et les difficultés d'approvisionnement en Tween® 80 en cours d'année ont définitivement sonné le glas de cette filière de préparation. Désormais, malgré la réticence marquée des chirurgiens, ce sont des préparations commercialisées qui sont utilisées.

Les **intermédiaires de production** sont préparés exclusivement en vue de faciliter la réalisation de préparations ultérieures au sein de la pharmacie. Il s'agit notamment de solutions « tampon », de solutions concentrées, de véhicules prêts à l'emploi et de triturations.

Les préparations destinées à l'usage **externe** sont des réalisations pour des entités du CHU qui réalisent des analyses ou des prélèvements dont les patients sont indirectement les bénéficiaires. Il s'agit principalement des laboratoires d'analyse sanguine et de la banque des yeux.

Les préparations à des fins de **décontamination** sont les préparations et réactifs préparés en vue de constituer les kits de décontamination chimique en cas d'exposition accidentelle à un cytotoxique ayant contaminé soit un patient ou un membre du personnel soit l'environnement.

La Figure 74 détaille le nombre d'unités préparées en 2024 dans chacune des finalités de production préalablement décrites.

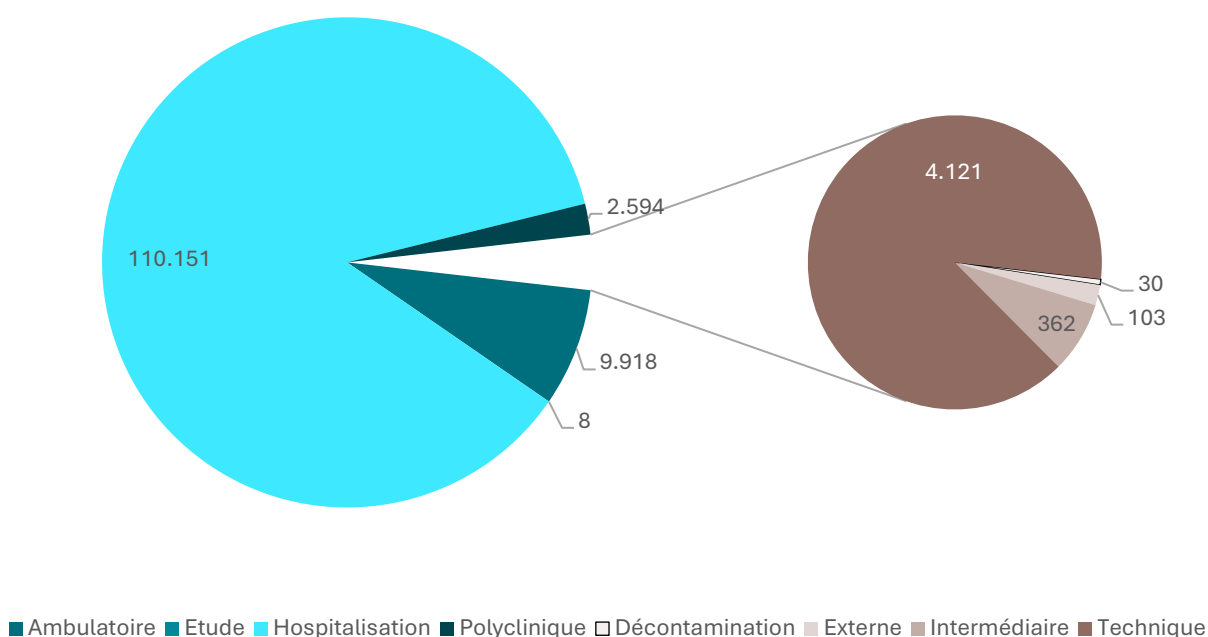


Figure 74 : Finalité des préparations réalisées au CHU de Liège en 2024.

4 Reconditionnement en doses unitaires

4.1 Chiffres de production

L'activité de reconditionnement en doses unitaires est une routine depuis février 2022.

La production est tracée dans le logiciel BPPrep® et un fichier Excel recueille les données complémentaires des durées de reconditionnement et, le cas échéant, de déblistérisation.

Le suivi des reconditionnements est analysé en fonction de la nature du médicament traité. Il faut distinguer :

- Les préparations magistrales ou en série, fabriquées au CHU de Liège, conditionnées auparavant en boîtes en carton, en sachets de distribution en papier ou en polypropylène (pour le robot de dispensation nominative Swisslog™). Elles sont dénommées ci-après « Magistrales ».
- Les spécialités pharmaceutiques spécifiques à l'onco-hématologie dont le prix unitaire est souvent extrêmement élevé, les génériques peu nombreux sur le marché et pour lesquels les firmes ne fournissent pas de doses unitaires conformément aux spécifications légales. Si, pour la majorité des délivrances, il s'agit de médicaments destinés à la délivrance aux patients ambulatoires, certains traitements doivent être

poursuivis ou initiés lors de l'hospitalisation. Ces spécialités sont dénommées ci-après « Spécialités cytos ».

- Les autres spécialités pharmaceutiques, vendues sous un conditionnement « vrac » (flacon) ou sous forme de blister sans les mentions légales requises pour l'environnement hospitalier. Ces produits sont dénommés ci-après « Spécialités ».

La Figure 75 détaille l'évolution du nombre de reconditionnements effectués de 2022 à 2024, par nature de médicament traité.

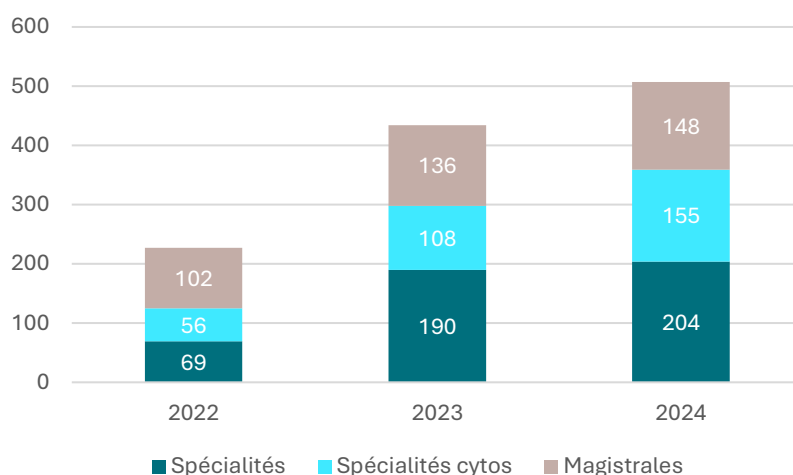


Figure 75 : Nombre de reconditionnements effectués au CHU de Liège.

La Figure 76 détaille l'évolution du nombre d'unités reconditionnées, de 2022 à 2024, par nature de médicament traité.

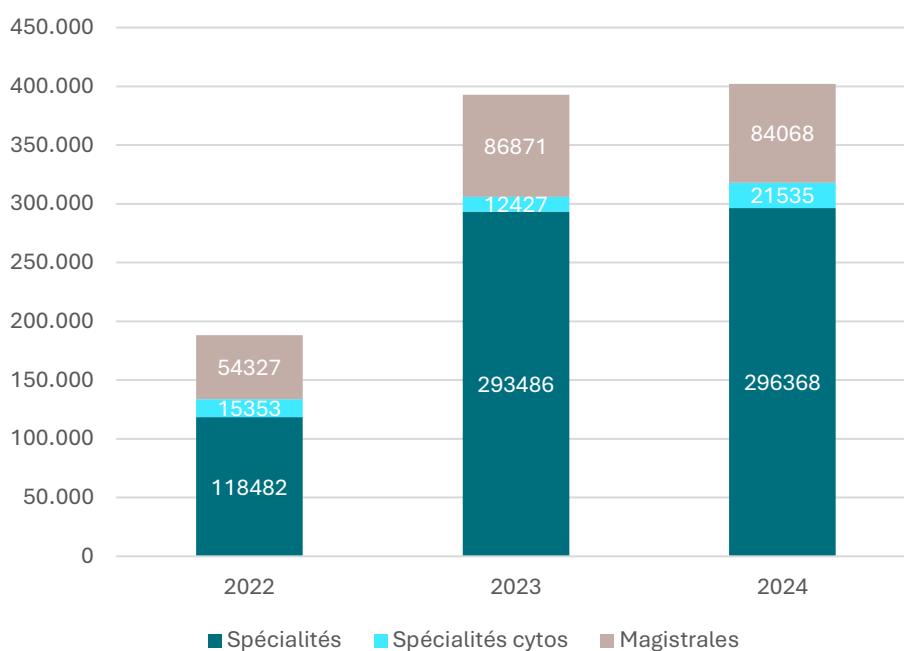


Figure 76 : Nombre d'unités reconditionnées au CHU de Liège.

La Figure 77 détaille l'évolution du nombre de références gérées, de 2022 à 2024, par nature de médicament traité.

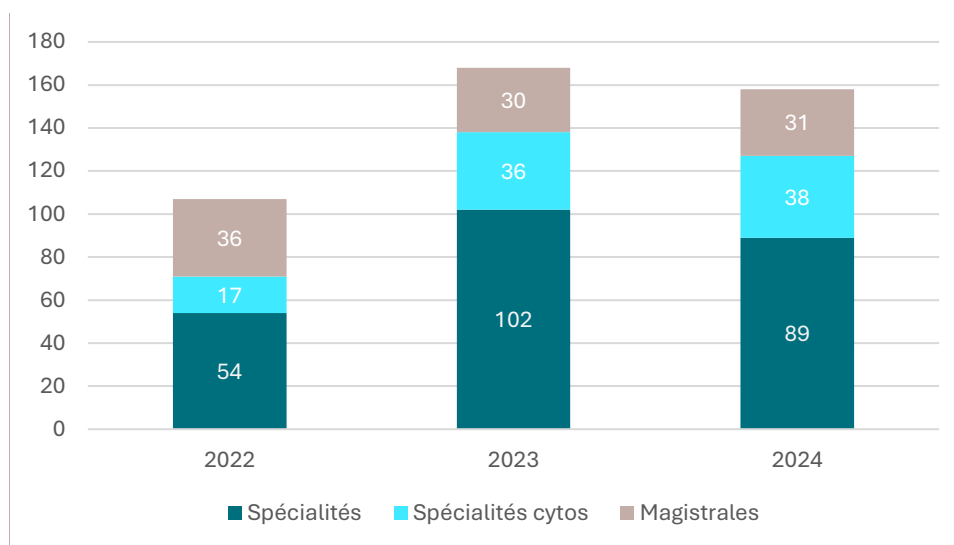


Figure 77 : Nombre de références faisant l'objet d'un reconditionnement au CHU de Liège.

4.2 Performances

La taille du lot reconditionné varie considérablement selon le type de médicament à traiter. Le nombre minimal d'unités reconditionnées est de 2 ; le nombre maximal d'unités reconditionnées est de 13 426.

Sur une journée, le nombre de reconditionnements maximal réalisé est de 14.

Sur une journée, la quantité d'unités reconditionnées maximale est de 21 826.

Le rendement moyen est de 99,8% [36,7% - 100,0%]. Le 5^{ème} percentile est à 99,2% de rendement et 1% des lots reconditionnés a un rendement inférieur à 96,9%. Le processus est donc maîtrisé.

L'origine de toutes les pertes au reconditionnement est consignée. Parmi les 6 productions ayant entraîné des rendements < à 95%, les cas suivants ont posé problème :

- En 2022, le reconditionnement de Vesanoïd® (trétinoïne 10 mg) a obtenu un rendement médiocre de 36,7% avec une perte de 190 unités. Cette spécialité pharmaceutique se présente sous forme de capsules molles qui ont adhéré au film en aluminium recouvrant l'alvéole. Les capsules ont été reconditionnées une seconde fois, dans un moule de calibre plus important.
- En 2023, deux productions consécutives de Jakavi® (ruxolitinib 20 mg et 5 mg, respectivement) ont entraîné des rendements de 80% et 77,8%. Dans le 1^{er} cas les alvéoles formées n'étaient pas uniformes et ont écrasé les comprimés (3 unités). Dans le second cas, c'est au moment de la déblistérisation que les pertes ont été occasionnées

(4 comprimés). Dans ce cas précis, la faible quantité d'unités à reconditionner affecte le rendement de façon importante. Néanmoins depuis cet incident les comprimés de Jakavi® sont sortis de leur alvéole d'origine manuellement.

- En 2023, 18 comprimés d'Entresto® (sacubitril 49 mg / valsartan 51 mg) ont été altérés lors de la déblisterisation, entraînant une perte de 6,4% du lot.
- En 2024, une perte de 2 comprimés altérés de Verzenios® (abémaciclib 50 mg) lors de la déblisterisation a réduit le rendement à 92,9%.
- En 2024, 29 comprimés d'Orgametril® (lynestrénol 5 mg) ont été déclarés inutilisables en raison d'altérations lors de la sortie du blister (21 unités) et lors du reconditionnement (8 comprimés), ce qui représente 6,4% de pertes.

Le temps mis à effectuer les opérations de production est constitué de 2 phases qui se déroulent en continu et dont la durée peut être mesurée. Les opérations de contrôle quant à elles ne sont pas facilement mesurables.

Les temps de déblisterisation d'un lot varient proportionnellement au nombre d'unités à traiter mais cela n'est pas le seul facteur et la durée de l'opération est peu prévisible (Figure 78).

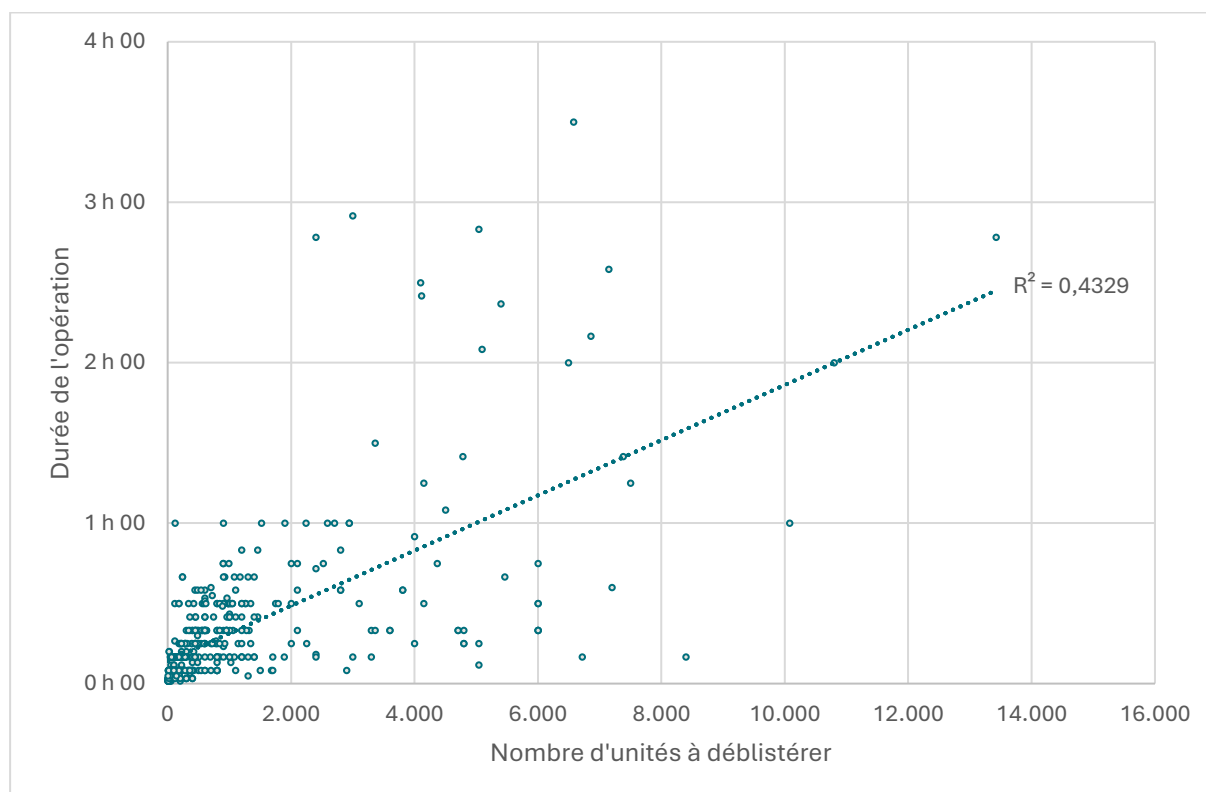


Figure 78 : Temps nécessaire pour déblisteriser les médicaments en fonction du nombre d'unités traitées.

La présentation galénique du médicament à traiter (comprimés enrobés vs capsules molles), la configuration du blister (faible espace entre les alvéoles), la nature des composants de

l'emballage (épaisseur du film, matériaux de l'alvéole) sont autant de facteurs affectant la facilité de déblistérisation et donc le temps à consacrer à l'opération.

Les spécificités techniques de la machine de reconditionnement revendiquent une capacité de production entre 40 et 180 unités par minute. En conditions réelles les performances sont moindres et les plus petits lots à reconditionner sont ceux qui s'écartent le plus des prévisions.

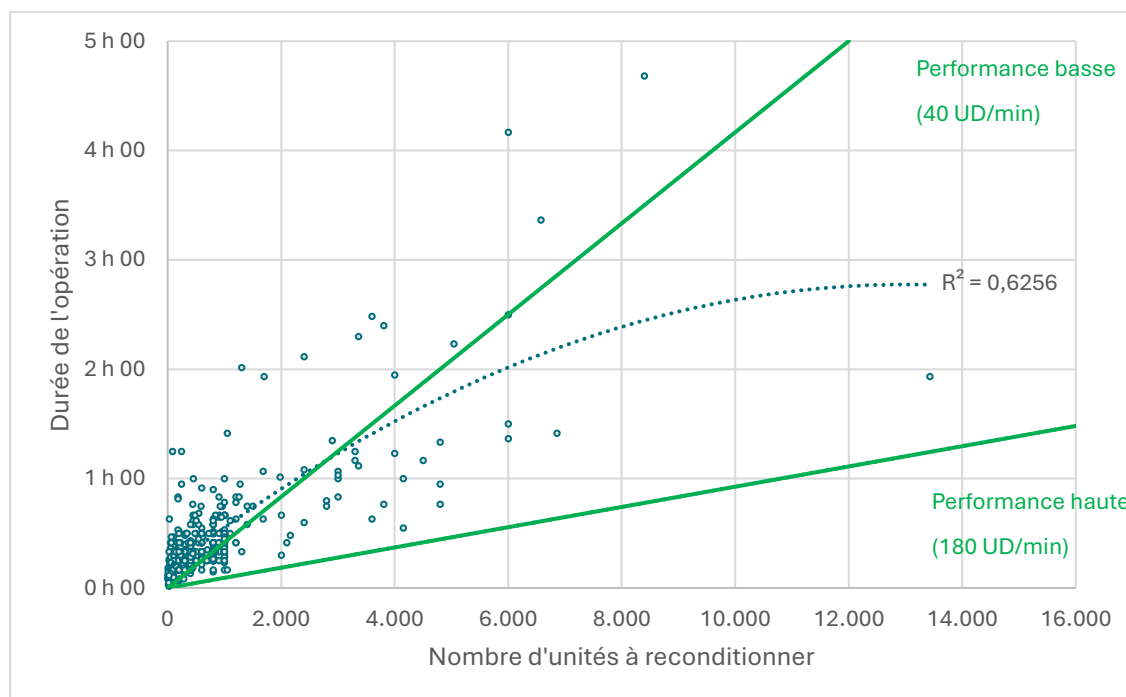


Figure 79 : Temps nécessaire pour reconditionner les médicaments en fonction du nombre d'unités à produire.

5 Thérapies cellulaires CAR-T

Les thérapies cellulaires CAR-T ne sont pas à proprement parler des préparations. Ce sont des spécialités pharmaceutiques mais elles présentent la particularité d'avoir comme matière première les lymphocytes T du patient qui doit être traité.

La première étape de production, l'extraction, consiste à prélever les lymphocytes T circulants du patient lors de séances d'aphérèse. Les cellules T sont isolées et transférées dans des conteneurs adaptés en vue du transfert vers la zone de fabrication des CAR-T. Le principe de production consiste à insérer, au moyen d'un vecteur viral, un gène codant pour un « *chimeric antigen receptor* » ou CAR dans les lymphocytes T. Une fois le lymphocyte T greffé de la séquence CAR, les cellules sont multipliées dans un bioréacteur avant d'être préparées et conditionnées en vue de l'administration chez le patient, préalablement conditionné par une chimiothérapie myéloablatrice. Une fois perfusées chez le patient, les cellules CAR-T prolifèrent, reconnaissent et détruisent les cellules cancéreuses (Figure 80).

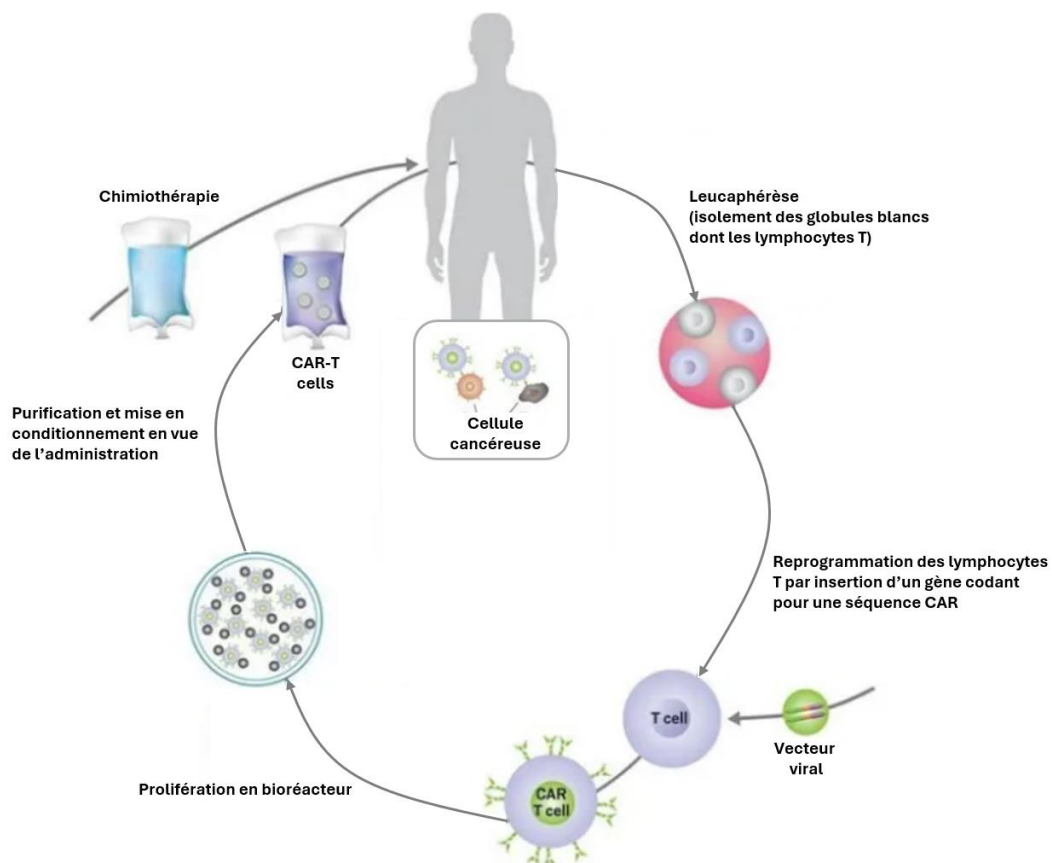


Figure 80 : Principe de production d'un traitement cellulaire CAR-T[68].

À ce jour en Belgique il existe 4 spécialités pharmaceutiques commercialisées comme thérapie cellulaire CAR-T :

- Yescarta® (axicabtagène ciloleucel) (Gilead) (lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome à cellules B de haut grade, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B) ;
- Kymriah® (tisagenlecleucel) (Novartis) (leucémie aigüe lymphoblastique, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome folliculaire) ;
- Tecartus® (bréxucabtagène autoleucel) (Gilead) (lymphome à cellules du manteau, leucémie aigüe lymphoblastique) ;
- Carvykti® (ciltacabtagène autoleucel) (Janssen) (myélome multiple).

Au sein du CHU de Liège, le laboratoire de thérapie cellulaire et génique (LTCG) détient depuis 2021 une autorisation de production de cellules génétiquement modifiées[69] et fabrique plusieurs types de cellules. Cette approche, une première en Wallonie, permet de raccourcir le délai entre le prélèvement et l'administration au patient puisqu'il n'est pas nécessaire d'acheminer les cellules du patient dans un pays étranger et donc quelques semaines sont gagnées.

Les modalités de manipulation des cellules humaines, servant tant de matière première ou sous forme de produit fini, requièrent une grande expertise et des équipements de pointe. Afin de ne pas dupliquer les équipements, un accord de collaboration est conclu entre la pharmacie et le LTCG pour détailler la gestion des CAR-T. Tous les actes pharmaceutiques sont réalisés sous la supervision des pharmaciens hospitaliers du CHU de Liège, en étroite collaboration avec les experts du LTCG.

Les patients du CHU de Liège peuvent bénéficier de tous les types de traitements commercialisés, l'hôpital ayant été sélectionné et audité par les firmes pharmaceutiques pour pouvoir détenir leur produit. Jusqu'en 2024, 5 traitements ont été gérés, permettant de traiter 48 patients (Figure 81).

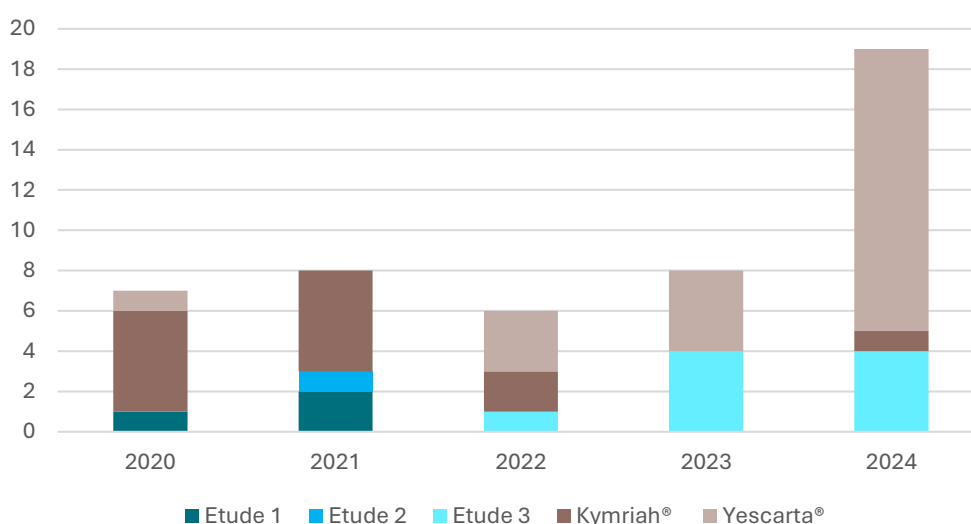


Figure 81 : Nombre de patients du CHU de Liège ayant bénéficié d'un traitement cellulaire par CAR-T.

6 Personnel

Le seul personnel habilité à travailler en zone de production pour la réalisation de préparations pharmaceutiques est constitué de 2 catégories professionnelles : les pharmaciens (hospitaliers) et les assistants pharmaceutico-techniques, appelés aussi préparateurs.

Le diplôme de **pharmacien**, en Belgique, est un diplôme universitaire obtenu après 5 années d'études : 3 années de bachelier et 2 années supplémentaires de master en sciences pharmaceutiques. Un stage officinal obligatoire de 6 mois en officine ouverte au public est indispensable pour obtenir le diplôme de pharmacien et exercer légalement. Des stages complémentaires de 1 à 3 mois peuvent se faire en pharmacie hospitalière, dans l'industrie pharmaceutique, en recherche, en biologie clinique... Il n'y a pas de concours d'entrée pour accéder au cursus et le diplôme de Master en sciences pharmaceutiques donne accès au titre

légal de pharmacien ; ce diplôme est reconnu dans l'Union européenne. Une fois ce diplôme obtenu, le pharmacien peut se présenter au concours d'admission pour le Master complémentaire en pharmacie hospitalière. Chaque année, 20 postes⁹¹ sont financés en Belgique francophone pour des pharmaciens candidats spécialistes. En raison de la pénurie de pharmaciens hospitaliers[70], le quota d'étudiants autorisés à s'inscrire a été augmenté à 30 mais sans que le budget alloué ne suive. Les études du master de spécialisation durent 3 ans, répartis sur les 2 premières années entre des cours théoriques et de nombreux stages hospitaliers ; la dernière année est consacrée à un travail de recherche aboutissant à l'écriture d'un mémoire. Les étudiants ne sont pas financés la 1^{ère} année de spécialisation et reçoivent un financement de la part de l'hôpital qui les accueille les 2 dernières années. Une fois le master complémentaire obtenu et les stages validés, le pharmacien doit obtenir et maintenir un agrément auprès du SPF Santé publique.

Le métier d'**assistant pharmaceutico-technique** en Belgique francophone est une profession paramédicale réglementée et faisant l'objet de nouvelles mesures depuis la publication de l'AR du 29 janvier 2024. Le préparateur doit être titulaire d'un diplôme d'une formation de l'enseignement secondaire supérieur (90 crédits ECTS dont au moins 700 heures de stage) ou d'une formation de niveau secondaire supérieur (au moins 850 heures de formation théorique et pratique et au moins 700 heures de stage). Depuis l'adaptation de la législation les candidats suivent un tronc commun puis choisissent une filière d'orientation vers l'officine ouverte au public ou vers l'officine hospitalière. Pour pouvoir exercer, l'assistant pharmaceutico-technique doit obtenir un agrément et un visa et prouver le maintien et la mise à jour de ses connaissances par le biais d'une formation continue équivalente à 15 heures par an.

Les conditions pour exercer en milieu hospitalier sont donc assez sélectives et exigeantes et demandent un réel engagement de la part des professionnels de santé attirés par le monde hospitalier. Malheureusement, alors que le manque de personnel qualifié était déjà criant, depuis le 1^{er} juillet 2021, tous les nouveaux travailleurs sont automatiquement soumis aux barèmes de l'IFIC. L'IFIC (Institut de Classification des Fonctions) est un organisme belge qui a développé un système de classification des fonctions et de rémunération pour le secteur des soins de santé. Les fonctions de chaque poste en termes de responsabilités, compétences, autonomie, complexité des tâches confiées, ont été évaluées et chaque fonction a ensuite reçu un numéro de catégorie avec un barème salarial associé. Dans ce système, la fonction de l'assistant en

⁹¹ Répartis entre les universités proposant la formation : l'UCL (Université catholique de Louvain) et la collégialité formée par l'ULB (Université libre de Bruxelles) et l'ULiège.

pharmacie est jugée égale à celle du cuisinier ou de l'aide-soignant (catégorie IFIC 11)⁹². Pour l'anecdote, les pédicures ont été placés en catégorie IFIC...12. Pour le pharmacien, c'est la catégorie IFIC 18 qui a été octroyée et rien ne distingue le pharmacien du pharmacien hospitalier dans l'échelle barémique⁹³. D'autres incohérences de ce système affectent les travailleurs essentiels au fonctionnement de l'Hôpital : avec l'IFIC les infirmiers sont rémunérés au barème de l'échelle 14 tandis que les infirmiers spécialisés le sont à l'échelle 15. Cependant seules les spécialisations en soins intensifs, urgences et bloc opératoire sont reconnues laissant les spécialisations en dialyse, diabétologie, oncologie, soins palliatifs, gériatrie, pédiatrie et salle de réveil au pallier inférieur. Malgré les nombreux recours la situation est figée et ce point rebute plus d'un candidat attiré par le monde hospitalier à s'y engager et même à entamer des études supplémentaires. La menace d'une aggravation de la situation de pénurie est plus que jamais d'actualité.

Au sein du département de Pharmacie hospitalière du CHU de Liège l'activité ne cesse de croître. Il en est de même au sein du service de Productions et Essais cliniques. Les besoins croissants en personnel s'expliquent d'une part par l'augmentation nette du nombre de préparations de chimiothérapie au fil des ans mais aussi par la complexification des opérations à réaliser dans une zone à atmosphère contrôlée. La ségrégation des opérations, les exigences du référentiel PIC/S à respecter, le développement d'une nouvelle activité de (re)conditionnement en doses unitaires, sont aussi autant d'éléments qui requièrent du personnel qualifié en nombre. La Figure 82 illustre l'évolution du cadre des agents affectés au service de Productions et Essais cliniques.

En 2021, pour faire face aux besoins générés par la nouvelle activité et par le déménagement, plusieurs engagements ont pu être concrétisés. Par ailleurs, actuellement, 2 employés administratifs et une aide logistique font partie de l'équipe pour exécuter des tâches pour lesquelles des qualifications pharmaceutiques ne sont pas requises. Il s'agit de la gestion des contrats et des factures dans le cadre des essais cliniques, de la tenue des inventaires des stocks de médicaments cytotoxiques non achetable/non facturables (programmes MNP, CUP, EAP, échantillons,...) pour les agents administratifs. Pour la logistique, il s'agit d'une activité de gestion des flux entrants des médicaments et consommables dans la zone de production (décartonnage, maintien du stock principal, approvisionnement des sous-stocks des locaux de production).

⁹² Un préparateur débutant sa carrière reçoit une rémunération mensuelle brute de 2 899 € et, après 20 ans, un montant brut de 3 513€.

⁹³ Un pharmacien débutant sa carrière reçoit une rémunération mensuelle brute de 4 599 € et, après 20 ans, un montant brut de 6 613€.

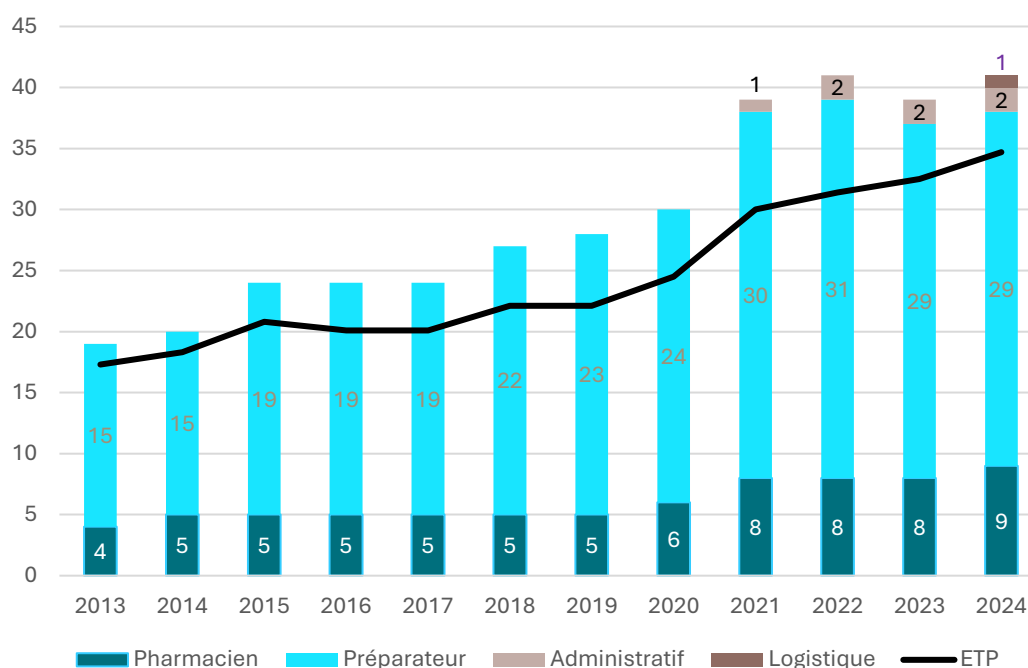


Figure 82 : Évolution du nombre d'agents au cadre du service de Productions et Essais cliniques au CHU de Liège.

Enfin, 2 nouvelles tendances rendent la gestion des ressources humaines plus complexes : d'une part la multiplication des temps partiels, obtenus par les agents sous divers régimes, mais aussi les mesures budgétaires nécessaires pour maintenir l'équilibre financier au sein de l'Institution avec, en conséquence, l'absence de remplacement des agents malades, démissionnaires ou retraités.

7 Coûts de fonctionnement

Depuis 2023 un centre de coût spécifique à la zone de production permet de suivre les montants nécessaires au fonctionnement de l'unité.

En 2023 :

- le montant total des investissements s'élève à 5 841 053 €, représentant un montant d'amortissements de 357 384 € ;
- le montant des acquisitions de petit matériel s'élève à 17 657 € ;
- le montant des maintenances préventives s'élève à 133 222 € ;
- le montant des maintenances curatives s'élève à 79 917 € ;
- le montant d'acquisition des consommables s'élève à 198 814 € ;
- le montant des frais relatifs à l'habillement⁹⁴ s'élève à 32 949 € ;

⁹⁴ En 2023 la classe B de la zone non toxique n'est pas encore fonctionnelle, ce montant va considérablement augmenter avec sa mise en service.

- le montant des frais relatifs au nettoyage⁹⁴ s'élève à 128 145 € ;
- la consommation électrique est estimée à 83 804 € ;
- les coûts en personnel s'élèvent à 638 104 €.

L'activité de préparation en milieu hospitalier n'est pas financée comme le sont les préparations réalisées en officines ouvertes au public. Par ailleurs les actes pharmaceutiques remboursables sont uniquement détaillés et remboursés pour des prestations simples réalisables en officines ouvertes au public ; il n'existe pas d'honoraires de préparation pour les préparations stériles autres que les collyres.

Afin de pouvoir attribuer un prix de revient juste pour chaque préparation réalisée, notamment en réponse aux demandes de sous-traitance d'hôpitaux tiers, un outil de calcul du coût d'une préparation réalisée au sein du CHU de Liège a été conçu[71]. La méthode choisie est celle de l'approche par coûts complets, couvrant les coûts variables et les coûts fixes relatifs au fonctionnement de la zone de production. Aux coûts préalablement décrits ont été ajoutés les prix d'achat des matières premières⁹⁵, des conditionnements et de certains consommables en relation directe avec la préparation.

En regard des montants consacrés à l'activité de préparation, l'activité de pharmacotechnie réalisée en 2023 au CHU de Liège a été quantifiée sur base de la méthodologie décrite par Malbranche et al.[72]. La quantification ne peut en effet pas se baser sur la seule analyse des unités produites car il est évident que la préparation d'une gélule ne consomme pas autant de ressources que la préparation d'une seringue à usage intrathécal. L'approche consiste à attribuer un score à chaque préparation, calculé d'après le nombre et la complexité des étapes qui sont nécessaires à sa réalisation. Cette méthode est largement inspirée du système suisse où l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) établit les listes de prix et des tarifs pris en charge par l'assurance obligatoire des soins / assurance-invalidité. La liste des médicaments avec tarif (LMT) énumère les produits et les substances actives et auxiliaires employés pour la prescription magistrale, avec les tarifs qui incluent aussi les prestations des pharmaciens[73].

Toutes les étapes de production de toutes les préparations ont donc été recueillies et, par brainstorming entre les pharmaciens et les préparateurs, une cotation a été attribuée à chaque acte presté. En procédant de la sorte 4 grilles sont construites pour chaque famille de préparations : cytotoxiques, non toxiques stériles, non toxiques et conditionnement en doses

⁹⁵ Hors spécialités pharmaceutiques facturables au patient.

unitaires. Par la suite, toutes les préparations font l'objet d'un calcul de leur score, en sommant les points attribués à chaque étape dans la grille de cotation.

En sommant tous les scores obtenus sur l'année 2023 pour toutes les préparations réalisées le score global est de 645 533 points (Tableau 14).

Tableau 14 : Score global des préparations réalisées en 2023 au CHU de Liège[71].

	Score global
Préparations cytotoxiques	500 138 points
Préparations stériles	84 891 points
Préparations non stériles	56 643 points
Conditionnements en doses unitaires	3 861 points
	645 533 points

En mettant en relation ce score avec d'une part les coûts fixes et d'autre part les coûts variables, la valeur du point peut aisément être calculé et le prix unitaire de revient médian d'une préparation peut être déterminé (Tableau 15).

Tableau 15 : Prix unitaire médian, avec le montant minimum et maximum, des préparations réalisées en 2023 au CHU de Liège[71].

	Prix unitaire médian	Minimum	Maximum
Préparations cytotoxiques	50,28 €	19,34 €	96,70 €
Préparations stériles	25,91 €	12,00 €	75,57 €
Préparations non stériles	31,71 €	29,44 €	131,36 €
Conditionnements en doses unitaires	0,11 €	0,02 €	3,06 €

Ces montants représentent donc les coûts à consentir pour la réalisation d'une préparation, hors matières premières, spécialités pharmaceutiques et conditionnements spécifiques. Dans la pratique courante, ils pourraient être qualifiés d'honoraires.

L'intérêt de l'approche développée est multiple. Une nouvelle préparation peut facilement faire l'objet d'un calcul du coût de revient, sur simple base du mode opératoire. Par ailleurs la valeur du point peut être révisée assez facilement soit tous les ans sur base de l'index soit de façon plus approfondie en examinant en détail les différentes catégories de coût. En l'absence de recommandations fédérales cet outil représente à nos yeux la manière la plus objective d'estimer la valeur financière d'une préparation réalisée en zone à atmosphère contrôlée.

8 Conclusions et perspectives

Les obligations légales de tenue des registres de matières premières et des ordonnanciers sont remplies par tous les pharmaciens, avec les moyens dont ils disposent. Au CHU de Liège un important travail de recueil des données et de valorisation des prestations est désormais devenu une évidence. Le suivi régulier de l'activité est nécessaire pour, notamment, défendre l'engagement de personnel. Avec l'augmentation de l'activité et la complexification du processus

de fabrication dans les zones à atmosphère contrôlée il faut régulièrement engager de nouveaux préparateurs. Le but poursuivi actuellement est d'essayer de recruter du personnel avant d'être dans une impasse qui se répercute sur le patient, notamment sur son temps d'attente à l'HDJ oncologique. Néanmoins, la pénurie de pharmaciens et d'assistants pharmaceutico-techniques hospitaliers, accrue par la non attractivité du secteur hospitalier en raison des barèmes imposés par le fédéral, rend cette tâche difficile, de surcroît dans les conditions actuelles de financement des hôpitaux. Il est donc plus que jamais primordial d'organiser l'unité de production avec les ressources existantes et les prérogatives d'une entreprise, sans oublier que le patient reste au centre de nos préoccupations. Une révision régulière des formulations essentielles à préparer doit être menée afin de ne conserver que les préparations qui présentent une plus-value dans la prise en charge des patients. Par ailleurs, désormais, le coût de revient de la réalisation d'une préparation est calculé et confronté à des alternatives thérapeutiques ou aux possibilités d'import. Dans un futur proche, il serait utile d'établir des instructions pour organiser la consignation des informations relatives à l'activité de préparation dans les institutions afin d'établir un cadastre et pouvoir proposer un recueil de préparations réalisables dans les institutions de soins. Pour le CHU de Liège, une liste des préparations réalisées ces 10 dernières années est disponible ; pour des questions de lisibilité et d'intérêt, les préparations réalisées moins de 3 fois et les adaptations posologiques pédiatriques ne sont pas détaillées. Sur cette base, un répertoire des préparations a été mis en place (Annexe 2).

Construire

VIII. CONSTRUIRE

1 Avant le projet de construction

1.1 Héritage

À mon arrivée en 2003, les préparations de chimiothérapie se font dans un local non classé, ouvert sur le couloir. Ce local est partagé avec une technicienne qui réalise les analyses des matières premières. Le stockage se fait là où il y a de l'espace... Les paillasse sont en bois et il y a un seul PSM2b à 2 postes (1,5 poste si l'on considère l'espace dont dispose l'opérateur à droite du flux...) (Figure 83).



Figure 83 : Zone de production des chimiothérapies en 2008 – a : stockage du matériel et préparation avant l'entrée dans le PSM2b – b : PSM2b « double » poste – c : zone de stockage des médicaments expérimentaux – d : zone de stockage des perfusions – e : zone de stockage des médicaments – f : évier (unique).

Le suivi de la contamination bactériologique et particulaire est réalisé régulièrement avec le concours du service d'hygiène hospitalière et, aussi incroyable que cela puisse paraître dans ces conditions, la classification de l'environnement est souvent conforme à une classe D voire une classe C, probablement en raison du fonctionnement permanent de l'enceinte de préparation dans un petit espace. Le suivi microbiologique de l'enceinte est assuré périodiquement par la pharmacie et n'a jamais suscité d'inquiétude. Le suivi de la contamination chimique, par prélèvement de surfaces et analyses d'urine chez les préparateurs est également assuré régulièrement, en collaboration avec la médecine du travail. C'est l'augmentation impressionnante de la charge de travail, le projet de construction du centre intégré d'oncologie et

la perspective de l'arrivée de normes en Belgique qui ont permis d'entreprendre des discussions avec la direction générale en vue d'un aménagement des zones de production.

1.2 Balbutiements

En 2005, contrairement à d'autres pays la Belgique ne rédige pas de document national mais la rumeur d'une adhésion aux normes PIC/S se répand. Il se dit qu'un texte est en cours de rédaction et une version « *draft* » est publiée le 25 juillet 2005.

La pharmacie du CHU de Liège souhaite se positionner stratégiquement et s'engager pour le futur. Forte de sa réputation en Wallonie au travers de la préparation de chimiothérapies, d'alimentations parentérales et de lots de médicaments stériles produits à façon, elle est approchée par des partenaires industriels qui souhaiteraient construire des centres de « *compounding* » comme dans les pays anglo-saxons. L'idée est d'allier les expertises industrielle et hospitalo-universitaire afin de fournir des préparations conformes aux normes de qualité les plus strictes à l'ensemble des hôpitaux d'une région. À ces fins une firme en particulier finance l'analyse de la situation au sein du CHU de Liège par une société de consultance spécialisée.

Le choix stratégique se base sur le draft des PIC/S010.01 et opte pour :

- une salle blanche « classique » avec flux laminaires pour toutes les préparations ;
- des isolateurs pour les cytotoxiques, les pénicillines et les autres antibiotiques.

La question qui se posait à ce moment est d'analyser la possibilité de rénover les locaux actuels de la pharmacie en vue d'y implanter une zone de production conforme aux normes à venir. Il y a une prérogative : la zone de production de médicaments doit coexister avec les autres structures de la pharmacie et il faut assurer la continuité des services prestés. La conformation des locaux existants de la pharmacie est *a priori* certes défavorable en raison notamment du type de construction des locaux, de leur situation dans l'hôpital et du manque de locaux techniques à proximité mais il faut mener une analyse complète de la faisabilité. En effet, dans les locaux de la Pharmacie, les plafonds sont constitués de plaques de béton précontraint. Ces plaques sont préformées de manière à y insérer luminaires et diffuseurs d'air. Ces dalles s'emboîtent entre elles à l'aide de tenons mortaises et reposent sur les murs qui forment les locaux. La hauteur utile des espaces de travail, tenant compte de ce faux plafond, varie entre 2.46m et 2.5m suivant la configuration des locaux. L'espace technique qui existe entre le faux plafond et la dalle béton du niveau supérieur a une hauteur utile de +/- 1.10m. La distance de dalle à dalle est donc de 3.7m pour une épaisseur de plaque intermédiaire de 10cm. Cet espace technique est utilisé pour permettre le cheminement des gaines de traitement d'air mais aussi pour permettre le

cheminement d'autres techniques (système de transport pneumatique, tuyauteries d'eau et évacuation d'eaux usées). Une grande partie du câblage électrique repose également sur les plaques de faux plafond en béton précontraint. Pour réaliser des travaux de mise en conformité, il faut donc enlever le faux plafond en béton précontraint pour réaliser une zone à atmosphère contrôlée, permettre leur entretien et leur qualification. Le démontage des faux plafonds existants cause des nuisances importantes pour les activités de la pharmacie et des locaux d'autres unités se trouvant dans les environs. C'est une étape néanmoins essentielle car la hauteur des nouveaux plafonds doit techniquement être comprise entre 2,3m et 2,5m avec un espace technique pour les gaines, les filtres, les registres de réglage, l'instrumentation, l'électricité et les tuyauteries de l'ordre de 1.2m. La valeur minimale de hauteur totale est donc approchée. Le projet rendu planifie les travaux sur une durée de 44 semaines, pour un montant de 3720 €/m² et une surface de 385m². Le projet de « *revamping* » est abandonné car il imposait une mise à l'arrêt des activités de production, il empiétait sur les autres activités de la pharmacie en supprimant, entre autres, bureaux et sanitaires et, de plus, le groupement de traitement de l'air ne trouvait pas sa place dans les espaces étriqués.

1.3 Prise de conscience

Le suivi de l'activité des zones de production démontre très clairement que l'activité de production des chimiothérapies explose, surtout en hôpital de jour. Les nouvelles classes thérapeutiques « supportives » (facteurs de croissance de la lignée blanche, érythropoïétines) modifient la prise en charge des patients : on réalise de nouveaux traitements, on les combine, les patients vivent mieux et plus longtemps avec leur maladie. Une nouvelle classe thérapeutique apparaît et son usage se répand : les anticorps monoclonaux.

En avril 2007 le Professeur Georges Fillet, chef de service d'onco-hématologie, s'inquiète de l'arrivée tardive dans son unité de soins d'hospitalisation des préparations de rituximab. La raison est que la priorité de production est donnée aux patients de l'hôpital de jour ; les conséquences sont que l'arrivée tardive des préparations en salle d'hospitalisation représente une menace pour les patients car il faut exercer une surveillance minutieuse de leurs paramètres, ce qui n'est pas compatible avec le début de soirée. Alerté, l'Administrateur délégué Pol Louis fournit, en cours du trimestre qui suit, les moyens humains nécessaires pour répondre aux besoins. Il s'en suivra une prise de conscience institutionnelle de la criticité de cette activité et de la nécessité de la compter parmi les acteurs essentiels d'un hôpital universitaire doté de services d'oncologie et d'hématologie réputés.

1.4 Impulsion

Au vu de l'évolution de la prise en charge des patients atteints par un cancer il est vite apparu qu'il fallait créer un centre spécifique pour la prise en charge efficiente de cette population. En effet, les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont de plus en plus novateurs ; leur déploiement ne pourra donc pas être rationnellement effectué dans tous les hôpitaux. Par ailleurs les patients sont de plus en plus pris en charge par des équipes multidisciplinaires qu'il faut faire travailler ensemble. Que ce soit en Belgique avec l'Institut Jules Bordet à Anderlecht ou en France avec notamment l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et l'Institut Marie Curie (Paris), ce sont des centres multidisciplinaires dédiés à la prise en charge du cancer qui font référence en la matière.

Le Professeur Georges Fillet a pris les rênes de ce projet et a très rapidement impliqué la Pharmacie dans la réflexion menée. Si un centre d'oncologie de pointe voit prochainement le jour, il faut que les traitements suivent l'évolution. La question qui se pose alors est : la production des traitements de chimiothérapie doit-elle être réalisée au sein du nouvel Institut ou ailleurs ?

Une analyse de risque a été menée en interne afin d'analyser quelle était la meilleure solution pour répondre au nouveau besoin.

Les options étaient :

- dédoubler les zones de production : transférer la préparation des chimiothérapies au centre d'oncologie et rénover la pharmacie existante en zone de production non toxique stérile et non stérile ;
- dédoubler les zones de production avec unité de préparation de chimiothérapies redondante : réaliser la préparation des chimiothérapies pour l'HDJ au centre d'oncologie et rénover la pharmacie existante en zone de production de chimiothérapie et de production non toxique stérile et non stérile ;
- créer un centre de production en dehors de la pharmacie actuelle ;
- créer un centre de production dans le centre d'oncologie ;
- rénover les zones de production au sein de la pharmacie actuelle en révisant le projet à la baisse et en abandonnant certaines fabrications compte tenu de l'envahissement des autres activités de la pharmacie. Cette option a été très rapidement abandonnée.

Quels sont les avantages d'une centralisation unique ?

- La gestion optimale des stocks : il y a peu de différences entre les traitements administrés à l'HDJ et les unités de soins en hospitalisation. En novembre 2008, la valeur du stock de médicaments détenu était d'environ 900 000€ dont 250 000€ de thérapies

orales. En cas de sites de production dédoublés il faut prévoir un double lieu de stockage. Par ailleurs l'utilisation efficace des reliquats permet de faire des économies. Durant le 1^{er} semestre 2008, pour l'oxaliplatine, 24 000€ ont été épargnés soit 22,4% du chiffre d'affaires de cette molécule. En doublant les sites de production, il faut craindre une utilisation moins efficace des reliquats.

- La gestion du personnel : l'AR du 21 mars 2003 rend la présence d'un pharmacien obligatoire pour assumer la surveillance directe des préparations des chimiothérapies. Sur chaque lieu de préparation doit donc être présent un pharmacien hospitalier durant les heures d'ouverture du site de production. Etant donné la difficulté de recruter des pharmaciens (hospitaliers de surcroît) et étant donné le manque d'effectifs auquel nous faisons déjà face pour assumer également d'autres tâches, il s'avérerait difficile de multiplier les sites de production. Le même raisonnement est exactement transposable pour les préparateurs en pharmacie, mis à part le contexte légal.
- Les coûts d'investissement : lors de l'étude de menée en 2006, le prix d'une rénovation de zone est de 3.720 €/m² tandis que le prix de construction d'une zone neuve est d'environ 3 015€/m². Dans une zone de production il y a par ailleurs des surfaces considérables consommées par les surfaces techniques, les couloirs et les sas. Doubler les surfaces de production est donc une option onéreuse.
- Les coûts de fonctionnement et de maintenance : ces postes budgétaires sont également augmentés si les installations sont doublées.

Quels sont les désavantages d'une centralisation unique ?

- La capacité de production : la demande de préparation de cytotoxiques n'est pas constante au cours de la semaine, ni de la journée. Les pics d'activité se situent en début et milieu de semaine et dans la matinée. À ces moments, les capacités actuelles de production sont la plupart du temps dépassées et les retards peuvent s'accumuler. Ces phénomènes de pics d'activité sont bien connus et difficilement évitables.
- Les aspects logistiques : les préparations réalisées par la pharmacie doivent être acheminées dans les unités de soins où elles doivent être administrées. Pour que le patient soit traité dans les délais les plus courts, surtout en HDJ, il faut des retraits en continu pendant les heures d'activité les plus intenses. La présence d'une unité de production sur le site le plus consommateur de chimiothérapies permet de réduire la logistique et diminue le temps d'attente des patients.

Au terme de cette analyse, les options de dédoublement des zones de production ont été abandonnées pour des raisons évidentes de coûts et de personnel.

Afin de se relocaliser de façon stratégique, il fallait désormais définir la surface à rechercher pour mener à bien le projet.

1.5 À la recherche d'une relocalisation

En 2009, c'est le référentiel PIC/S PE010-2 qui est d'application. Sur base des quantités produites et des activités, l'auteur de projets choisi rend les conclusions suivantes : il faut un bâtiment léger de construction métallique ou autre avec une empreinte au sol de 1296m² (24 x 54m), construit sur 3 niveaux d'une hauteur de 3.60m chacun. Le niveau intermédiaire (1) correspond au niveau de fabrication et comprend 150m² de réserve de fabrication (locaux vides). Le niveau rez-de-chaussée (0) comprend le magasin (réception, expédition, « *picking* »), la majorité des bureaux et commodités, le sas personnel général et le sas matériel général, le contrôle de qualité et des locaux annexes (archives, détente, salles de réunion) et quelques locaux techniques (électricité et fluides de process). Le niveau (2) est un niveau technique pour la distribution des utilités, électricité, traitement d'air et la localisation des groupes de traitement d'air.

Les conclusions de cette étude se révèlent surprenantes et laissent la direction générale du CHU dubitative... Où trouver une telle surface, de surcroît sur plusieurs étages. Et est-ce vraiment justifié ? C'est à cette époque qu'avec le Professeur Fillet, nous débutons la visite de centres hospitaliers à l'étranger pour savoir comment ils ont relevé le challenge de produire, entre autres, des chimiothérapies selon de nouvelles normes.

1.6 Concrétisation

En octobre 2010, le cahier des charges pour désigner l'auteur de projet du centre d'oncologie est approuvé par le Conseil d'Administration du CHU.

Face à l'évolution croissante du nombre de préparations et aux perspectives d'expansion attendue de l'activité, un budget est obtenu pour aménager le local où se déroulent les préparations de façon transitoire.

La recherche de surfaces disponibles et adaptées à la construction de la zone de production se poursuit activement, avec le concours de la direction générale.

En 2011 plusieurs événements modifient drastiquement les activités de production. Tout d'abord, les travaux de réagencement de la zone de préparation sont réalisés l'espace d'un WE : les plans de travail en bois sont éliminés au profit de paillasse en INOX, un 2^{ème} PSM2b est installé. Des

espaces de rangement à température ambiante et au froid sont organisés. Ce nouvel agencement permet de doubler la surface de production et de réaliser, dans l'espace dédié de 51,84 m², une démarche de « marche en avant » du processus de fabrication. Néanmoins toutes les activités sont menées dans cet unique volume : encodage et vérification des prescriptions, stockage des médicaments, « *picking* », préparation, contrôle, conditionnement, stockage et délivrance des produits finis. Les patients sont également accueillis dans la zone de préparation pour retirer les médicaments à usage hospitalier.

La même année le CHU décide d'acquérir un entrepôt situé à 7 km du site du Sart-Tilman, propriété jusqu'alors de Lohmann – Rauscher, et de l'aménager en centre logistique en réalisant des investissements importants. Les 7 000m² sont divisés en deux grandes parties : les bureaux, imprimerie, réfectoire et le « *call center* » sur deux étages du côté « Ourthe » et la halle de stockage, d'une hauteur de 8m, avec là aussi trois zones (archives, stockage et tri). Près de 70 agents sont délocalisés à Chênée : le personnel du « *call center* » mais aussi les services « marchés publics », « achat », « facturation », « impression », « graphisme », « scannage d'archives » et puis toute la gestion de la logistique. Une rampe de déchargement « camions », deux entrées « camionnettes », une rampe de chargement « camions » et deux sorties « camionnettes » de l'autre côté du bâtiment encadrent l'infrastructure. Un projet pilote reçoit l'aval de l'AVIQ⁹⁶ et de l'Inspection de la Pharmacie pour délocaliser l'acquisition, le stockage et la distribution des dispositifs médicaux courants et de certains médicaments (solutions de perfusion courantes, alimentation parentérale) et ce sous la supervision d'un pharmacien.

En conséquence de ces changements 2 surfaces contiguës à la pharmacie se libèrent (Figure 84) :

- la zone d'une partie des archives médicales (coloration en bleu clair) ;
- la zone de distribution du matériel stérile et des perfusions (coloration en orange).

Ces emplacements sont stratégiquement positionnés :

- adjacents à la pharmacie hospitalière,
- dans l'alignement vertical de groupes de ventilation existants au niveau -5 et dont l'encombrement permet d'apporter des modifications,
- dans l'alignement vertical de prises d'air aux niveaux -1 et -2,
- à une distance raisonnable de la nouvelle construction du centre d'oncologie.

⁹⁶ L'AVIQ (Agence pour une vie de Qualité) prépare les normes, gère l'agrément et inspecte les 36 hôpitaux généraux wallons et les 4 hôpitaux universitaires francophones. Pour ces 4 hôpitaux universitaires, la gestion de l'agrément et l'inspection sont réalisées par l'AVIQ pour le compte de la Fédération Wallonie Bruxelles.

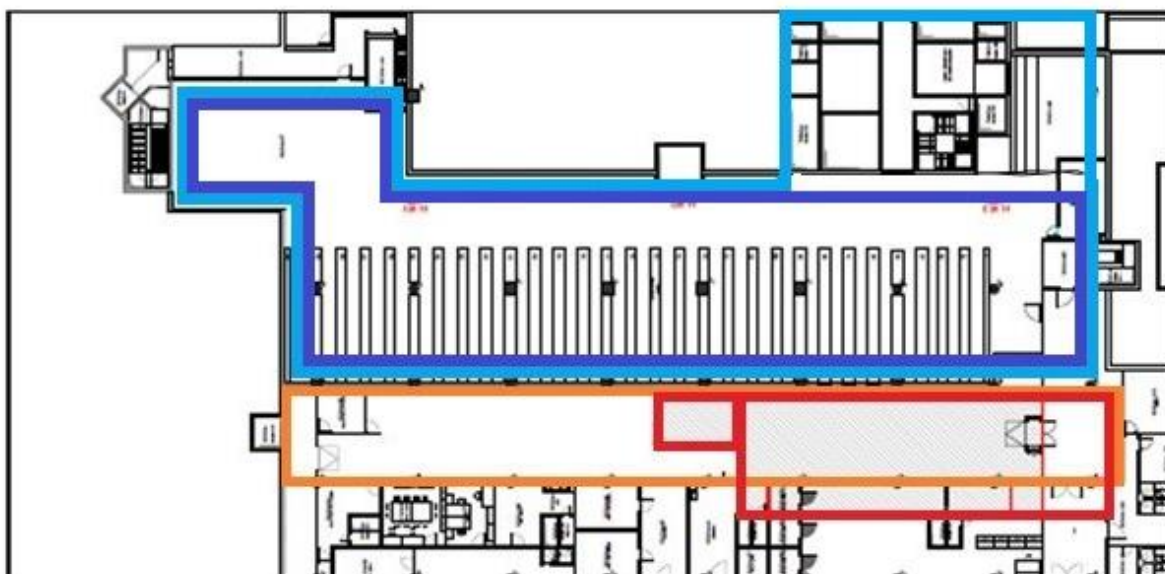


Figure 84 : Zones d'archives (bleu clair) et de stockage des perfusions et dispositifs médicaux (orange) libérées pour être affectées à la zone de production (bleu marine pour la ZAC et rouge pour la partie administrative).

Les surfaces dégagées représentent une surface d'environ 1000m² pour la zone de production (en bleu marine) et de 250m² pour une zone administrative (en rouge) (Figure 84). Elles ont été allouées à la Pharmacie en mars 2011, ce qui a permis de mettre le projet de construction définitivement sur les rails.

2 La construction d'une zone de production

2.1 Visites, partages d'expériences (succès et échecs)

Nous avons effectué des visites dans de nombreuses pharmacies à la découverte de zones de production de chimiothérapies.

Au Centre hospitalier intercommunal de Poissy – Saint-Germain-en-Laye, avec Mme Sylvie Crauste-Manciet, nous avons découvert pour la première fois les isolateurs et l'organisation à mettre en place pour assurer une production de chimiothérapies avec cette technologie. Pour les pharmaciens belges, les isolateurs étaient à l'époque un équipement mystérieux et ingérable. Il s'agissait encore à l'époque d'isolateurs souples, avec une zone de stockage et un hémisphère. C'est là que nous avons pour la première fois compris le principe de fonctionnement d'une zone à atmosphère contrôlée et pris la mesure de l'espace requis pour mener à bien la production, notamment en raison de l'espace occupé par le groupe de traitement de l'air dédié.

Au Centre Marie Curie à Paris, avec Mme Laurence Escalup, nous avons découvert comment organiser la production de traitements de chimiothérapies dans un grand centre, en flux tendu, dans des espaces relativement restreints, avec deux particularités : la préparation de produits

expérimentaux et les débuts de l'automatisation. Nous avons également reçu beaucoup de conseils relatifs à la préoccupation de la prévention des troubles musculo-squelettiques qui affectent bon nombre de préparateurs.

À Lausanne, Mr Grégory Podilsky nous a présenté l'ensemble des zones de production, dont celles dédiées aux préparations stériles non cytotoxiques réalisées en série, comme le CHU de Liège le fait. C'est aussi dans le décours d'une conversation entre le Professeur André Pannatier, à l'époque à la tête du département de pharmacie du CHUV, et le Professeur Georges Fillet que ce dernier a obtenu les clés pour défendre de façon encore plus affutée le projet de la zone de production de la pharmacie. Alors qu'au CHUV le pharmacien appartient au Pôle médical, au CHU de Liège, le pharmacien est PATO⁹⁷. Dans les choix stratégiques et le positionnement du projet, le Professeur Fillet a défendu les intérêts de la Pharmacie auprès de l'Administrateur délégué de l'époque, Monsieur Pol Louis, ce qui a permis au projet de prendre réellement vie.

Au CHU de Tours, Mr Jean-François Tournamille nous a accueilli dans sa structure où la prise en charge des préparations est assistée d'un système informatique de pointe, déployé avec l'École des Mines. Ce système ingénieux permet de travailler en flux tendu en générant le moins d'attente possible pour les patients grâce à une organisation basée sur la production anticipée priorisée sur base de l'heure des RDV des patients et du regroupement des préparations renfermant le même principe actif dans le même cycle de production, augmentant de la sorte l'efficacité de l'organisation, notamment aux heures de pointe des demandes.

Enfin, la visite du 1^{er} centre de lutte contre le cancer en Europe, l'institut Gustave Roussy à Villejuif nous a permis de nous projeter dans un centre qui prenait, à l'époque, en charge près de 85 000 préparations annuelles. Nous y avons appris avec Mr Romain Desmaris ce qu'entraînait un tel volume d'activité : un maintien de l'activité les jours fériés et le samedi, un transport automatisé des traitements vers les unités de soins, et surtout, la mise en garde sur la nécessité de ne pas rassembler tous les isolateurs dans le même espace, afin de garantir un service de production résiduel en cas de sinistre dans un local. Ils avaient en effet été affectés peu de temps auparavant par la consommation lente d'un équipement électrique au cours d'une nuit qui avait rendu l'utilisation de la flotte d'isolateurs impossible. Face à un tel événement, il a fallu solliciter les hôpitaux périphériques pour produire les traitements et accueillir les patients. Au vu du nombre de patients traités, c'était évidemment problématique.

⁹⁷ Personnel administratif, technique et ouvrier.

La visite de pharmacies aux pratiques diverses permet de se projeter de façon plus concrète dans le développement du service à mettre sur pieds. Les témoignages permettent aussi de proposer également des scénarios aux décideurs.

2.2 Contexte réglementaire

Avant de débiter un projet de construction d'une telle ampleur, il est impératif de mener une analyse approfondie du contexte réglementaire et des démarches réglementaires à entreprendre.

Les questions à se poser sont :

- Le contexte réglementaire est-il figé ?
- Quelles sont les modifications vraisemblables, dans quel délai ?
- Faut-il notifier la démarche entreprise auprès d'un organisme ? Lequel ? Quel délai de réponse ?

Au moment de notre démarche, les PIC/S010.3 sont publiées mais aucun texte belge ne les fixe dans le cadre légal ; il ne s'agit encore que de supputations. Cependant, au vu de leurs exigences relativement consensuelles au regard des autres référentiels, c'est sur ces bases que les réflexions de fonctionnement opérationnel ont été arrêtées. À l'époque les pharmaciens pensaient qu'un texte réglementaire serait publié par les autorités belges, sur base du contenu des PIC/S010.3.

En Belgique il n'y a pas besoin d'autorisation spécifique pour entreprendre l'aménagement d'une zone de production de médicaments non stériles, stériles et cytotoxiques dans un établissement hospitalier, contrairement à la France où une demande d'autorisation, que ce soit pour un aménagement ou une construction, doit être effectuée auprès de l'ARS qui dispose d'un délai d'instruction de 2 mois. Néanmoins, toutes les autorisations légales par rapport au déroulement d'un chantier dans un établissement de soins doivent être obtenues ; elles ne concernent cependant pas directement le pharmacien.

2.3 Choix d'un auteur de projet

Un cahier des charges pour désigner un auteur de projet pour la construction des zones de production est rédigé par le service « marchés publics » et les pharmaciens du CHU de Liège en 2012.

Il s'agit d'un marché de service à prix global dont le titre est « Désignation d'un Auteur de Projet pour l'aménagement de surfaces de production de préparations non stériles, de préparations

stériles et de préparations cytotoxiques dans des surfaces non parachevées au niveau - 4 du Bloc central du CHU de Liège au Sart-Tilman ».

Les missions confiées à l'auteur de projet sont multiples :

- mission complète d'architecture ;
- mission d'aide à la décision sur la création d'un local pour les analyses microbiologiques et, le cas échéant, à son intégration dans le projet ;
- mission d'aide à l'acquisition d'équipements spécifiques adaptés aux différents types de production, leur stockage et flux dans l'unité ;
- mission complète d'intégration des diverses techniques avec les techniques primaires et secondaires existantes au CHU du Sart Tilman ;
- mission complète d'études techniques pour la ventilation, l'air conditionné, l'installation électrique, la distribution des fluides sanitaires, la distribution de l'eau pour la protection contre l'incendie ainsi que les installations de téléphonie, de transmission de données, de détection incendie, les réseaux d'égouttage et l'éventuel traitement des eaux, la récupération des produits toxiques, l'évacuation des effluents toxiques, les contrôles d'accès,... ;
- mission complète de coordination de la sécurité / santé sur les chantiers temporaires ou mobiles ;
- mission complète de coordination et de planification des différents lots ;
- mission de surveillance générale et de contrôle de l'exécution ;
- mission de contrôle des coûts et du respect des budgets ;
- mission d'intégration d'un système de transport pneumatique des préparations oncologiques vers les unités de soins ;
- mission de validation des salles blanches.

Les délais d'exécution maximum sont également intégrés dans le cahier des charges, avec l'obligation que les différentes phases se succèdent sans interruption.

- Programmation fonctionnelle et établissement de l'avant-projet approuvé par les utilisateurs	1 mois
- Programmation détaillée	2 mois
- Établissement du projet (plans de réalisation)	1 mois
- Établissement des cahiers spéciaux des charges	1 mois
- Consultation des entreprises et procédure de désignation des adjudicataires des différents lots	2 mois

- Réalisation des travaux – période de chantier 8 mois
- Réception des travaux et validation des salles blanches 1,5 mois

Les critères choisis pour l’attribution du marché sont répartis sur un total de 100 points selon la clé de répartition suivante :

- Valeur technique des services proposés – Méthodologie 40 points
- Montant de l’offre 40 points
- Moyens humains mis à disposition 20 points

Il est imposé à l’adjudicataire, en accord avec le CHU de Liège, de prendre tous les contacts nécessaires à une parfaite coordination des travaux de l’œuvre. Ces contacts s’établissent tant avec les auteurs des programmes qu’avec les auteurs d’études d’architecture, de stabilité, de chauffage, d’électricité et autres. Par ailleurs, l’adjudicataire s’engage à participer aux réunions de coordination à la demande du CHU de Liège.

Le 19 décembre 2012 le CA du CHU de Liège approuve le budget d’investissement de la nouvelle zone de production.

L’appel d’offres est approuvé par le CA du 24 avril 2013 et publié dans la foulée au Journal Officiel de l’Union Européenne.

L’auteur de projet est désigné en septembre 2013.

Le planning prévu est :

- Programmation détaillé et présentation de l’avant-projet Mars 2014
- Étude détaillée, plans et réalisation des cahiers spéciaux des charges Mai 2014
- Début des travaux Janvier 2015
- Fin des travaux Décembre 2015
- Réception et mise en service : Février 2016
- Qualification Mars 2016

2.4 Activités chiffrées

Pour dimensionner correctement les surfaces requises pour l'aménagement de la nouvelle zone de production, il est nécessaire de faire un relevé minutieux de l'activité existante et de se projeter à 10 voire 15 ans pour chaque type d'activité.

Les questions à se poser sont :

- Quelle est l'évolution attendue de la pratique existante ?
- Le regroupement d'activités est-il envisagé ?
- La sous-traitance d'une partie de l'activité est-elle possible ? Dans quelle proportion ? Avec quelle répercussion économique ?
- De nouvelles activités sont-elles à inclure dans le projet ?

Le travail effectué fin 2013 donne les résultats suivants :

Activité de production	Quantité annuelle	Quantité maximale journalière	Nombre de personnes (ETP)
Non toxique, non stérile	52 800	2 603	0 pharmacien
Non toxique, stérile	28 800	537	5,25 préparateurs
Toxique, stérile	30 800	207	1.25 pharmacien 5.8 préparateurs
Essais cliniques	1 375	13	1 pharmacien 1.8 préparateurs

L'hypothèse à ce moment est que la pharmacie fera face à une augmentation de l'activité ; la construction du nouveau bâtiment d'oncologie va augmenter le nombre de patients à traiter. Après une enquête interne sur les provinces de Liège et de Luxembourg, le nombre de préparations d'anticancéreux est estimé, à terme, à 60 000 unités par an. La sous-traitance en tant que demandeur n'est pas envisagée mais celle en tant que prestataire est soupçonnée.

Les nouveaux services attendus sont :

- préparation centralisée des anticorps monoclonaux non cytotoxiques,
- préparation centralisée de doses standardisées d'antibiotiques / antifongiques pour les patients à risques,
- préparation centralisée de doses unitaires de suspensions pour éviter le broyage des comprimés,
- préparation centralisée de doses unitaires des médicaments multidoses (solutions, sirops, semi-pâteux).

Il y a également une volonté institutionnelle dont la vision est partagée avec l'Université de Liège pour fabriquer les médicaments expérimentaux destinés, entre autres, aux études académiques.

Plus de 10 ans après il faut constater qu'il y a eu une expansion des activités déjà connues plutôt que le développement de nouveaux services. L'activité de fabrication de médicaments expérimentaux à l'échelle de pilotes a finalement été abandonnée. Cette activité nécessite une autorisation GMP par type de production et, face à la multitude de cas de figure à envisager mais surtout à l'activité hospitalière à maintenir, la cohabitation des deux projets dans le même environnement s'est avérée impossible. Enfin, ces dernières années ont vu l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques dont celle des lymphocytes modifiés par une séquence génétique (CAR-T cells). Si la gestion des produits commerciaux ne concerne pas les services de production, le processus de fabrication des CAR-T avec des séquences génétiques inédites requiert un environnement de production hyper spécialisé. Il y a fort à parier que les années futures nous réserveront de nouveaux défis à relever.

2.5 Description qualitative des processus

2.5.1 Description des activités

Chaque type de préparation doit faire l'objet d'un inventaire détaillé de l'activité.

- Expliquer le type de préparation réalisée.
- Combien d'unités préparées ? Combien de lots préparés ?
- Détailler par jour, par semaine, par an.

2.5.2 Liste des produits manipulés

La liste des produits stockés et manipulés doit être établie avec précision (identification, quantités en stock) afin de concevoir les espaces de stockage et les niveaux de protection adaptés. Ces aspects concernent la sphère pharmaceutique (réduction de la contamination chimique générée par les conditionnements de médicaments de chimiothérapie) ou la sphère légale (séparation des produits comburants, irritants,...).

2.5.3 Analyse de risque

Pour chaque type de production il faut lister les risques encourus pour :

- le personnel de l'unité de production,
- le patient,
- l'environnement.

2.5.4 Description des processus

Pour chaque type de production il est utile de décrire l'ordre chronologique de chaque opération-type en notifiant les étapes critiques et en listant les équipements nécessaires.

- Flow Décrire les étapes détaillées de la production
- Etapes critiques Développer le(s) point(s) d'attention de ce flow
- Equipement Décrire le(s) équipement(s) spécifique(s) requis

Les flux suivants font l'objet d'une description détaillée :

Processus transversaux	Commandes
	Matières premières
	Matières premières achetées
	Matières premières transférées
	Médicaments cytotoxiques
	Traitement des conditionnements primaires
	Préparations
Processus transversaux	Préparations officinales
	Préparations magistrales
	Préparations non stériles
	Gélules, poudres
	Semi-solides
	Suppositoires
	Suspensions, sirops, solutions
	Préparations stériles
	Filtration stérilisante
	Répartition / préparation aseptique
	Stérilisation finale
	Stérilisation finale à la chaleur humide
	Stérilisation finale à la chaleur sèche
	Lyophilisats
	Préparations oncologiques
	Production extemporanée
	Production anticipée
	Délivrance aux patients externes
	Médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques
	Préparation d'un IMP cytotoxique
	Préparation d'un IMP non cytotoxique
	Dispensation d'un IMP à un représentant du PI
	Retour d'un IMP à la pharmacie

A titre d'exemple, voici le flux de la préparation non stérile des suspensions, sirops et solutions (Figure 85).

Production de préparations non stériles

Suspensions, sirops, solutions

FLOW	ÉTAPE CRITIQUE	ÉQUIPEMENT
Picking • matières premières • conditionnement • matériel	• traçabilité • encombrement • respect des flux (personnes – matières – déchets)	• douchette/PC • plateaux - chariot
Pesées (Mesure des volumes)	Identification – validation intervalle	• balance - aspiration • douchette – PC • matériel spécifique (éprouvettes graduées)
Mélanges	• homogénéisation • particules (générées) • taille des lots (1 => ?)	• mélangeurs ? • aspiration particules • cuves • plaque chauffante
Remplissage	• taille des lots (1 => ?) • homogénéité	Pompe
Echantillonnage pour QC	• tests pharmacopée • contrôles selon dossier	Transfert vers QC adapté
Quarantaine	• échantillon => échantillonthèque	• frigo • température ambiante
Etiquetage	• Usage interne/externe	• ?
Libération pharmaceutique	/	/
Sortie préparation vers point de retrait	• traçabilité • respect des conditions de conservation	• plateaux - chariot

Figure 85 : Description qualitative d'un processus (préparation des suspensions, sirops et solutions).



L'ensemble des flux élaborés est disponible en flashant le QR code ci-après.

2.6 Flux connectés

Les flux générés par les différentes activités doivent être étudiés. Il s'agit de recueillir les informations concernant les 3 flux habituels « humains », « matières » et « déchets » et les détailler (Figure 86).

Flux humain	Personnel de la zone de production	Extérieur / NC / zones classées
	Personnel de la pharmacie	Interactions (entrée / sortie / guichets)
	Personnel hospitalier	Interactions (guichets)
	Personnel technique - accompagné	Extérieur / NC / zones classées
	Personnel d'entretien	Extérieur / NC / zones classées
	Patients	Interactions (guichet)
Flux de matières	Matières premières « vrac »	Registre
	Spécialités pharmaceutiques	Décartonnage (décontamination)
	Consommables « internes »	Articles de l'approvisionnement général
	Consommables « externes »	Articles commandés spécifiquement
	Médicaments expérimentaux	Circuit court
	Préparations IMP	Guichets
	Préparations en lot	Quarantaine puis libération
	Préparations magistrales	Contrôle libératoire puis guichets
Déchets	Produits toxiques ou assimilés	Poubelles B2, retrait toutes les 24h
	Produits non toxiques	Poubelles classiques + B2
	Consommables	Poubelles classiques
	Produits IMP	Retour circuit court vers EC
	Papier	Collecte spécifique
	Feuilles de préparation	Collecte spécifique (confidentialité)

Figure 86 : Flux humains, matières et déchets.

Avec le détail des flux énumérés un plan des flux connectés peut être édité (Figure 87). Cette étape est essentielle pour les étapes ultérieures de conception qui doivent impérativement respecter les principes validés dans ce plan.

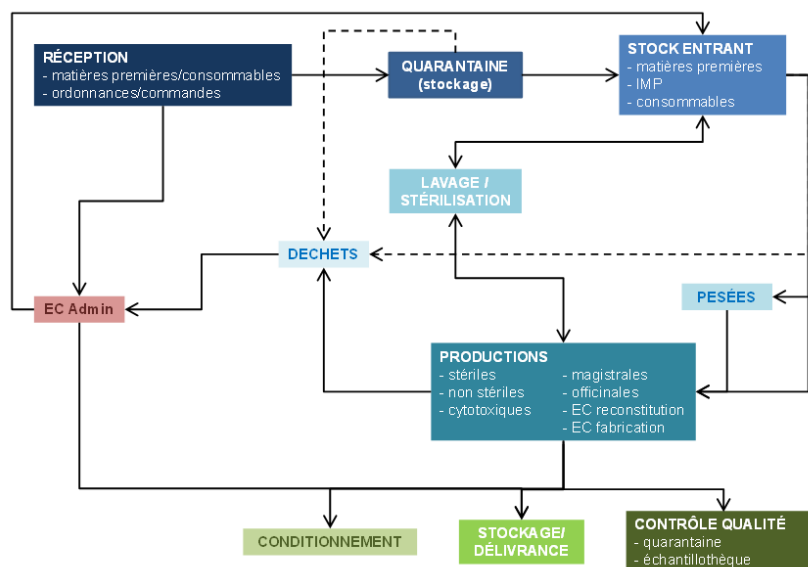


Figure 87 : Flux connectés dans la future zone de production.

2.7 Lay-out général

Sur base des informations recueillies précédemment, un plan de principe peut être élaboré (Figure 88). Ce document général compile les données préalablement récoltées dans toutes les séquences de travail. Ce premier plan est virtuel, il ne présage en rien des surfaces ou localisations ultérieures. C'est à ce niveau que la collaboration avec un bureau d'études spécialisé est particulièrement appréciable. En effet, intuitivement, le pharmacien a une vision à terme de la zone de production et se projette dans les futurs agencements comme il le ferait dans sa vie privée. Le bureau d'études agit de façon pragmatique en créant ce genre de document essentiel à la poursuite de l'aménagement de la zone de production.

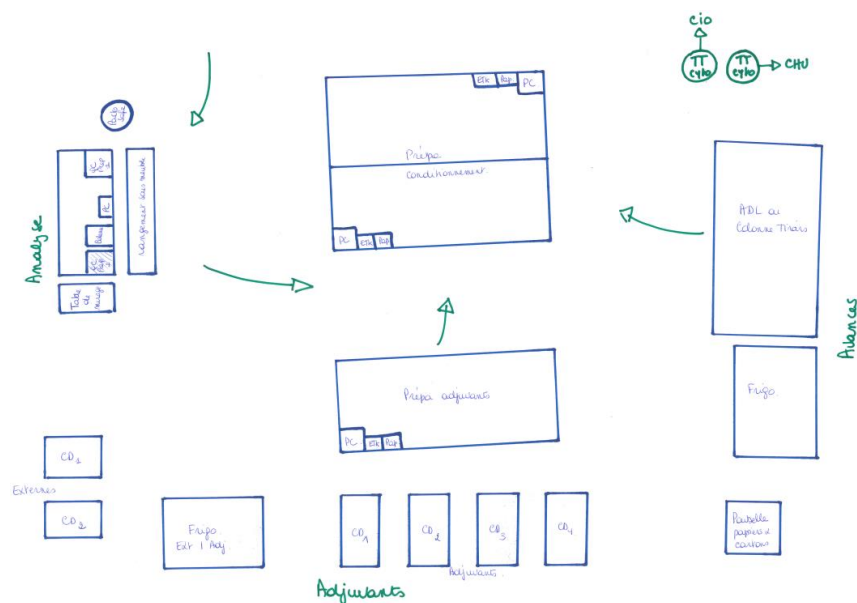


Figure 89 : Exemple du plan conceptuel pour le local de libération et d'expédition des chimiothérapies.

2.9 RDS – Room Data Sheet

Pour chaque local, il faut ensuite détailler sur des documents appelés « Room Data Sheet » les informations détaillées relatives à tous les équipements prévus (Figure 90).

Sur ces documents il faut, outre les équipements, mentionner :

- les équipements sanitaires et le type de robinetterie,
- le type d'éclairage,
- le type de prises et le relais en cas de rupture de l'alimentation (reprise de secours, prise no break),
- les réseaux requis (informatique, interphonie),
- les protections (incendie, extraction forcée).

Il est important de mentionner que pour les équipements particuliers tels que les isolateurs ou les enceintes de stockage, il faut fournir les caractéristiques techniques telles que :

- le poids et la surface au sol (pour calculer la pression exercée sur le plancher),
- la puissance électrique :
 - pour dimensionner correctement le tableau électrique,
 - pour évaluer le dégagement de chaleur et adapter, au besoin, la ventilation.

Bureau d'études:



3844 - CHU Liège

Room data sheet

Client:



INFORMATIONS GÉNÉRALES

Nom du local	Prod cytos libération	Occupation #pers.	4		
Code du local	049	Classification	D		
Description des activités et opérations spécifiques	QC Cytos (QC Prep, mirage, gravimétrie) et stockage des prépas en attente de délivrance	Risque			
		Pression (++ / --)	15		
		Longueur (m)	Largeur (m)	Surface (m²)	
		Room		40	
PAL dimensions					

EQUIPMENTS

	Longueur	Largeur (mm)	Hauteur (mm)	Sur table/ au sol	Fixe/mobile	Fluides	Données Spécifiques
Equipements de production							
PC				table	fixe 4		
Imprimante				table	fixe 3		
Imprimante				table	fixe 3		
Distribution gants				mur	fixe 3		
QC Prep				table	fixe 2 (1+7)		
Balance				table	fixe 1		
Tablette mirage	510	630	200	table	fixe 1		alimentation électrique
Télétube cytos vers CHU							
Télétube cytos vers							
Mobilier							
Poubelle carton				sol	fixe 1	-	
Pactosafe				sol	fixe 1	-	alimentation électrique
Plan de travail	2100			sol	fixe 1		
Rangement sous plan de travail	2100			sous table	fixe 1		
Table suremballage	2100			sol	fixe 2		
Colonne tiroirs - Système ADL (Armoire)				sol	fixe 1		3 m ?
Réfrigérateur				Sol	fixe 2		
Plan de travail préparation kits	2100				fixe 1		
Chariots dotation	483	610	1750	Sol	mobile 8		

Figure 90 : Exemple de RDS pour le local de libération des chimiothérapies.

2.10 Contraintes techniques

Au moment d'établir les plans, il peut y avoir des contraintes techniques qui imposent de réviser certains travaux déjà exécutés. Dans un bâtiment existant il faut tenir compte des caractéristiques connues du local et de ses composants, sous-plafonds compris. Ces zones sont extrêmement encombrées et le plan de câblages et de tubulures est certainement l'un des plus complexes à établir. Au CHU de Liège, l'une des particularités ayant compliqué la tâche du bureau d'études est la présence, tous les 7m20, de colonnes porteuses en béton armé. Évidemment ces colonnes doivent rester en place mais elle doivent toutes être coffrées, en tentant de les rendre invisibles dans la future zone de travail.

2.11 Conception

La livraison des premiers plans de locaux, accompagnés des RDS détaillées est une vraie délivrance car il s'agit, pour la première fois, de toucher au concret !

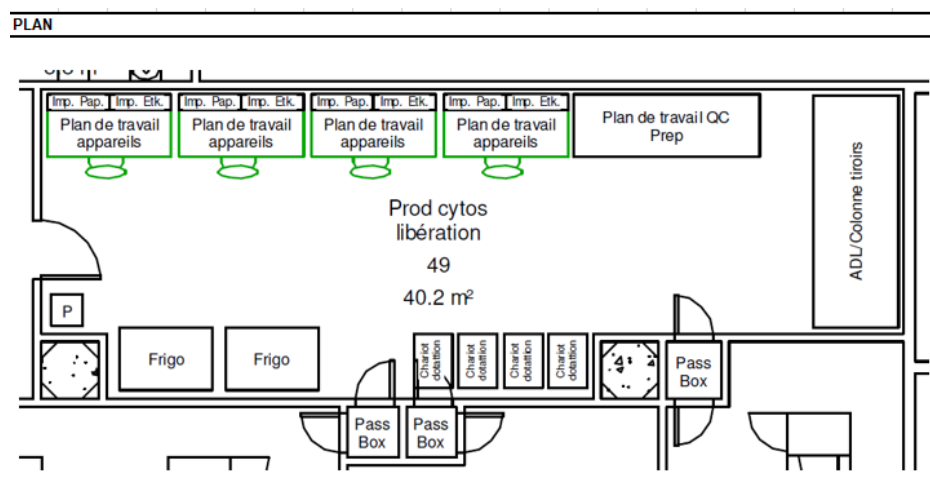


Figure 91 : Exemple de plan de conception (zone de libération des chimiothérapies).

Pièce par pièce il faut évidemment valider le contenu des plans et des RDS et, éventuellement, faire les ajustements requis.

2.12 Plan final

La réception du plan final est enfin, pense-t-on, le moment de libération...

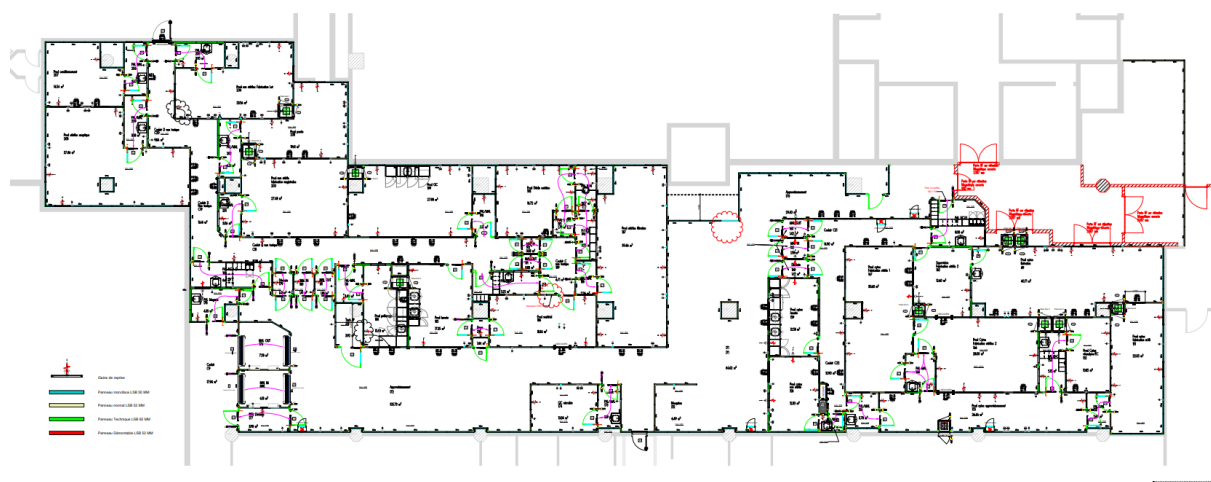


Figure 92 : Plan architectural des zones de production.

Il faut par contre savoir que le plan tel qu'il est affiché fièrement (Figure 92) n'est que l'un des multiples plans conçus à réviser avec le bureau d'études. L'ensemble des plans sont classés selon la technique spéciale concernée.

Il existe toute une série de plans « ARCHI » pour l'architecture, de plans « BSE » pour « bâtiments, structures et équipements », de plans « ELEC » pour l'électricité et de plans « HVAC » pour la ventilation.

ARCHI				
ARCHI	3844-01103-00	3844 CHU de Liège - Layout Incendie	1/100	A1
ARCHI	3844-01105-00	3844 CHU de Liège - Plan d'architecture (n° locaux, n° portes, implantation vitre, vitre à briser, panneaux démontables, trappes d'accès faux plafond...)	1/100	A1
ARCHI	3844-01106-00	3844 CHU de Liège - Introduction des équipements	1/100	A0
ARCHI	3844-01108-00	3844 CHU de Liège - Intégration salles blanches au Master plan général du niveau -4	1/100	A3
ARCHI	3844-01300-00	3844 CHU de Liège - Mobilier - Elevations	1/100	A0
ARCHI	3844-01400-00	3844 CHU de Liège - Implantation interlocking		
ARCHI	3844-01401-00	3844 CHU de Liège - Principe d'interlocking		
ARCHI	3844-01402-00	3844 CHU de Liège - Plan d'introduction des équipements		
BSE				
BSE	3844-06100-00	3844 CHU de Liège - P&ID EC	N/A	A3
BSE	3844-06100-00	3844 CHU de Liège - P&ID EG	N/A	A3
BSE	3844-06100-00	3844 CHU de Liège - P&ID VI & VIC	N/A	A3
BSE	3844-06200-00	3844 CHU de Liège - Routing tuyauteries EC, EG, VI & VIC	1/100	A0
BSE	3844-06201-00	3844 CHU de Liège - Routing tuyauteries EFS, ECS, EA, ACI, EDI	1/100	A0
ELEC				
ELEC	3844-03100-00	Schéma de principe intrusion	N/A	A3
ELEC	3844-03101-00	Schéma de principe contrôle d'accès	N/A	A3
ELEC	3844-03102-00	Schéma de principe incendie	N/A	A3
ELEC	3844-03103-00	Schéma de principe de la gestion de l'éclairage	N/A	A3
ELEC	3844-03104-00	Schéma de principe de la distribution électrique	N/A	A3
ELEC	3844-03105-00	Schéma unifilaire de distribution électrique	N/A	A3
ELEC	3844-03200-00	Implantation tableau elec. niv -5 + CDC	1/100	A1
ELEC	3844-03201-00	Implantation tableau elec. niv -4 + CDC	1/100	A1
ELEC	3844-03202-00	Implantation des FEM	1/100	A1
ELEC	3844-03203-00	Implantation des éclairages + éclairage de secours	1/100	A1
ELEC	3844-03204-00	Implantation détecteur incendie Locaux	1/100	A1
ELEC	3844-03205-00	Implantation détecteur incendie FP	1/100	A1
ELEC	3844-03206-00	Implantation contrôle d'accès	1/100	A1
ELEC	3844-03207-00	Implantation des prises data	1/100	A1
ELEC	3844-03208-00	Implantation interphone	1/100	A1
ELEC	3844-03209-00	Implantation anti intrusion	1/100	A1
ELEC	3844-03210-00	Implantation EMS	1/100	A1
HVAC				
HVAC	3844-02100-00	3844 CHU de Liège - P&ID HVAC - Zone toxique	N/A	A1
HVAC	3844-02101-00	3844 CHU de Liège - P&ID HVAC - Zone non-toxique	N/A	A1
HVAC	3844-02200-00	3844 CHU de Liège - Implantation des bouches	1/100	A1
HVAC	3844-02300-00	3844 CHU de Liège - GP/GE - Routing pulsion	1/100	A0
HVAC	3844-02301-00	3844 CHU de Liège - GP/GE - Routing extraction	1/100	A0
HVAC	3844-02400-00	3844 CHU de Liège - Plan des classifications	1/100	A1
HVAC	3844-02401-00	3844 CHU de Liège - Plan des cascades de pressions	1/100	A1
HVAC	3844-02402-00	3844 CHU de Liège - Répartition des groupes	1/100	A0

Figure 93 : Liste des plans de la zone de production du CHU de Liège (P&ID = « piping and instrumentation design = plan des tuyauteries, EC = eau chaude, EG = eau glacée, VI = « valve indicator » = présence d'une valve, VIC = « valve indicator controller » = présence d'une valve de contrôle, EFS = eau froide sanitaire, ECS = eau chaude sanitaire, EA = eau adoucie, ACI = eau produite par un chauffe-eau, EDI = eau déminéralisée, CDC = chemin de câbles, FEM = forces électromotrices (par prise), FP = faux plafonds, EMS = « environmental monitoring system » = surveillance en continu de l'environnement, GP/GE = groupe de pulsion/groupe d'extraction.

2.13 Cahiers des charges, clauses techniques particulières

Le cahier des charges a été conçu en trois lots distincts : parachèvement, HVAC et électricité.

Chaque document renferme les clauses techniques particulières qui permettront aux adjudicataires de rendre offre selon les besoins définis en détails. C'est le bureau d'études qui définit les caractéristiques techniques et chaque élément est discuté avec le pharmacien pour s'assurer de la compréhension réciproque des besoins.

Le lot « parachèvement » est le plus lourd. On y retrouve :

- Enveloppe
 - Panneaux (âme, parement, couleur, simple-face, démontable, bi-affleurant)
 - Faux-plafonds : rampables, boîtes pour cassette FFU (*fan filter unit* = unité de filtration avec ventilateur), dalles, trappes de visite
 - Arrondis
 - Percements
 - Siliconage
 - Passage de câbles dans les cloisons
 - Équipements intégrés aux cloisons
 - Reprises basses
 - *Passbox* (passe-plat)
 - *MAL-Dryer* (passe-plat matériel séchant)
- Sols
 - Préparation du sol (grenailage, ponçage, Egaline®)
 - Recouvrement de sol
 - Joints de dilatation
 - Avaloirs
 - Protection du sol
- Menuiserie intérieure
 - Portes (battantes, coupe-feu)
 - Volet rapide
 - Quincaillerie
 - Miroirs
 - Vitrages (bi-affleurants, à briser)
 - Mobilier fixe (stratifié, massif, lave-mains, éviers, crochets, porte-manteaux)
 - Éclairage (luminaires, éclairages de sécurité, éclairage anti-panique)
- Interlocking

Le lot « HVAC » est le plus critique.

- Hydraulique
 - Tuyauteries et robinetterie
 - Chauffage et eau glacée (calorifuge, tuyauterie)
 - Vapeurs et condensats (rampes d'humidification, isolation)
 - Eau de ville, eau chaude sanitaire, eau osmosée

- Gaz (air comprimé)
- Eau purifiée (production, stockage et distribution)
- Centrale de traitement de l'air
 - o Gainage
 - o Filtration (G4, H14)
 - o Régulateurs (boîtes à débit variable – VAV – et à débit constant – CAV –)
 - o Bouches de pulsion et d'extraction
 - o Clapets coupe-feu
 - o Conditionnement d'air
- Instrumentation
 - o Sondes de température
 - o Sondes de pression
 - o Détecteurs de débit
 - o Régulation

Le cahier des charges « électricité » fait appel à moins de techniques spéciales mais chaque article doit être conforme en tous points aux besoins d'une zone à atmosphère contrôlée.

- Réseau de distribution
- Mise à la terre
- Onduleur (gestion des alarmes)
- Tableau de distribution
- Parafoudre
- Système de canalisation de distribution
- Prises de courant
- Éclairage
- Contrôle d'accès
- Système anti-intrusion
- Centrale incendie
- Monitoring de l'environnement
- Câbles structurés (téléphone, wifi, carillons)
- Interphonie

2.14 Limite des entreprises

Compte tenu du nombre d'intervenants et du phasage complexe d'un tel chantier, les limites d'entreprises ont été clairement définies entre les parties. Étant donné le principe du concept

choisi de la boîte dans la boîte (le CHU a fourni la boîte vide et le bureau doit construire la boîte à insérer dedans) les services techniques du CHU ont du se coordonner avec l'ensemble des prestataires. La Figure 94 illustre les responsabilités de chaque maître d'œuvre.

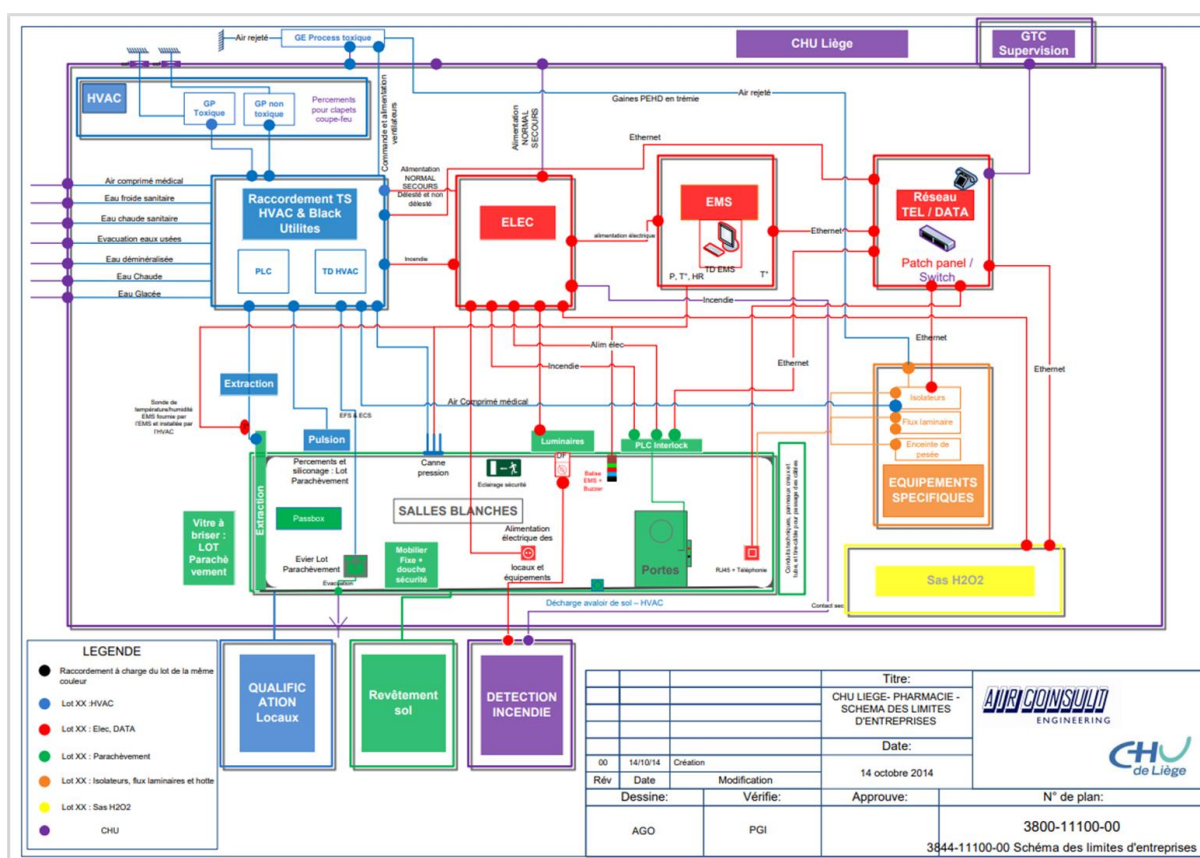


Figure 94 : Schéma des limites d'entreprises entre les maîtres d'œuvre HVAC, électricité, parachèvement et CHU.

2.15 Phasage des travaux et continuité activité

La continuité de l'activité est à assurer dans un projet de rénovation des zones. Dans notre projet cette préoccupation n'a pas du être gérée étant donné que la zone choisie pour la construction était vide au moment du début des travaux.

Le phasage des travaux a été entièrement géré par le bureau d'études.

La 1^{ère} phase des travaux a consisté à retirer le faux plafond constitué de dalles de béton épaisses et à les évacuer, une après une, après les avoir fragmentées⁹⁸.

⁹⁸ En raison des nuisances sonores et de la poussière générée, ce chantier a du être programmé exclusivement durant les premières heures de la nuit car un nettoyage intégral des couloirs était nécessaire après chaque morceau de dalle enlevé.



Figure 95 : Destruction du faux plafond du CHU de Liège, niveau -4, en vue de la construction de la zone de production. Les dalles sont sciées sous eau (a) puis descendues (b). Le faux-plafond résiduel est solidement étançonné (c) et les dalles sont extraites de la zone (d).

La suite des travaux s'est déroulée avec l'ensemble des corps de métiers dans les grandes étapes suivantes :

- préparation et égalisation du sol,
- installation des groupes de ventilation, des tuyauteries, des boîtes de régulation,
- installation électrique,
- installation des lisses au sol,
- montage des murs avec intégration des différentes techniques dans les parois sandwichs,
- fermeture du chantier,
- finitions,
- qualifications.

2.16 Suivi des travaux et réunions de chantier : place du pharmacien

Le suivi des travaux a été assuré par le bureau d'études, en collaboration étroite avec le pharmacien. Les réunions hebdomadaires de chantier faisaient l'objet de la rédaction d'un PV de réunion, transmis systématiquement au pharmacien. La force d'une telle collaboration réside dans l'efficacité des réunions de chantier entre gens du métier sans sacrifier l'implication du pharmacien. L'ingénieur responsable de la mission revenait vers l'équipe pharmaceutique pour des échanges réguliers sur la situation, dans un langage adapté. Il a également organisé régulièrement les visites du chantier afin de montrer l'avancement des travaux mais aussi toutes

les techniques cachées pour que nous puissions totalement nous approprier notre zone de production.

2.17 Qualifications

2.17.1 Qualification de conception

La qualification de la conception ou CQ (*conception qualification*) est la première étape du processus de qualification. Elle consiste à démontrer que la conception proposée de la zone et de ses équipements est conforme aux exigences, aux spécifications techniques et aux besoins. Elle inclut l'analyse des plans, des schémas fonctionnels, des fiches techniques et des critères de performance et s'assure que les choix opérés sont adaptés à l'usage prévu.

Cette étape a été réalisée entre le CHU et le bureau d'études.

2.17.2 Qualification de l'installation

La qualification d'installation ou IQ (*installation qualification*) vise à démontrer que l'équipement a été installé correctement selon les spécifications du fabricant et les exigences requises. Elle comprend la vérification de la présence et de la conformité de chaque élément. Les documents associés incluent les manuels techniques, les certificats de conformité, les plans d'installation et les protocoles de test. L'IQ valide également que l'environnement d'installation (température, humidité, alimentation électrique,...) est conforme aux prérequis. Elle est indispensable pour garantir que l'équipement est prêt à fonctionner dans des conditions maîtrisées et reproductibles. Toute non-conformité détectée à ce stade doit être corrigée avant de passer à l'étape suivante.

Cette étape a été réalisée par le bureau d'études et les maîtres d'œuvre. L'organisme certificateur choisi par le bureau d'études a vérifié ce travail lorsqu'il a effectué la qualification opérationnelle.

2.17.3 Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle ou OQ (*operational qualification*) consiste à vérifier que le système fonctionne conformément aux spécifications dans des conditions contrôlées. Elle inclut des tests fonctionnels, des simulations de fonctionnement, des essais de sécurité, et des vérifications de performance. Les paramètres critiques (température, pression, débit, vitesse,...) sont mesurés et comparés aux tolérances définies. L'OQ permet de démontrer que le système répond aux exigences de fonctionnement dans toutes les plages prévues. Elle est souvent réalisée avec des charges simulées ou des produits non critiques. Les résultats sont documentés dans des rapports de qualification, et les écarts doivent être analysés et corrigés. L'OQ est une étape clé pour assurer la fiabilité et la reproductibilité du système avant son utilisation réelle.

Cette étape a été réalisée par le bureau d'études et les maîtres d'œuvre puis par l'organisme certificateur choisi par le bureau d'études. Dans le décours de cette qualification, de nombreuses modifications ont dû être apportées à l'HVAC. En effet, le chantier de la zone de production était le premier ouvrage de cette technicité de pointe exécuté par le maître d'ouvrage. Beaucoup d'approximations dans le réglage des boîtes de débit ont dû être rectifiées et cette étape fut longue et semée d'embûches...

3 Investir la nouvelle zone

3.1 Déménagement

En raison de la crise sanitaire, le déménagement vers la zone de production a été quelque peu précipité. En effet, en mars 2020, quand les mesures de distanciation sont imposées, la préparation des chimiothérapies dans l'ancienne zone de production devient critique. Et pour cause, compte tenu de l'activité de préparations globalement maintenue et de la faible surface des locaux, il était impossible de respecter les consignes de distanciation, ce qui a créé pas mal d'angoisses au sein de l'équipe. Au même moment, les patients ont très rapidement dû être testés pour prouver leur non-contamination avant de venir à l'hôpital pour y recevoir leur traitement de chimiothérapie. Cet événement s'est révélé un atout puisque les feux verts pour préparer les chimiothérapies étaient bien mieux anticipés qu'en situation normale. En conséquence, les équipes ont pu peu à peu s'approprier les nouvelles zones de production qui avaient été qualifiées par le bureau d'études. Cette transition en douceur, sans la pression de la demande des étages, a permis aux équipes d'effectuer une rotation dans ces locaux plus vastes, aérés, tout en s'appropriant les nouveaux équipements. Finalement la « nouvelle » zone a attiré de plus en plus de préparateurs qui, une fois leurs marques trouvées, ont donné l'impulsion pour accélérer le déménagement.

Les portes de la « vieille » zone se sont refermées le 27 septembre 2020, en déménageant ce jour (férié en Belgique au CHU de Liège), toutes les activités de production cytotoxique dans les nouveaux locaux. Le reste des activités a été déménagé progressivement au fil des mois et des qualifications des autres équipements.

3.2 Qualification de Performance et requalifications

La qualification de performance ou PQ (*performance qualification*) est la dernière étape de la qualification. Elle vise à démontrer que le système ou l'équipement fonctionne de manière stable et conforme dans les conditions réelles de production. Elle est réalisée avec des produits ou des matières premières représentatives, dans l'environnement de travail normal. Les essais incluent

des cycles complets de production, des contrôles qualité, et des mesures de performance sur plusieurs lots. La PQ permet de confirmer que le système est capable de produire des résultats reproductibles et conformes aux spécifications qualité. Elle est essentielle pour autoriser la mise en service du système. Les données collectées servent également de base pour les procédures de maintenance, de calibration et de requalification.

Cette étape a été réalisée par le bureau d'études, le CHU et par l'organisme certificateur choisi par le bureau d'études.

Par ailleurs, le CHU a choisi son propre organisme certificateur pour réaliser un OQ/PQ afin de garantir une totale indépendance des résultats et intervenir dans le choix des tests réalisés.

3.3 Gestion documentaire de la zone de production

Le système documentaire essentiel à la bonne gestion de la zone de production est en cours de rédaction. Le classement des documents respecte la trame des PIC/S010.4 et le mode de gestion des documents suit les consignes institutionnelles (voir XIII.2.2. Gestion documentaire).

Ci-dessous, l'ensemble des documents formant le système documentaire est détaillé, par processus (l'état reflète le statut du document : R = réalisé, EC = en cours, P = prévu). Cette ressource est vouée à être enrichie ; la gestion documentaire est en constante évolution.

3.3.0 ProdEC

Type	Libellé	Etat
Politique	Charte des valeurs	R
Politique	Charte du comportement dans l'open space	R
Annexe	Affiche du comportement dans l'open space	R
MOp	Gestion des formations interne au système documentaire	R
Annexe	Règlement d'ordre intérieur	R

3.3.1 Qualité

Type	Libellé	Etat
Qualité		
Politique	Politique qualité	P
Procédure	Gestion du système d'assurance-qualité	R
Enregistrement	Site Master File	P
Procédure	Gestion du risque qualité	P
Change control		
Procédure	Maîtrise des changements	R
Annexe	Maîtrise des changements – Formulaire de demande et de suivi	R
Déviations		
Procédure	Gestion des non-conformités et des déviations	R
Annexe	Formulaire de déviation et de non-conformité	R
CAPA		
Procédure	Gestion des actions correctives et préventives	R

Annexe	Formulaire CAPA	R
Bonnes pratiques		
Procédure	Bonnes pratiques de documentation	EC
Procédure	Bonnes pratiques de préparation	EC
Procédure	Revue de direction	EC

3.3.2 Personnel

Type	Libellé	Etat
Personnel		
Procédure	Gestion du personnel	R
Habillage		
Mop	Habillage en zone de production	R
Annexe	Tableau spécifique des articles d'habillage	P
Annexe	Affiche « Habillage en zone non classée »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée D toxique »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée D non toxique »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée C toxique »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée C non toxique »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée B »	R
Annexe	Affiche « Enfilage de la tenue de classe B »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone non classée – Visiteurs »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée D toxique – Visiteurs »	R
Annexe	Affiche « Habillage en zone classée D non toxique – Visiteurs »	R
Annexe	Affiche « Habillage dans le QC microbio »	P
Hygiène		
Mop	Hygiène des mains en zone de production	R
Annexe	Affiche « Hygiène des mains »	R
Usage gants		
Mop	Usage des gants en zone de production	R
Comportement		
Mop	Comportement à adopter en zone de production	R
Annexe	Nombre de personnes autorisé par local	R
Formation		
Procédure	Gestion de la formation du personnel	R
Annexe	Fiche individuelle d'enregistrement des formations	R
Annexe	Grille d'évaluation des formations	R
Annexe	Liste des participants / Fiche d'émargement	R
Mop	Gestion des formations sur la plateforme Foederis ⁹⁹	EC
Annexe	Accès à sa définition de fonction	R

3.3.3 Locaux et équipements

Locaux

Type	Libellé	Etat
Locaux et équipements		
Procédure	Gestion des locaux et équipements	R
Mop	Codification des locaux et des équipements	R
Mop	Plan des zones de production	R
Mop	Plan des zones de production - Classes et code couleur	R

⁹⁹ Logiciel d'informations pour la gestion des agents et des processus RH utilisé au CHU de Liège

Mop	Plan des zones de production - Flux personnel	R
Mop	Plan des zones de production - Flux matériel	R
Mop	Plan des zones de production - Flux matières premières et produit fini	R
Mop	Plan des zones de production - Flux déchets	R
Accès		
Procédure	Gestion des accès aux zones de production	R
Politique	Charte des visiteurs	P
Enregistrement	Registre de présence en zones de production	R
Enregistrement	Formulaire de demande de carte d'accès nominative	R
Annexe	Canevas "Registre des détenteurs des cartes d'accès nominatives"	R
Enregistrement	Formulaire de demande de carte d'accès visiteurs"	R
Annexe	Canevas "Registre des détenteurs des cartes d'accès visiteurs"	R
Procédure	Attribution des accès aux zones de production	R
Mop	Fonctionnement de l'alarme des zones de production	R
Nettoyage		
Procédure	Nettoyage des zones de production	R
Annexe	Tableau des spécifications des produits d'entretien	R
Annexe	Fiche mémo des produits d'entretien	R
Annexe	Fiche technique "Technique d'imprégnation des rasants"	R
Annexe	Fiche technique "Lavage à plat des sols, murs et plafonds"	R
Annexe	Fiche technique "Technique de pliage des lingettes"	R
Annexe	Fiche technique "Essuyage humide des surfaces"	R
Mop	Nettoyage des zones de production - Zone non classée	R
Annexe	Registre « Nettoyage zone non classée »	R
Mop	Nettoyage des zones de production - Zone D/C non toxique	R
Annexe	Registre « Nettoyage zone D/C non toxique »	R
Mop	Nettoyage des zones de production - Zone D/C toxique	R
Annexe	Registre « Nettoyage zone D/C toxique »	R
Mop	Nettoyage des zones de production - Zone B	R
Annexe	Registre « Nettoyage zone B »	R
Mop	Nettoyage des zones de production - QC microbio	R
Annexe	Registre « Nettoyage QC microbio »	R
Mop	Javellisation des siphons, éviers et avaloirs de sol	R
Annexe	Affiche "Javellisation des siphons"	R
Mop	Etiquetage des produits d'entretien et d'hygiène	R
Annexe	Modèle d'étiquette DLU	R
Mop	Nettoyage des équipements de production	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - Isolateurs en zone non toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - Isolateurs en zone toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - Flux en zone non toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - PSM en zone toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - PSM du QC microbio	P
Mop	Nettoyage des équipements de production - Hotte de pesée	R
Surveillance environnementale		
Procédure	Surveillance de l'environnement de production	P
Mop	Contrôle de la contamination chimique des surfaces	R
Annexe	Contrôle de la contamination chimique des surfaces - Fiche d'enregistrement	R
Annexe	Contrôle de la contamination chimique des surfaces - Gabarit de prélèvement	R

Annexe	Contrôle de la contamination chimique des surfaces - Etiquettes	R
Procédure	Surveillance de l'environnement de production - Particules viables	P
Annexe	Fiche de prélèvement - Particules viables	R
Annexe	Plan d'échantillonnage	R
Annexe	Planning de prélèvement	R
Mop	Contrôle microbiologique des surfaces	R
Mop	Contrôle microbiologique de l'air par sédimentation	R
Mop	Contrôle microbiologique de l'air par impaction	R
Mop	Contrôle microbiologique des gants	R
Mop	Contrôle microbiologique de la tenue de classe B	R
Procédure	Surveillance de l'environnement de production - Particules non viables	P
Mop	Contrôle de la propreté particulaire de l'air	P
Mop	Utilisation du compteur de colonies SCAN 300	R
Mop	Utilisation du système de monitoring de l'environnement LYRA	R
Annexe	Affiche "Fonctionnement de l'alarme des zones de production"	R

Equipements

Type	Libellé	Etat
Isolateurs		
Procédure	Nettoyage des équipements de production	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - Isolateurs en zone non toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - Isolateurs en zone toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - Flux en zone non toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - PSM en zone toxique	R
Mop	Nettoyage des équipements de production - PSM du QC microbio	P
Mop	Nettoyage des équipements de production - Hotte de pesée	R
Mop	Isolateurs JCE - Procédure technique	R
Mop	Isolateurs JCE - Fonctionnement de l'interface utilisateur	R
Mop	Isolateurs JCE - Stérilisation de l'enceinte principale et des sas	R
Mop	Isolateurs JCE - Changement des manchettes et des gants	R
Mop	Isolateurs JCE - Contrôle de l'étanchéité des isolateurs	R
Mop	Isolateurs JCE - Utilisation des conteneurs à reliquats	R
Mop	Isolateurs JCE - Gestion de l'agent stérilisant	R
Mop	Isolateurs JCE - Gestion des problèmes techniques, défauts et alarmes	R
Mop	Isolateurs JCE - Extraction et exploitation des données	R
Mop	Isolateurs JCE - Contrôles périodiques de l'équipement	P
QC Prep		
Mop	QCRx : utilisation	R
Mop	QCRx : Entretien et maintenance	R
Mop	QCRx : Paramétrage	EC
Annexe	QCRx : entretien et maintenance	R
Annexe	Liste des molécules analysables au QCRx	R
Annexe	Relevé des problèmes liés au QCRx	R

3.3.4 Documentation

Type	Libellé	Etat
Procédure	Gestion documentaire	R
Mop	Cycle de vie des documents	R
Procédure	Bonnes pratiques de documentation	R
Procédure	Gestion de l'intégrité des données	P

3.3.5 Préparations

Type	Libellé	Etat
Préparations		
Politique	Gestion des préparations	R
Procédure	Réalisation des préparations - Principes généraux	P
Approvisionnement		
Mop	Gestion des commandes / de l'approvisionnement	P
Mop	Gestion des commandes matériel	R
Mop	Commande des produits IV cytotoxiques	R
Mop	Commande des produits per os cytotoxiques	P
Mop	Réception et rangement des commandes	P
Mop	Conservation des matières premières et articles de conditionnement	P
Mop	Exportation des stocks Asclépios vers les stocks APO	R
Validation pharmaceutique		
Mop	Validation pharmaceutique	R
Mop	Validation des prescriptions sur Asclépios	P
Mop	Encodage des préparations sur Asclépios	R
Mop	Validation des préparations magistrales et des préparations stériles	P
Mop	Encodage des préparations sur Accoss	P
Préparations cytotoxiques		
Mop	Préparation d'un médicament cytotoxique pour administration intrathécale	EC
Mop	Préparation d'un médicament cytotoxique sous forme d'une ampoule	EC
Mop	Préparation d'un médicament cytotoxique prélevé sous forme de poudre à reconstituer	EC
Mop	Préparation d'un médicament cytotoxique prélevé sous forme de solution prête à l'emploi	EC
Mop	Emballage des préparations cytotoxiques	EC
Mop	Préparation de DC Bead® chargées d'anticancéreux (doxorubicine ou irinotécan)	R
Annexe	Brochure de chargement des DC Bead®	R
Reconditionnement UD		
Politique	Politique de reconditionnement des médicaments en doses unitaires	R
Procédure	Gestion du reconditionnement des médicaments en doses unitaires	R
Procédure	Bonnes pratiques de reconditionnement	R
Mop	Prise en charge d'une demande de reconditionnement	R
Annexe	Formulaire de fractionnement en dose unitaire	R
Mop	Création des étiquettes et des fiches produit pour l'emballage UD avec la Pentapack	R
Mop	Utilisation de la machine de reconditionnement Pentapack HP550	R
Mop	Contrôle qualité et libération des UD reconditionnées par la Pentapack	R
Mop	Maintenance et nettoyage de la machine Pentapack HP550	R
Annexe	Fiche résumé entretien	R
Mop	Rappels de lot des médicaments reconditionnés	R
Mop	Utilisation de la déblistèreuse Stripfoil Moto®	R
Mop	Reconditionnement manuel des médicaments per os en UD	R
Annexe	Formulaire de reconditionnement manuel des médicaments per os en UD	R
Annexe	Tableau de suivi des reconditionnements manuels des médicaments per os en UD	R

3.3.6 Contrôle Qualité

Type	Libellé	Etat
Procédure	Gestion du contrôle qualité des préparations	R

3.3.7 Sous-traitance

Type	Libellé	Etat
Procédure	Gestion de la sous-traitance en zone de production	R

3.3.8 Réclamations et rappels

Type	Libellé	Etat
Procédure	Gestion des réclamations et rappels de préparation	R

3.3.9 Auto-inspection

Type	Libellé	Etat
Audit interne		
Procédure	Gestion des audits internes	R
Enregistrement	Programme d'audit interne	EC
Audit externe		
Procédure	Gestion des audits externes / fournisseurs	P

3.4 Qualifications périodiques

Que ce soit pour les locaux ou les équipements, des qualifications périodiques sont planifiées.

Compte tenu du nombre d'équipements et de locaux à qualifier, un marché public « CHULG/21.047 portant que la qualification opérationnelle et de la performance des locaux et des équipements de la pharmacie du CHU de Liège » a été rédigé et octroyé pour une durée de 5 ans à un prestataire externe.

3.4.1 Exigences à l'égard du soumissionnaire

Le soumissionnaire :

- fournit une liste exhaustive des qualifications et des des tests à réaliser pour chaque équipement ou local de l'inventaire. Il détermine la fréquence annuelle des qualifications avec une indication de prix unitaire pour chaque qualification ;
- doit prouver son aptitude à qualifier l'environnement et les équipements des zones de production de la pharmacie du CHU de Liège conformément aux normes PIC/S PE010 reprises dans l'Arrêté royal portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et l'utilisation et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins du 30 septembre 2020 ;
- apporte la preuve qu'il possède d'une accréditation ISO 17025 et justifie, pour tous les tests exigés, le respect des exigences de cette norme ;

- doit respecter les exigences de la réglementation 21 CFR part 11 pour toute opération informatique ;
- doit envoyer un rapport d'activité au pouvoir adjudicateur pour validation. Les rapports des différents essais menés doivent :
 - être clairs et exhaustifs : les résultats sont rapportés explicitement. Les valeurs limites, les valeurs observées ou mesurées sont mentionnées et une conclusion univoque est mise en évidence. Un rapport détaillé et un rapport synthétique sont fournis ;
 - être fournis rapidement (maximum 14 jours lorsqu'il s'agit de tests microbiologiques, maximum 7 jours lorsqu'il n'y a pas de tests microbiologiques) ;
 - être disponibles sous format électronique garantissant la confidentialité et l'intégrité des données et répondant à la législation en vigueur sur la signature électronique qualifiée.

3.4.2 Exigences pour le contrôle périodique des locaux

Les prestations suivantes doivent être exécutées.

- Etalonnage des capteurs
 - de pression différentielle remontant ses données sur un EMS,
 - de température remontant leurs données sur un EMS,
 - d'humidité remontant leurs données sur un EMS.
- Qualification opérationnelle
 - Mesure des débits et taux de brassage : évaluation du volume d'air soufflé ainsi que le renouvellement de l'air dans une installation par unité de temps. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 14644-3.
 - Mesure de la pression différentielle : vérification de la capacité du système salle propre à maintenir la pression différentielle spécifiée entre deux zones de pression différentes. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications des normes ISO 14644-1 et ISO 14644-3.
 - Contrôle de l'intégrité des filtres de pulsion : introduction d'un aérosol en amont des filtres et mesure par balayage en aval immédiat des filtres afin de rechercher d'éventuelles fuites. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 14644-3.
 - Temps de récupération particulière : mesure de la capacité de l'installation à réduire, par dilution, la concentration des particules en suspension dans l'air.

L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 14644-3.

- Qualification de performance
 - Classification particulaire de l'air en activité : mesure des concentrations de particules en suspension dans l'air de 0,5 µm et 5,0 µm tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications des normes ISO 14644-1 et 14644-3.
 - Contrôle microbiologique de l'air par impaction : détermination de la biocontamination aéroportée par une méthode de prélèvement d'air actif tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 17141.
 - Contrôle microbiologique de l'air par sédimentation : détermination de la biocontamination aéroportée par une méthode de prélèvement d'air passif tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 17141.
 - Contrôle microbiologique des surfaces : détermination de la biocontamination des surfaces par une méthode de prélèvement de contact tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 17141.

3.4.3 Exigences pour le contrôle périodique des équipements de production

Les prestations suivantes doivent être exécutées.

- Etalonnage des capteurs :
 - de pression différentielle remontant ses données sur l'équipement,
 - de température remontant leurs données sur l'équipement,
 - d'humidité remontant leurs données sur l'équipement,
 - de vitesse d'air remontant leurs données sur l'équipement.
- Qualification opérationnelle
 - Mesure des vitesses d'air : évaluation de la vitesse d'écoulement de l'air pour la protection produit et la protection de l'opérateur, le cas échéant. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme 14644-3 ;
 - Contrôle de l'intégrité des filtres, le cas échéant : introduction d'un aérosol en amont des filtres et mesure par balayage en aval immédiat des filtres afin de rechercher d'éventuelles fuites. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 14644-3 ;

- Contrôle de l'intégrité des filtres de pulsion,
 - Contrôle de l'intégrité des filtres d'extraction,
 - Contrôle de l'intégrité des filtres de reprise,
 - Mesure de la pression différentielle : vérification de la capacité du système salle propre à maintenir la pression différentielle spécifiée entre deux zones de pression différentes. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications des normes ISO 14644-1 et ISO 14644-3 ;
 - Temps de récupération particulaire : mesure de la capacité de l'installation à réduire, par dilution, la concentration des particules en suspension dans l'air. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 14644-3 ;
 - Tests de décontamination à l'H₂O₂: vérification du processus de stérilisation par voie aérienne à l'aide d'indicateurs chimiques et biologiques ;
 - Tests de fuite : détermination du taux de fuite des équipements (isolateurs). La méthode utilisée doit être celle de remontée de pression et l'essai doit être réalisé conformément à la norme ISO 10648-2 ;
 - Temps de récupération particulaire : mesure de la capacité de l'installation à réduire, par dilution, la concentration des particules en suspension dans l'air. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 14644-3.
- Qualification de performance
- Classification particulaire de l'air en activité : mesure des concentrations de particules en suspension dans l'air de 0,5 µm et 5,0 µm tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications des normes ISO 14644-1 et 14644-3.
 - Contrôle microbiologique de l'air par impaction : détermination de la biocontamination aéroportée par une méthode de prélèvement d'air actif tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 17141.
 - Contrôle microbiologique de l'air par sédimentation : détermination de la biocontamination aéroportée par une méthode de prélèvement d'air passif tel que requis par la norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 17141
 - Contrôle microbiologique des surfaces : détermination de la biocontamination des surfaces par une méthode de prélèvement de contact tel que requis par la

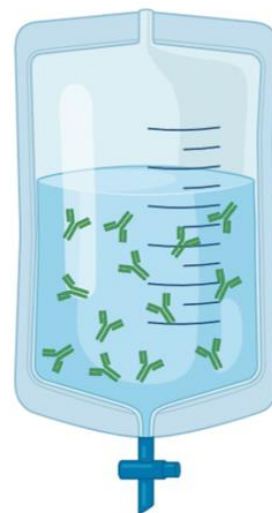
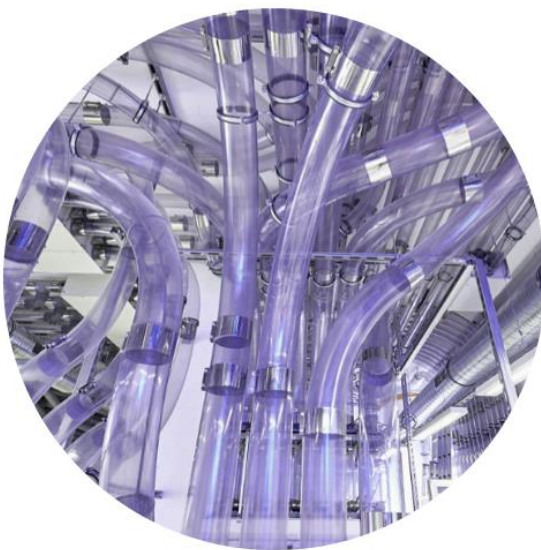
norme PIC/S PE010. L'essai doit être réalisé conformément aux spécifications de la norme ISO 17141.

3.4.4 Exigences pour le contrôle périodique des enceintes de température

- Etalonnage des sondes
 - Etalonnage des capteurs de température remontant leurs données sur un EMS.
- Qualification opérationnelle et de performance
 - Cartographie de l'enceinte de température : vérification de la performance de l'enceinte thermique par mesurage de la température à plusieurs points définis.

Développer

Transport des anticorps monoclonaux par pneumatique



IX. TRANSPORT DES ANTICORPS MONOCLONAUX PAR PNEUMATIQUE

1 Les anticorps monoclonaux

1.1 Historique

À la fin du XIX^{ème} siècle et au début du XX^{ème} siècle, Paul Ehrlich jette à Berlin les bases des études moléculaires des interactions antigène-anticorps en développant une immunochimie quantitative qui permet de titrer et de rendre ainsi plus efficaces les sérums antidiphtériques destinés à être vendus par la firme Hoechst. Les travaux de Karl Landsteiner, menés à New York au cours des années 1920, montrent la capacité extraordinaire des anticorps à être dirigés contre un nombre quasi illimité de molécules chimiques, synthétiques ou naturelles. Il démontre notamment qu'il est possible d'obtenir des anticorps capables de distinguer de très légères modifications chimiques d'une même molécule inventant au passage le concept d'haptènes. Ces études fondamentales conduisent à la découverte des groupes sanguins, grâce à des tests d'agglutination entre sérums de donneurs et globules rouges de donneurs, ce qui lui vaut le prix Nobel[74].

La nature chimique des anticorps est élucidée entre 1937 et 1939 grâce à Michael Heidelberger, Kai Pedersen, Arne Tiselius et Elvin Kabat. Un signe d'égalité est alors mis entre la notion d'immunoglobulines et celle d'anticorps, les seconds n'étant que l'appellation fonctionnelle des premières lorsqu'une spécificité de reconnaissance d'un antigène bien défini leur est attribuée[74].

En 1957, Frank McFarlane Burnet élabore la théorie clonale qui stipule qu'un lymphocyte B exprime un récepteur spécifique et donne naissance après stimulation à une population de cellules-filles (un clone) produisant un anticorps de même spécificité. L'année suivante, Gustav Nossal et Joshua Lederberg apportent la preuve expérimentale de cette théorie[74].

Linus Pauling propose en 1940 un modèle où les immunoglobulines sont constituées d'un polypeptide composé de trois parties, l'une rigide et centrale, encadrée par deux extrémités flexibles ayant toujours la même séquence mais capables d'adopter une conformation complémentaire à celle de l'antigène ciblé. Ce modèle sert ensuite de base au londonien Rodney Porter qui, à l'aide d'expériences de digestion par la papaïne montre qu'une immunoglobuline peut être digérée en trois fragments, l'un identique, d'une immunoglobuline à l'autre et dépourvu d'activité de reconnaissance, cristallisable (la fraction III, ultérieurement appelée fragment Fc), les deux autres capables de lier l'antigène (les fractions I et II, appelées plus tard Fab). Une nouvelle étape est franchie en 1959 lorsque Porter établit les masses moléculaires de ces

différents fragments ainsi que leur composition en sucres, avec son collègue londonien Henry Perkins qui montre que la plus grande partie de la glycosylation est associée à la fraction Fc. C'est en 1961 que Gerald Edelman et Miroslav Poulík montrent que les γ -globulines sont composées de plusieurs polypeptides liés par des ponts disulfures, en utilisant des immunoglobulines polyclonales ainsi que des immunoglobulines de myélome et de macroglobulinémie de Waldenström. En 1962, Porter propose alors une représentation graphique d'une immunoglobuline de lapin telle qu'on la connaît aujourd'hui, avec deux chaînes A et deux chaînes B et, en 1963, Robert Pain confirme qu'une γ -globuline est effectivement constituée de deux grandes chaînes (les chaînes lourdes, H pour *heavy*), et de deux petites chaînes (les chaînes légères, L pour *light*). La position du site de liaison à l'antigène commence à être suspectée. Des compositions en acides aminés détaillées sont également déterminées en 1962 par Edelman et Gally, en utilisant des protéines de Bence-Jones, les chaînes légères d'immunoglobulines de myélome. Les protéines de myélome deviennent alors des objets essentiels pour décrypter la structure des immunoglobulines grâce à leur purification en grandes quantités à partir du sérum de patients ou de souris. Issus de la transformation maligne de clones de lymphocytes B en voie de différenciation terminale, les plasmablastes et les plasmocytes, les cellules de myélome, produisent une immunoglobuline homogène, monoclonale, trouvée en grandes quantités dans le sérum des patients. En 1960, Michael Potter, en s'appuyant sur les travaux de Ruth Merwin et Glenn Algire établit une technique d'obtention de lignées de myélomes productrices d'immunoglobulines monoclonales chez la souris. En 1970, il devient possible de cultiver des cellules de myélome à long terme, grâce à Reuven Laskov et Matthew Scharff et à Kengo Horibata et Alan Harris. Les immunoglobulines monoclonales, qu'elles soient d'origine murine ou humaine, vont être les outils utilisés pour déterminer la séquence en acides aminés des chaînes lourdes et légères et leur structure : en 1965, Claude Bennett, en collaboration avec Potter, montre que les chaînes légères de myélomes murins partagent une séquence « commune », mais que chacune d'entre elles présente également une séquence qui lui est spécifique. Parallèlement, la première séquence d'une chaîne légère est rapportée par Norbert Hilschmann et Lyman Craig. L'existence d'un domaine variable fusionné à un domaine constant pour qu'une chaîne légère soit élaborée venait d'être découverte. Cette variabilité de composition en acides aminés, également observée dès 1963 par Marian Koshland et Frieda Englberger, puis détaillée par Jonathan Singer et Russell Doolittle en 1966, amène Edelman et Gally à proposer l'existence d'un mécanisme de recombinaison de gènes dupliqués permettant d'acquérir différentes spécificités. Le concept de recombinaison somatique des gènes codant les immunoglobulines est ainsi introduit dans les réflexions des immunochimistes pour expliquer l'origine de la diversité des anticorps. Les années suivantes voient un approfondissement des connaissances sur la

variabilité trouvée dans les chaînes lourdes et légères, ainsi que sur les acides aminés directement impliqués dans les interactions avec les haptènes. Des sous-groupes de variabilité des domaines variables des chaînes L et H commencent à être définis, ainsi que leurs tailles. À la fin des années 1960, il est donc établi que les immunoglobulines sont constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, faites de régions variables et de régions constantes (nommées en 1973 par Edelman domaines variables et domaines constants), que ces régions variables contiennent le site de liaison à l'antigène, et que la structure tertiaire des anticorps est fondée sur leur organisation en modules globulaires répétés (Figure 96)[74].

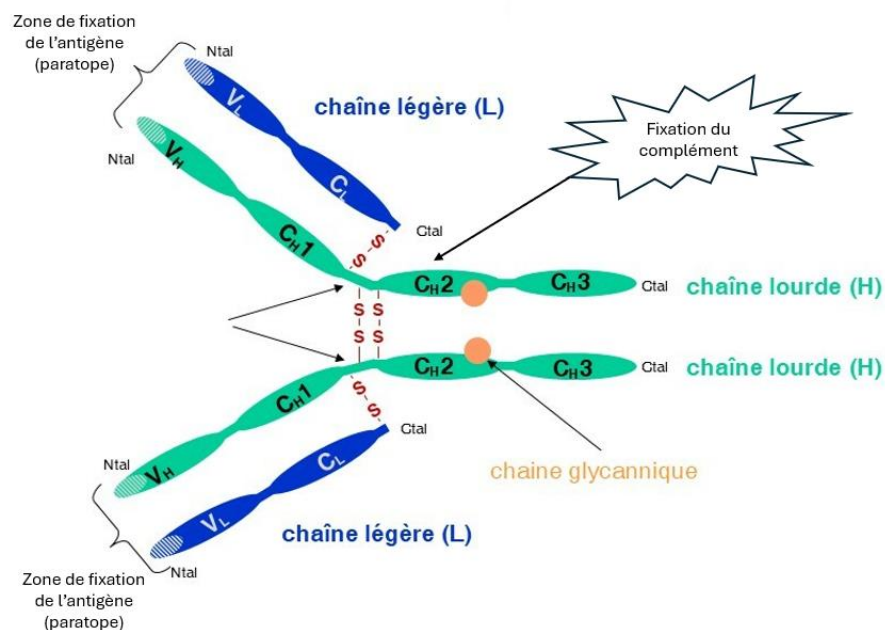


Figure 96 : Structure de base d'une immunoglobuline (exemple d'une IgG (structure H₂L₂ - 150 kDa) d'après Acthera[75].

L'établissement par Edelman et ses collègues de la séquence complète d'une immunoglobuline en 1969 établit définitivement les caractéristiques structurales fondamentales des anticorps. Les progrès réalisés dans l'élucidation de la structure des anticorps et de leurs sites de liaisons aux antigènes ouvrent alors la porte à des études portant sur les mécanismes de synthèse et d'assemblage des chaînes H et L. Celles-ci visent à comprendre en quoi cet assemblage contribue à la diversité et à la spécificité des anticorps. Milstein porte d'abord ses efforts sur la formation et la localisation des ponts disulfures à l'origine de liaisons covalentes qui permettent la stabilisation des différents domaines variables et constants ainsi que l'association des chaînes H entre elles et des chaînes H avec les chaînes L. Des progrès considérables sur la localisation et le nombre des ponts disulfures des immunoglobulines humaines et murines sont ainsi accomplis au cours de cette période. La question des bases moléculaires de la diversité des anticorps et de sa relation avec leur structure reste toujours à résoudre. Un grand bond en avant fut effectué en

1971 lorsque Matthew Scharff montre que l'on pouvait isoler, à l'aide d'une technique de clonage de cellules de myélome, des clones mutants avec une fréquence élevée à partir des cellules du myélome murin adaptées à la culture *in vitro* pour étudier initialement les règles de synthèse, d'association et de sécrétion de γ -globulines[74]. En 1975 Alexis Kohler et César Milstein ont publié dans Nature[76] une technique permettant d'isoler *in vitro* une seule cellule plasmocytaire productrice d'anticorps, de l'immortaliser et ainsi de produire des anticorps issus d'un seul clone et ne reconnaissant qu'une seule structure antigénique (un seul épitope). Cette découverte leur vaut le prix Nobel de Médecine en 1984. Des anticorps monoclonaux sont alors produits chez la souris et le rat et entraînent une meilleure connaissance du système immunitaire en permettant d'identifier et de caractériser un grand nombre de molécules, généralement membranaires, mais aussi les cytokines et leurs récepteurs, les chimiokines, les récepteurs de facteurs de croissance...[77]. C'est dès lors la voie ouverte vers la mise au point de premiers médicaments. La Figure 97 résume les dates clés de l'histoire de la recherche sur les anticorps.

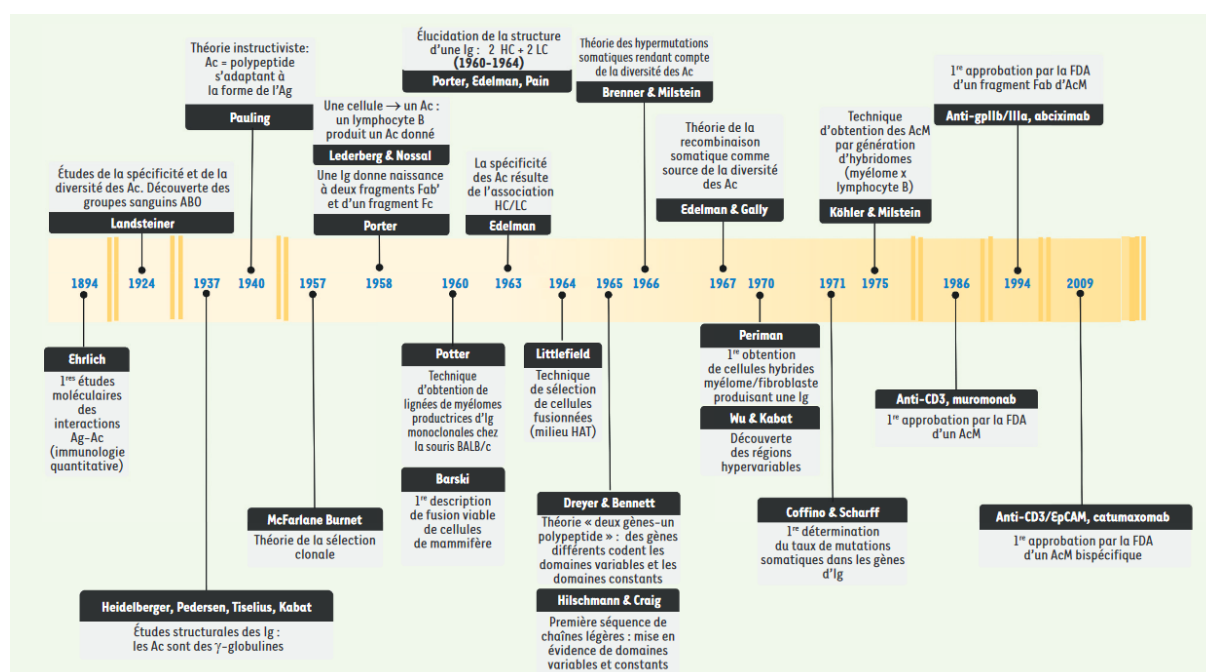


Figure 97 : Quelques dates clés de l'histoire de la recherche sur les anticorps conduisant à l'élaboration de la technique des anticorps monoclonaux et à différents formats thérapeutiques[74]. Ac : anticorps ; AcM : anticorps monoclonal ; Ag : antigène ; Fab : fragment antigen-binding ; Fc : fragment cristallisable ; FDA : Food and Drug Administration ; HAT : hypoxanthine-aminoptérine-thymidine ; HC : heavy chain ; LC : light chain ; Ig : immunoglobuline.

À ce jour, la structure des immunoglobulines est parfaitement identifiée et connue. Une immunoglobuline (150 kDa) est composée de 2 chaînes peptidiques légères (L) et de 2 chaînes lourdes (H). Les chaînes L sont de type κ ou λ . Les chaînes H existent sous forme de 5 sous types γ , μ , α , ϵ , et δ . La nature du sous type de la chaîne lourde détermine le type d'immunoglobuline (IgG : γ , IgA : α , IgM : μ , IgD : δ , IgE : ϵ). Les chaînes des immunoglobulines sont composées de

domaines structuraux de 110 acides aminés que l'on peut retrouver dans d'autres molécules telles que les récepteurs aux immunoglobulines, les marqueurs CD4, CD8 ou encore les molécules présentatrices d'antigènes. Chaque chaîne est composée d'un domaine constant (C) et d'un domaine variable (V). La partie variable est constituée de régions hypervariables qui participent à la structure du paratope, qui interagit avec l'épitope. Une molécule d'immunoglobuline possède ainsi 2 paratopes identiques, d'où la possibilité de lier 2 structures antigéniques identiques par anticorps. Cette partie constante n'interagit pas avec l'antigène mais permet d'activer le complément et d'être reconnu par les récepteurs des immunoglobulines des cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules « *natural killer* ». Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par des ponts disulfures (S-S) interchaînes. Ces ponts peuvent être présents au sein d'une même chaîne et on parlera de ponts intra-chaînes. Lors d'une protéolyse médiée par la papaïne, une coupure entre les domaines CH1 et CH2 permet d'obtenir le fragment cristallisable (Fc) et deux fragments Fab correspondant aux domaines (CH1/VH) et (CL/VL)[75].

Les immunoglobulines interviennent dans 5 fonctions.

La neutralisation : les anticorps permettent de neutraliser les agents du « non soi » tels que les bactéries, les virus, les toxiques. Les IgG permettent une neutralisation systémique alors que les IgA agissent au niveau des muqueuses. Cette interaction non covalente se fait au travers de liaisons de faible énergie (Van der Waals, liaison hydrogène). Cette neutralisation permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène puis de faciliter son élimination par des mécanismes effecteurs.

L'opsonisation : suite à la formation du complexe immun, le fragment Fc des anticorps est reconnu par des récepteurs spécifiques de la région Fc et présents sur les cellules phagocytaires.

L'activation du complément : l'anticorps doit d'abord se fixer sur l'antigène pour découvrir une partie de son fragment Fc, afin de permettre la fixation de la molécule C1q du complément qui activera la voie classique pour détruire les agents du « non soi ». Le système du complément est un ensemble d'une vingtaine de protéines plasmatiques. Ce système agit par une cascade d'activation pour former, au final le complexe d'attaque membranaire qui permettra au complément d'avoir une action cytolytique sur la cellule cible.

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps : l'anticorps se fixe sur l'antigène, puis via le Fc de l'anticorps, il existe une interaction avec le FcγRIII des cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les « *natural killer* », les macrophages, ce qui provoque la

libération de granzymes (sérine-protéases inductrices d'apoptose), de perforines (formant des « trous » dans la membrane de la cellule cible) et ainsi la lyse de la cellule.

L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles : les IgE présentent la propriété d'être reconnues par les récepteurs de haute affinité (FcεRI) présents sur les mastocytes et les basophiles. La fixation de l'antigène (allergène) sur l'IgE provoque très rapidement une dégranulation des cellules effectrices libérant des médiateurs préformés, néoformés. Parmi ces médiateurs on retrouve ceux caractéristiques de l'inflammation et l'histamine qui participe à la formation d'œdème, de prurit et d'inflammation.

Seules les IgG sont utilisées en thérapeutique ; 4 différents types existent (Figure 98).

Les anticorps murins (suffixe -omab) sont des anticorps produits chez la souris. Le principal défaut de ces anticorps est la production d'anticorps humains anti-souris lorsqu'ils sont utilisés comme agent thérapeutique chez l'Homme. Aujourd'hui leur utilisation est limitée.

Les anticorps chimériques (suffixe -ximab) sont humains à 75%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables d'un anticorps murin.

Les anticorps humanisés (suffixe -zumab) sont humains à 90%. Des parties hypervariables d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. L'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humain car ressemble plus « au soi ». Son efficacité est renforcée car sa demi-vie est plus longue dans l'organisme.

Les anticorps humains (suffixe -umab) sont humains à 100%. Ils ont l'avantage de limiter l'immunogénicité et diminuer le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris retrouvés lorsque des anticorps chimériques et humanisés sont utilisés.

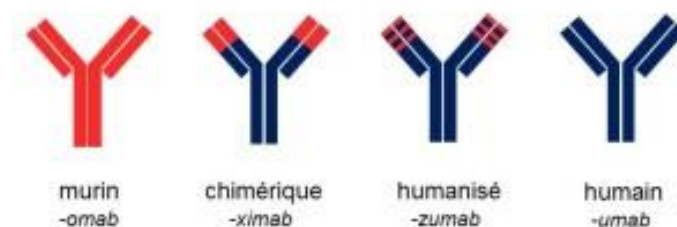


Figure 98 : Les différents types d'anticorps[75].

Une nouvelle version du système dénomination des anticorps monoclonaux (mAb) et dérivés est adoptée par l'OMS lors de la 73^{ème} consultation sur les DCI tenue en octobre 2021. La nouvelle nomenclature des mAb permet de diviser les molécules qui contiennent un domaine variable d'immunoglobuline en quatre groupes dont trois groupes pour les immunoglobulines

monospécifiques et le dernier pour les immunoglobulines bispécifiques et multispécifiques. Le radical -mab est désormais remplacé par quatre nouveaux suffixes, distincts les uns des autres et couvrant toutes les utilisations précédentes de -mab. Le but de cette modification est de faciliter la création de nouvelles DCI. En effet plus de 1000 DCI -mab sont répertoriées et compte tenu de l'évolution croissante des mAb thérapeutiques, il était nécessaire d'établir de nouvelles règles d'attribution des DCI. Quatre nouveaux suffixes existent désormais : -tug pour les immunoglobulines non modifiées, -bart pour les immunoglobulines avec des domaines constants modifiés, -mig pour les immunoglobulines bi- ou multispécifiques, -ment pour les fragments d'immunoglobulines[75].

1.2 Usage thérapeutique

1.2.1 Cibles et pathologies traitées

Les **cibles** des anticorps monoclonaux sont de plus en plus nombreuses.

Cytokines et récepteurs aux cytokines : de nombreuses interleukines (IL-1b, IL-2R, IL-4Ra/IL-4 / IL13, IL-5 / IL-5R, IL-6 / IL-6R, IL-12 / IL-23, IL-17), le TNF (tumor necrosis factor) et le TSLP (thymic stromal lymphopoietin).

Facteurs de croissance et récepteurs aux facteurs de croissance : EGFR, HER-2 et VEGF.

Marqueurs de surface (Cluster of Differentiation – CD) : CD3, CD3 et EpCAM, CD4, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD52, CD79b, CD80 et CD86.

Points de contrôle immunologique : CTLA-4, LAG3 et PD-1 / PD-L1.

Intégrines : intégrine $\alpha 4b1$ (VLA-4) et intégrine $\alpha 4b7$.

Agents infectieux : anthrax, toxine B du Clostridium difficile, SARS-CoV-2, VRS, VIH.

Autres cibles : angiopoïétine-2, BCMA, BLYS, CGRP (et son récepteur), C1s, C5, FcRn, GD2, GPIIb / IIIa, IgE, Nectin-4, PCSK9, PDGFR, Pradaxa®, RANK-L, SLAMF7, TROP-2, TSLP.

Les **pathologies** traitées sont multiples et variées.

Traitements anti-inflammatoires : les anticorps monoclonaux thérapeutiques et notamment les anti-TNF ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies chroniques inflammatoires. La découverte des mécanismes inflammatoires responsables de ces pathologies a permis de proposer de nouvelles cibles et d'élargir les approches thérapeutiques. Par ailleurs pour un grand nombre de ces pathologies, des spécialités sont maintenant disponibles en officine ouverte au public, ce qui contribue aussi largement à l'amélioration de la prise en charge de ces maladies invalidantes.

Les indications enregistrées sont : polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé, rhumatisme psoriasique, maladie de Verneuil, uvéite, maladie de Horton (artérite à cellules géantes), sclérose en plaques, maladie de Devic (trouble du spectre de la neuromyéélite optique), angioœdème héréditaire, asthme sévère à éosinophiles, dermatite atopique, polypose nasale, myasthénie généralisée réfractaire, syndrome de relargage cytokinique, fièvre périodique auto-inflammatoire, maladie de Wegener (granulomatose avec polyangéite), pemphigus vulgaire, urticaire.

Traitements anticancéreux dans le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer du rein, le cancer de la vessie, le cancer gastrique, le cancer épidermoïde de l'œsophage, le cancer de l'utérus, le cancer de l'ovaire, le cancer du foie, le cancer des voies biliaires, la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie aiguë lymphoblastique, la leucémie aiguë myéloïde, le lymphome non hodgkinien, le lymphome folliculaire, le mycosis fongoïde, le lymphome de Hodgkin, le lymphome diffus à grandes cellules B, la maladie de Castelman, le mélanome, le carcinome à cellules de Merkel, le carcinome épidermoïde cutané, le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, le myélome multiple, l'amylose systémique à chaîne légère, le neuroblastome, le mésothéliome pleural malin.

Il y a 20 ans, le pronostic des patients affectés par ces pathologies était sombre ; aujourd'hui les réponses obtenues sont spectaculaires et certaines maladies cancéreuses deviennent désormais chroniques.

Traitements anti-infectieux : les molécules développées n'agissent pas contre l'agent pathogène directement mais ciblent des structures essentielles à leur pathogénicité. Les germes concernés sont : le VIH, le VRS ; le Clostridium difficile, le COVID-19, la maladie du charbon.

Traitements hématologiques (hors maladies prolifératives) : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, l'hémophilie, le purpura thrombotique thrombocytopénique, la drépanocytose, l'hémophilie A, le syndrome hémolytique et urémique atypique, l'antidote du dabigatran et la maladie des agglutinines froides.

Traitements en ophtalmologie : la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'œdème maculaire, la néovascularisation choroïdienne myopique, la rétinopathie du prématuré, la rétinopathie diabétique proliférante.

Traitements utilisés dans les troubles du métabolisme : hypercholestérolémie familiale, dyslipidémie mixte, maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie, arthrite goutteuse, hypophosphatémie liée à l'X.

Autres pathologies : greffe d'organe, ostéoporose, migraines.

Un anticorps monoclonal est également utilisé, couplé à un radiopharmaceutique, à des fins diagnostiques[75].

L'avancée des connaissances en biologie moléculaire et l'identification de facteurs fortement impliqués dans la pathogénèse de multiples affections invalidantes a offert de nouvelles perspectives de prise en charge thérapeutique. Grâce aux anticorps monoclonaux des pathologies jusque là difficilement traitables sont désormais sous contrôle. Cette avancée thérapeutique remarquable s'accompagne en général d'un excellent profil de tolérance mais aussi une toute nouvelle gamme d'effets indésirables liés, la plupart du temps, à leur mode d'action. En conséquence, de nouvelles modalités de prise en charge s'imposent afin de garantir une prise en charge optimale des patients. Citons par exemple la création de consultations « immunostart » par certains centres hospitaliers conseillées préalablement à la prise en charge des patients par des thérapies qui affectent l'immunité (immunothérapies, traitements ciblant les différents marqueurs de surface « CD »,...).

1.2.2 Molécules disponibles en Belgique

L'arsenal thérapeutique disponible en Belgique

Fin octobre 2025, 102 molécules biologiques sont commercialisées. Aux nombreux anticorps monoclonaux s'ajoutent les molécules bispécifiques, les anticorps conjugués à des molécules et des protéines de fusion. Le Tableau 16 liste les molécules disponibles en Belgique, en milieu hospitalier mais également en officine ouverte au public.

Tableau 16 : Liste des molécules biologiques disponibles en Belgique, par DCI. ADC = anticorps conjugué à une molécule, Bis = bispécifique, Fus = protéine de fusion, mAb = anticorps monoclonal.

DCI	Code ATC	Cible	Type
Abatacept	L04AA24	CD80 / CD86	Fus
Adalimumab	L04AB04	TNF	mAb
Aflibercept	L01XX44	VEGF / PIGF	Fus
Aflibercept	S01LA05	VEGF / PIGF	Fus
Alemtuzumab	L04AA34	CD52	mAb
Alirocumab	C10AX13	PCSK9	mAb
Anifrolumab	L04AA51	IFNAR1	mAb
Atézolizumab	L01XC32	PD-L1	mAb
Avélumab	L01FF04	PD-L1	mAb
Basiliximab	L04AC02	IL-2R	mAb
Bélimumab	L04AA26	BLYS (BAFF)	mAb
Benralizumab	R03DX10	IL-5Rα	mAb

Bévacizumab	L01XC07	VEGF	mAb
Bimékizumab	L04AC21	IL-17	mAb
Blinatumomab	L01XC19	CD19 et CD3	Bis
Brentuximab Vedotin	L01XC12	CD30	ADC
Brodalumab	L04AC12	IL-17RA	mAb
Brolucizumab	S01LA06	VEGF-A	mAb
Burosumab	M05BX05	FGF23	mAb
Canakinumab	L04AC08	IL-1B	mAb
Caplacizumab	B01AX07	Facteur Willebrand	mAb
Cémiplimab	L01XC33	PD-1	mAb
Certolizumab pegol	L04AB05	TNF	mAb
Cétuximab	L01XC06	EGFR	mAb
Crovalimab	L04AJ07	Fraction C5 du complément	mAb
Daratumumab	L01FC01	CD38	mAb
Dénosumab	M05BX04	RANK-L	mAb
Dinutuximab	L01FX06	GD2	mAb
Dostarlimab	L01FF07	PD-1	mAb
Dupilumab	D11AH05	IL-4Ra	mAb
Durvalumab	L01XC28	PD-L1	mAb
Eculizumab	L04AA25	Fraction C5 du complément	mAb
Efgartigimod	L04AA58	FcRn	mAb
Elotuzumab	L01FX08	SLAM-F7	mAb
Elratamab	L01FX32	CD3 et BCMA	Bis
Emicizumab	B02BX06	Facteur IX/IXa et X/XA	Bis
Enfortumab vedotin	L01FX13	Nectine-4	ADC
Epcoritamab	L01FX27	CD3 et CD20	Bis
Eptinezumab	N02CD05	CGRP	mAb
Eréniumab	N02CD01	CGRP	mAb
Etanercept	L04AB01	TNF	Fus
Evolocumab	C10AX13	PCSK9	mAb
Faricimab	S01LA09	Angiopoïétine 2 et VEGF-A	Bis
Frémanezumab	N02CD03	CGRP	mAb
Galcanezumab	N02CD02	CGRP	mAb
Gemtuzumab ozogamicin	L01XC05	CD33	ADC
Glofitamab	L01FX28	CD20 et CD3	Bis
Golimumab	L04AB06	TNF	mAb
Guselkumab	L04AC16	IL-23	mAb
Idarucizumab	V03AB	Dabigatran	mAb
Infliximab	L04AB02	TNF	mAb
Inotuzumab ozogamicin	L01FX06	CD22	ADC
Ipilimumab	L01XC11	CTLA4	mAb
Isatuximab	L01XC38	CD38	mAb
Lanadélumab	B06AC05	Kallikréine plasmatique	mAb
Lébrigizumab	D11AH10	IL-13	mAb
Lustapercept	B03XA06	GDF-11	Fus
Marstacimab	B02BX11	K2 et TFPI	mAb
Mepolizumab	R03DX09	IL-5	mAb
Mirikizumab	L04AC24	IL-23	mAb
Mogamulizumab	L01XC25	CCR4	mAb
Natalizumab	L04AA23	VLA-4	mAb
Nirsévimab	J06BD08	VRS	mAb
Nivolumab	L01XC17	PD-1	mAb
Obinutuzumab	L01XC15	CD20	mAb
Ocrélizumab	L04AA36	CD20	mAb
Ofatumumab	L04AA52	CD20	mAb

Omalizumab	R03DX05	IgE	mAb
Palivizumab	J06BB16	VRS	mAb
Panitumumab	L01XC08	EGFR	mAb
Pembrolizumab	L01FF02	PD-1	mAb
Pertuzumab	L01XC13	HER-2	mAb
Polatuzumab vedotin	L01FX14	CD79b	ADC
Ramucirumab	L01FG02	VEGF	mAb
Ranibizumab	S01LA04	VEGF	mAb
Ravulizumab	L04AA43	Fraction C5 du complément	mAb
Relatlimab (+ nivolumab)	L01XY03	LAG3	mAb
Reslizumab	R03DX08	IL-5	mAb
Risankizumab	L04AC18	IL-12	mAb
Rituximab	L01XC02	CD20	mAb
Romosozumab	M05BX06	SOST	mAb
Rozanolixizumab	L04AG16	FcRn	mAb
Sacituzumab govitécan	L0FX17	Trop-2	ADC
Sarilumab	L04AC14	IL-6	mAb
Sécukinumab	L02BG04	IL-17A	mAb
Siltuximab	L04AC11	IL-6	mAb
Tafasitamab	L01XC35	CD19	mAb
Talquetamab	L01FX29	CD3 et GPRC5D	Bis
Tebentafusp	L01XX75	CD3 et gp100	mAb
Teclistamab	L01FX24	CD3 et BCMA	Bis
Tézépelumab	R03DX11	TSLP	mAb
Tildrakizumab	L04AC17	IL-23	mAb
Tislélizumab	L01FF09	PD-1	mAb
Tocilizumab	L04AC07	IL-6	mAb
Tralokinumab	D11AH07	IL-13	mAb
Trastuzumab	L01XC03	HER-2	mAb
Trastuzumab deruxtécan	L01FD04	HER-2	ADC
Trastuzumab emtansine	L01XC14	HER-2	ADC
Trémélimumab	L01FX20	CTLA-4	mAb
Ublituximab	L04AG14	CD20	mAb
Ustékinumab	L04AC05	IL12 / IL23	mAb
Védolizumab	L04AA33	Intégrine $\alpha 4\beta 7$	mAb

Les biosimilaires

Une fois leur brevet expiré, les protéines thérapeutiques peuvent être développées et fabriquées par d'autres entreprises. Cependant ce ne sont pas des copies génériques : en effet, le terme « générique » est inapproprié car le nouveau médicament n'est pas produit par la même lignée cellulaire et ne peut donc pas être considéré comme une copie générique reproduite au strict identique. Des différences peuvent exister au niveau des modifications post-traductionnelles, telles que les profils de glycosylation, ainsi qu'au niveau de la conformation tridimensionnelle ou des structures d'ordre supérieur des protéines. Le terme « biosimilaire » est préféré ; c'est l'abréviation de « médicament biologique similaire ». L'agence européenne du médicament définit le biosimilaire comme « un médicament biologique très similaire à un autre médicament biologique déjà approuvé dans l'Union européenne (appelé « médicament de référence » ou

bioréférent) en termes de structure, d'activité biologique, d'efficacité, de sécurité et de profil d'immunogénicité». Lors de la production d'anticorps thérapeutiques à l'aide de cellules de mammifères, telles que les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), divers paramètres peuvent induire des modifications non souhaitées. Parmi ceux-ci figurent la variabilité de la lignée cellulaire, le nombre de passages cellulaires effectués au cours du processus, ainsi que les conditions environnementales de la culture. Les modifications post-traductionnelles, en particulier les profils de glycosylation, peuvent influencer l'activité biologique des anticorps monoclonaux. Par exemple, une variation du niveau de fucosylation¹⁰⁰ peut moduler l'activité de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ainsi que la stabilité de la protéine. Il convient de souligner que, si une variabilité peut exister entre le produit de référence et un biosimilaire, une hétérogénéité significative peut également être observée entre différents lots de fabrication d'un même médicament biologique. C'est ainsi que 50 modifications ont été rapportées entre 1998 et 2016 à l'infliximab (Figure 99)[78], [79].

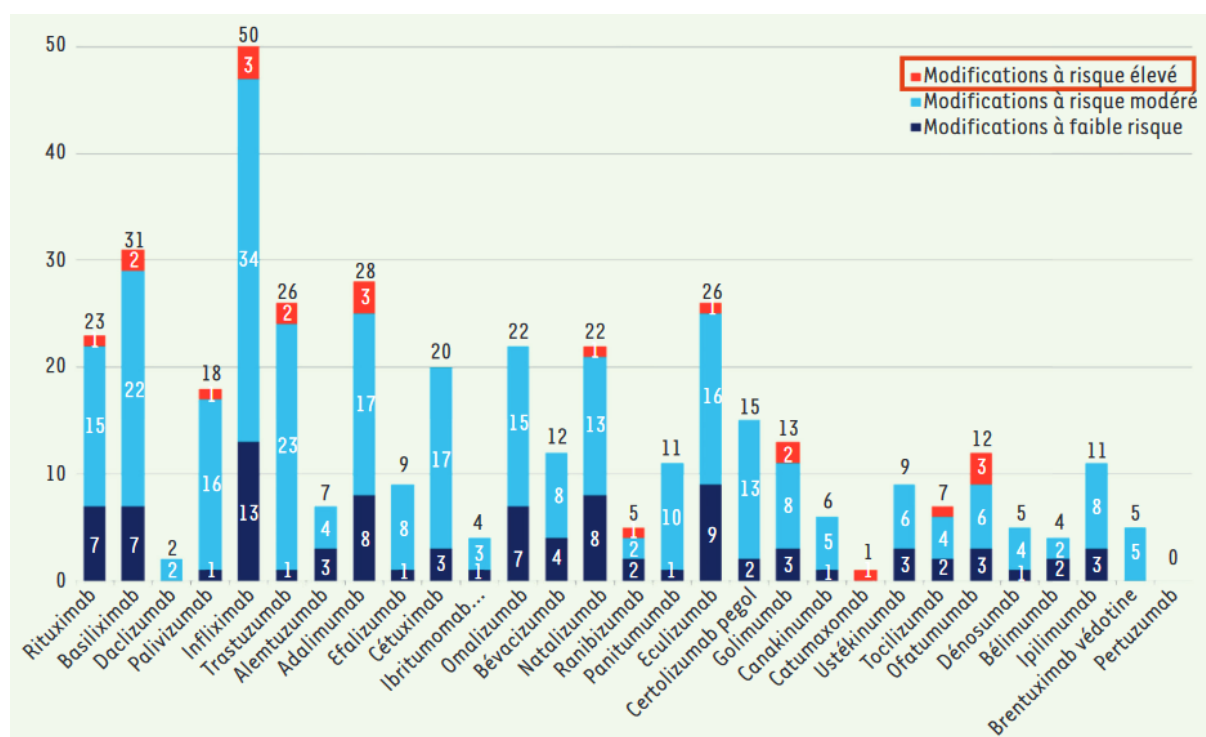


Figure 99 : Modifications apportées aux biomédicaments au cours de leur développement (1998 – 2016)[79].

Pour être validés comme biosimilaires, ces produits doivent répondre à un cahier des charges très strict (Tableau 17). En effet, pour bénéficier d'une approbation de l'*European Medicines Agency* (EMA) et de la *Food and Drug Administration* (FDA), ces produits doivent démontrer qu'ils sont hautement biosimilaires au bioréférent. Ainsi, ils doivent avoir la même formule biologique

¹⁰⁰ La fucosylation est un processus d'ajout d'une molécule de sucre fucose à une autre molécule. C'est une glycosylation réalisée par une fucosyltransférase.

(même séquence en acides aminés), être produits par la même lignée cellulaire, même si les techniques de purification et les excipients peuvent différer. Le procédé global de fabrication doit être intégralement décrit et doit satisfaire aux critères de qualité d'un biomédicament. Enfin, contrairement aux génériques, ils doivent démontrer, via des essais cliniques, un profil d'efficacité et de tolérance comparables au bioréférent ; ces essais doivent comporter un essai de phase I d'équivalence pharmacocinétique et un essai de phase III d'efficacité clinique dans l'une des indications du bioréférent[79].

Tableau 17 : Exigences de l'EMA et de la FDA pour le développement d'un biosimilaire[79].

Caractéristiques	Séquence des acides aminés	Pas de modification du moindre acide aminé
	Efficacité	Doit se rapprocher du produit référent
	Voie d'administration	La même que le produit référent
	Structure, modifications post-traductionnelles	La plus proche du produit
Études cliniques	Pharmacocinétique	Études comparatives chez l'Homme, une seule dose
	Efficacité	Au moins une étude d'équivalence
	Tolérance	Au moins une étude d'équivalence
	Immunogénicité	Au moins 2 études comparatives, une pré- et une post-commercialisation

L'EMA considère qu'un médicament biosimilaire approuvé dans l'Union européenne est interchangeable avec son médicament de référence ou avec un autre biosimilaire du même médicament de référence. Cela signifie qu'un biosimilaire peut être utilisé à la place du médicament de référence sans que cela n'entraîne de différence clinique significative en termes d'efficacité, de sécurité ou d'immunogénicité[80]. Aux États-Unis, la FDA a des critères spécifiques pour qu'un biosimilaire soit considéré comme interchangeable. Un biosimilaire doit démontrer qu'il peut produire les mêmes résultats cliniques que le produit de référence chez n'importe quel patient. De plus, pour être approuvé comme interchangeable, le biosimilaire doit prouver qu'il peut être alterné avec le produit de référence sans risque accru en termes de sécurité ou d'efficacité[81].

1.3 Stabilité des anticorps monoclonaux

La dégradation des protéines peut résulter de nombreux mécanismes d'instabilité différents qui peuvent être divisés en instabilités chimiques et physiques. Ces instabilités sont étroitement liées car les réactions chimiques peuvent conduire à une instabilité physique et une instabilité

physique peut donner naissance à des résidus chimiquement sensibles. Il est donc difficile de connaître la cause initiale de l'instabilité.

1.3.1 Instabilités chimiques

L'**oxydation**, y compris la formation de liaisons disulfures, est l'une des dégradations chimiques les plus fréquentes. Elle peut se produire en présence d'oxydants (les peroxydes, la lumière ou les métaux) ou non, on parle alors d'auto-oxydation. Certains résidus sont particulièrement sensibles à l'oxydation, notamment les résidus de méthionine, d'histidine et de cystéine. La formation de liaisons disulfures est l'une des conséquences de l'oxydation de la cystéine qui se produit entre deux résidus libres oxydés. La formation de ces ponts peut être intramoléculaire ou intermoléculaire et elle est renforcée en milieu basique.

Un autre processus majeur de dégradation chimique des protéines est la **désamidation**, qui affecte principalement les résidus d'asparagine et, dans une moindre mesure, les résidus de glutamine. Il s'agit d'une réaction acido-basique facilitée par la présence de résidus spécifiques à proximité qui peuvent agir comme donneurs de protons (thréonine ou sérine) et qui aboutit à la formation d'un intermédiaire imide cyclique qui peut provoquer une distorsion de la structure polypeptidique. Dans le cas de l'asparagine, l'intermédiaire succinimide s'hydrolyse spontanément en acide aspartique ou en acide isoaspartique.

La **fragmentation** des anticorps monoclonaux peut se produire au niveau des liaisons disulfures ou des peptides. La rupture d'une liaison disulfure peut entraîner la formation de fragments à chaîne complète (par exemple, chaîne légère libre à un bras). Le clivage d'une liaison peptidique produit des espèces de faible poids moléculaire de nature et de tailles différentes et peut être causé par des mécanismes enzymatiques ou non enzymatiques. En raison de sa flexibilité et de son accessibilité, la région charnière est particulièrement sensible au clivage, même si les mécanismes d'instabilité sont incomplètement caractérisés. Les résidus d'asparagine et d'acide aspartique semblent être particulièrement sensibles à l'hydrolyse spontanée. Toutefois, cette voie de dégradation ne survient généralement que dans des conditions extrêmes, non représentatives de celles rencontrées lors d'un traitement par anticorps monoclonal, telles qu'un pH fortement acide ou des températures élevées. Elle est par ailleurs maîtrisée par l'utilisation de formulations appropriées.

Parmi les mécanismes chimiques pouvant contribuer à la dégradation des anticorps monoclonaux, la **glycation** constitue un phénomène important à considérer. Les sucres sont couramment utilisés comme excipients stabilisants dans la formulation des anticorps monoclonaux. Cependant, en présence de sucres réducteurs, une réaction de glycation,

également appelée réaction de Maillard , peut survenir. Ce processus implique la formation de liaisons covalentes entre les groupes amines des protéines et les sucres réducteurs, conduisant à la formation de produits de glycation avancée tels que des cétoamines stables. Cette réaction peut altérer la structure tridimensionnelle de l'anticorps, modifier ses fonctions biologiques et entraîner un brunissement de la solution. La glycation peut intervenir à différents stades du cycle de vie de l'anticorps monoclonal, depuis la production en culture cellulaire jusqu'à sa conservation et administration.

L'impact fonctionnel d'une modification chimique sur un anticorps monoclonal dépend étroitement de sa localisation au sein de la molécule, en particulier lorsqu'elle affecte les régions fonctionnelles telles que les sites de liaison à l'antigène ou les domaines Fc. Par exemple, une désamidation survenant dans le fragment Fc peut avoir des effets limités, tandis que la même modification dans le fragment Fab peut entraîner une diminution de l'affinité de liaison à l'antigène, compromettant ainsi l'efficacité du médicament. De manière similaire, l'oxydation peut altérer les propriétés fonctionnelles en affectant soit les régions Fab, réduisant l'affinité de liaison à la cible, soit le fragment Fc, ce qui peut perturber l'interaction avec les récepteurs Fcγ, diminuer la reconnaissance par les macrophages ou encore accélérer la clairance systémique de l'anticorps. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que de telles modifications chimiques peuvent induire des changements conformationnels significatifs, favorisant l'agrégation des anticorps et compromettant leur stabilité. Les modifications chimiques des mAb peuvent entraîner une hétérogénéité de charge en changeant leurs valeurs de point isoélectrique (pI). Une augmentation des charges négatives globales (diminution des valeurs pI) comme dans le cas de la désamidation donne lieu à des variants acides, tandis qu'une augmentation des charges positives globales (augmentation de la valeur de pI), comme dans le cas de l'oxydation ou de la formation de succinimide, donne lieu à des variants basiques. Les modifications majeures du pI (d'une unité ou plus) peuvent être responsables d'une altération de la pharmacocinétique. Plusieurs études ont montré qu'une augmentation du pI peut provoquer une diminution de la demi-vie sérique d'un mAb en partie à cause d'une augmentation de l'absorption tissulaire et semble altérer la biodisponibilité sous-cutanée. D'autre part une diminution du pI semble être responsable d'une augmentation globale de la clairance du mAb pour l'ensemble du corps[78].

1.3.2 Instabilités physiques

La **dénaturation** des protéines correspond à la perte de la structure d'ordre supérieur par dépliage. Elle peut résulter d'instabilités chimiques décrites précédemment ou de conditions environnementales telles que des températures ou un pH extrêmes. Les conséquences du

dépliage peuvent être des perturbations directes de la fonction de l'anticorps monoclonal, par exemple une diminution de la flexibilité de la charnière ou la promotion de l'agrégation.

L'agrégation est la principale instabilité physique. Il s'agit de l'assemblage de protéines initialement natives et repliées en espèces de poids moléculaire élevé (multimères), indépendamment de leur taille ou de la nature des liens qui les relient. Les agrégats peuvent être formés uniquement par de faibles liaisons non spécifiques (interactions de Van der Waals, liaisons hydrogène, interactions hydrophobes et électrostatiques) sans modification de la structure primaire et le phénomène est appelé agrégation physique ou auto-association. Lorsque le phénomène renferme des liaisons covalentes, y compris les liaisons disulfure, alors on parle d'agrégation covalente. Les deux mécanismes peuvent conduire à la formation d'agrégats solubles ou de précipités insolubles. L'agrégation à des stades avancés est souvent irréversible. Les agrégats contiennent souvent des niveaux élevés de protéines ayant une structure non native.

L'agrégation est soupçonnée d'être à l'origine d'une plus forte immunogénicité des protéines thérapeutiques chez les patients. La capacité de produire une réaction immunitaire semble augmenter avec la taille de l'agrégat mais elle est également influencée par le degré de glycosylation, l'origine du produit et la présence de contaminants. L'immunogénicité peut conduire à la neutralisation de l'anticorps monoclonal, ce qui implique une perte d'efficacité mais aussi des réactions croisées avec un homologue endogène, entraînant une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE et une anaphylaxie. Cependant ces résultats sont issus d'études menées sur des modèles *in vitro* ou sur des données précliniques (souris) et ne permettent pas de prédire le risque d'immunogénicité des agrégats de protéines chez l'Homme. Lorsque les conditions sont réunies, les agrégats peuvent précipiter et former des particules insolubles. Ces particules peuvent être constituées uniquement de protéines ou être hétérogènes (contenant des excipients, des substances lixiviables, des contaminants,...)[78].

1.3.3 Facteurs influençant la stabilité des anticorps monoclonaux

Tous les niveaux de structure des protéines ont un impact sur leur stabilité. La séquence des acides aminés (structure primaire) donne un indice important sur la propension ou non d'une protéine à l'agrégation. En outre, les attachements (tels que les glycanes) aux résidus, en particulier ceux qui sont susceptibles de s'agréger, peuvent réduire le potentiel d'agrégation de l'anticorps monoclonal. La concentration en protéines, lorsqu'elle est élevée, a un impact sur l'agrégation. Une diminution de la concentration en protéines peut conduire à la dissociation d'agrégats faiblement liés. Cependant l'augmentation de la dilution sans modifier le rapport entre les excipients et le principe actif diminue la concentration des excipients, donc les surfactants, les sucres et les acides aminés libres (arginine,...) et modifie la composition électrolytique (en

influençant le pH et la force ionique) ce qui peut diminuer la stabilité chimique. Les protéines thérapeutiques peuvent être exposées à des variations de température au cours de leur fabrication, de leur stockage, de leur transport,... Les températures élevées peuvent perturber la conformation de la protéine à un degré suffisant pour favoriser l'agrégation. Les basses températures peuvent également induire une dénaturation des protéines, notamment lors des cycles de congélation et de décongélation. La congélation des solutions d'anticorps monoclonaux peut se produire volontairement, par exemple pour la lyophilisation, mais aussi accidentellement lors d'un stockage réfrigéré dans une enceinte mal contrôlée. Le dépliage et l'agrégation provoqués par le froid sont généralement réversibles. Cependant le nombre de cycles de gel/dégel semble avoir un impact sur le potentiel d'agrégation ainsi que sur la concentration des anticorps monoclonaux. Les protéines, en raison de leurs propriétés amphiphiles, présentent une affinité marquée pour les surfaces et interfaces hydrophobes, où elles tendent à s'adsorber spontanément. Le phénomène d'adsorption est particulièrement important lorsque la préparation est fortement diluée, lorsque la surface de contact est importante ou les deux. Le contact du médicament avec diverses surfaces peut affecter la stabilité et entraîner une diminution de l'activité avec des risques potentiels pour la Santé. Les matériaux utilisés pour les poches de perfusion peuvent également impacter la concentration de monomères et la formation de particules. Dans une étude menée par Kumru, le comportement d'une solution d'IgG4 à 1mg/ml dans des poches en PVC ou en polyoléfine pendant 1 à 6h a été étudié. Dans les poches en PVC une perte allant jusqu'à 25% de la concentration initiale a été observée ainsi qu'une augmentation de la formation de particules et de la turbidité en comparaison aux poches constituées de polyoléfine[82]. Dans une autre étude, des solutions de bévacizumab reconditionné en seringues en plastique (sans référence sur la nature du matériau, malheureusement) provenant de 3 pharmacies américaines différentes ont été comparées au contenu du flacon d'origine. La teneur en principe actif variait de manière significative entre les échantillons. L'un des échantillons présentait une perte de 50% de la teneur initiale en bévacizumab et renfermait également la plus grande quantité de particules dont la plus grosse atteignait un diamètre de près de 19µm[83]. Des substances organiques sont souvent utilisées lors de la fabrication des conditionnements. De nombreuses publications font état de d'interactions entre ces substances et des protéines. Un exemple est celui de l'huile de silicone, utilisée comme lubrifiant des pistons de seringues et les bouchons des flacons. L'adsorption des protéines sur l'huile de silicone peut entraîner la formation d'une pellicule de gel viscoélastique stabilisé par de nombreuses liaisons non covalentes. Lorsque la couche de gel est rompue par un stress mécanique, les agrégats et des particules sont relâchées en solution. Ces particules sont de morphologie et de taille irrégulières et généralement insolubles. En décembre 2020 une fiche

alerte a été émise par Becton-Dickinson qui invalide la voie intra-oculaire pour plusieurs références de seringues. Ceci découle de la présence de résidus de silicone dans le vitré de patients ayant reçu des injections, sans préciser la nature des médicaments injectés[84]. Au cours de leur vie, les protéines médicamenteuses sont exposées à la lumière à de nombreuses reprises. Par exemple, lors de leur production, elle sont purifiées par chromatographie sur colonne et sont ensuite exposées, brièvement, à la lumière UV du détecteur. Néanmoins la source d'exposition principale à la lumière a lieu lors du stockage, la préparation et l'administration du médicament. L'exposition est encore plus importante si les précautions d'usage ne sont pas respectées (suppression du conditionnement secondaire, pas de pochettes anti-UV). Les protéines, en particulier leurs résidus aromatiques, sont très sensibles à la lumière et ce principalement par la voie de la photo-oxydation et la formation de radicaux oxygénés. Les anticorps qui renferment un grand nombre de molécules de tryptophane sont particulièrement sensibles à ce phénomène. En revanche l'exposition à la lumière ne semble pas affecter directement les structures secondaires et tertiaires. Il faut noter également que les formulations liquides semblent plus sensibles que les formulations sous forme lyophilisée. Enfin il ne faut pas oublier que non seulement la protéine thérapeutique mais aussi les excipients de la formulation peuvent subir une dégradation induite par la lumière. La photodégradation des polysorbates se produit par auto-oxydation et peut conduire à la formation de peroxydes qui intensifient les processus d'oxydation. Les excipients présents dans les formulations des spécialités pharmaceutiques sont de diverses natures. On y retrouve généralement des agents de solubilisation tels que le mannitol ou le glycérol, des stabilisants tels que les polysorbates 20 ou 80, des tampons (phosphates ou citrates) et, le cas échéant, des agents de lyophilisation tels que le tréhalose. Ajoutés en tant qu'excipients, certains acides aminés ont également influencé la stabilité des molécules biologiques. L'arginine est souvent utilisée comme excipient protecteur d'agrégation et on lui reconnaît plusieurs autres avantages : elle augmente la solubilité de la protéine et semble la protéger de l'agrégation photo-induite et induite par la chaleur. L'histidine est quant à elle souvent utilisée comme tampon (pH 5.5 – 6.5). Les protéines sont souvent stables face à l'agrégation dans des gammes étroites de pH mais peuvent s'agréger rapidement en dehors de ces fourchettes. Un pH plus faible peut conduire au clivage et à l'isomérisation de la protéine, tandis qu'un pH plus élevé peut favoriser la désamidation et l'oxydation, augmentant toutes deux le potentiel d'agrégation. Les électrolytes ont un effet complexe sur la stabilité physique des protéines en modifiant la stabilité conformationnelle, la solubilité à l'équilibre, la répulsion intermoléculaire et le taux de formation des agrégats. Alors que le solvant de reconstitution pour les formulations commercialisées sous forme de lyophilisat est souvent de l'eau pour injection ou un solvant spécifique fourni, la dilution ultérieure est très importante pour la stabilité de la

protéine car elle peut avoir un impact sur plusieurs facteurs dont le pH. La dilution des excipients qui stabilisent la protéine (par exemple les surfactants) et l'utilisation de solutés déstabilisants (par exemple une solution de glucose qui peut conduire à la glycosylation de la protéine) peuvent être des facteurs qui influencent la stabilité de la protéine lors de l'étape de dilution en vue de l'administration[78].

Toutes ces sources d'instabilité sont en principe sous contrôle lorsque le pharmacien respecte scrupuleusement les instructions du fabricant pour les modalités de stockage, de préparation et d'administration. Néanmoins des doutes subsistent au cours de la vie réelle du médicament. Les notices scientifiques de ces médicaments mentionnent en général qu'il faut manipuler doucement les flacons ou les poches de manière à éviter la formation de mousse. Étant donné que les traitements de chimiothérapie doivent être acheminés vers les unités de soins et qu'une des modalités de transport est l'usage du pneumatique, la question d'étudier la faisabilité du transport des préparations à base d'anticorps monoclonaux par ce moyen s'est naturellement présentée.

1.3.4 Techniques utilisées pour évaluer la stabilité des anticorps monoclonaux

La stabilité des médicaments à base d'anticorps monoclonaux est un sujet bien plus complexe que celui des « petites » molécules chimiques et elle ne peut être définie uniquement sur la base d'une concentration cible ou de l'absence de produits de dégradation ; elle doit inclure une évaluation complète des points critiques d'instabilité. Trois axes principaux devraient être développés : pour les aspects physiques l'étude devrait porter sur l'agrégation et la fragmentation ainsi que sur la structure de la protéine et pour les aspects chimiques l'étude de stabilité devrait porter sur les produits de dégradation. Une étude de la stabilité de l'activité biologique devrait corroborer la conservation de l'effet de l'anticorps envers sa cible avec sa stabilité physico-chimique. C'est une entreprise difficile, d'autant plus que des méthodes différentes peuvent conduire à des résultats incohérents. Les lignes directrices de l'ICH sur l'évaluation de la stabilité des produits biotechnologiques comprennent des essais sur l'activité biologique, l'analyse de l'entité moléculaire et la pureté (avec détermination quantitative des produits de dégradation). D'autres paramètres doivent également être contrôlés (aspect visuel, pH,...). L'évaluation du produit pharmaceutique devrait être effectuée sur au moins 3 lots différents[85]. Un consensus européen a été publié sur les études de stabilité des médicaments anticancéreux avec un point particulier sur les produits à base de protéines. Pour étudier l'instabilité physique, il convient d'utiliser plusieurs techniques dont au moins la turbidimétrie et la chromatographie d'exclusion stérique (SEC) mais d'autres techniques comme par exemple le dichroïsme circulaire, sont également recommandées. Pour étudier l'instabilité chimique, il convient d'utiliser au moins 3

techniques séparatives dont la chromatographie échangeuse d'ions, la SEC et la cartographie des peptides. La stabilité biologique doit être évaluée à l'aide d'essais immunologiques ou cytotoxiques mais uniquement en tant que test complémentaire ; ces résultats ne doivent jamais être considérés comme une preuve autosuffisante de la stabilité globale car une activité biologique conservée n'implique pas que l'ensemble de la structure soit inchangée[86]. Bien que ce consensus représente une avancée en termes de rigueur analytique dans les études comparatives, l'absence de critères d'acceptation clairement définis et de normes de référence complique la validation des méthodes, qui demeure un véritable défi.[87]. En complément de ce consensus les recommandations britanniques indiquent qu'il faut au moins évaluer l'aspect visuel, le pH, les particules, la stabilité physique, la stabilité chimique et l'activité biologique. La formulation d'un médicament fraîchement reconstitué doit être utilisée comme matériau de référence et les critères d'acceptation doivent être fixés à une perte maximale de 5% en protéines actives et une augmentation maximale de 2% en espèces secondaires[88]. L'USP a décrit une série de techniques analytiques à utiliser pour l'analyse des anticorps monoclonaux, notamment la SEC, l'électrophorèse capillaire avec le dodécylsulfate de sodium et la HPLC avec détection de fluorescence dans la monographie <129>. De très nombreuses autres techniques peuvent être utilisées pour mener à bien des études de stabilité physico-chimiques sur les anticorps monoclonaux[78].

Dans ce cadre, plusieurs techniques analytiques sont mises en œuvre pour réaliser le contrôle de qualité d'anticorps monoclonaux; quelques-unes d'entre elles sont présentées ci-après.

Dynamic Light Scattering (DLS)

La méthode est basée sur le **principe** du mouvement brownien des particules, selon lequel les petites particules se déplacent plus rapidement, tandis que les grandes particules se déplacent plus lentement dans un liquide. La lumière diffusée par les particules contient des informations sur la vitesse de diffusion et donc sur la distribution des tailles. Les coefficients de diffusion (D) des particules sont inversement proportionnels à la taille (d_p , diamètre hydrodynamique) des particules selon la relation de Stokes-Einstein (Équation 1).

$$D = \frac{kT}{3\pi\eta d_p}$$

D = coefficient de diffusion des particules

d_p = diamètre hydrodynamique

k = constante de Boltzmann

T := température

η = viscosité du liquide

Équation 1

La diffusion dynamique de la lumière permet d'analyser des particules dont la taille varie de 0,3nm à 10 000nm.

La **technique** DLS mesure optiquement le mouvement en enregistrant le signal de lumière diffusée à un angle fixe. Les particules sont éclairées par une source de lumière cohérente monochromatique (laser) et la lumière diffusée par les particules est enregistrée. La fluctuation temporelle du signal de lumière diffusée contient des informations sur le mouvement des particules. Les fluctuations sont dues au fait que les particules qui diffusent la lumière se déplacent les unes par rapport aux autres, ce qui entraîne des interférences en constante évolution dans la lumière diffusée totale. La lumière diffusée par les particules contient donc de légers décalages de fréquence causés par la position ou la vitesse des particules en fonction du temps. Mesuré dans le temps, le mouvement provoque une distribution des décalages de fréquence. Ces décalages de fréquence peuvent être déterminés par comparaison avec une référence optique cohérente. Dans la diffusion dynamique de la lumière, les fréquences de décalage sont de l'ordre de 1 Hz à 100 kHz, ce qui peut être facilement mesuré.

Il existe deux approches pour la référence optique : la détection homodyne (également appelée « *self-beating* » ou « *self-reference* » ou « autoréférence ») et la détection hétérodyne (« *reference beating* » ou « *controlled reference* » ou « référence contrôlée »). Dans l'approche homodyne, la lumière diffusée elle-même fournit la référence pour déterminer le décalage de fréquence. Par contre, la référence contrôlée, ou détection hétérodyne, superpose la lumière diffusée à une partie de la lumière incidente, qui fournit la référence pour déterminer les décalages de fréquence. Dans les deux méthodes, le signal du détecteur qui en résulte contient une distribution de fréquences qui est représentative de la taille des particules en suspension.

Le principe de **fonctionnement** est relativement simple : une source laser émet un faisceau qui traverse une lentille et ensuite une fenêtre en saphir dans une tubulure renfermant l'échantillon dispersé. La lumière diffusée, réfléchi, est ensuite analysée par un détecteur en silicium (Figure 100).

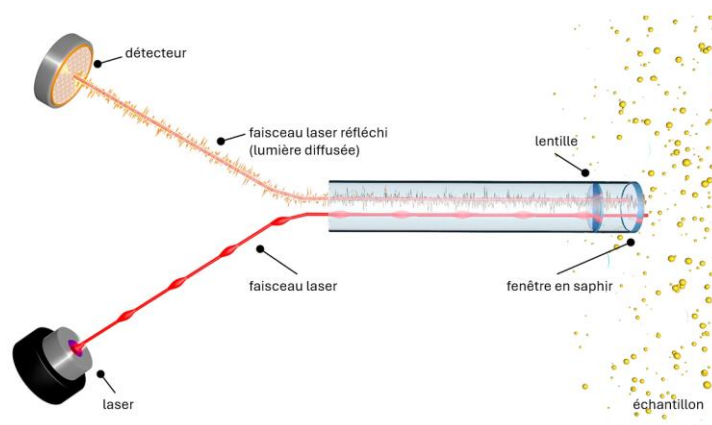


Figure 100 : Principe de fonctionnement du DLS[89].

Le signal de diffusion dynamique de la lumière peut être ensuite évalué de différentes manières : par une fonction d'autocorrélation en fonction du temps ou par un spectre de puissance en fréquence, l'un étant la transformation de Fourier de l'autre. La mesure avec autocorrélation est la base de la spectroscopie par corrélation de photons et détermine une taille moyenne basée sur l'intensité (moyenne z) et un indice de polydispersité, qui est une indication de la largeur de la distribution. Le spectre de puissance en fréquence prend la forme d'une fonction lorentzienne. La fréquence caractéristique, ω_0 , est inversement proportionnelle à la taille des particules. La Figure 101 représente le spectre fréquence-puissance pour différentes tailles de particules. La relation inverse entre la fréquence caractéristique et la taille de la particule est évidente[89].

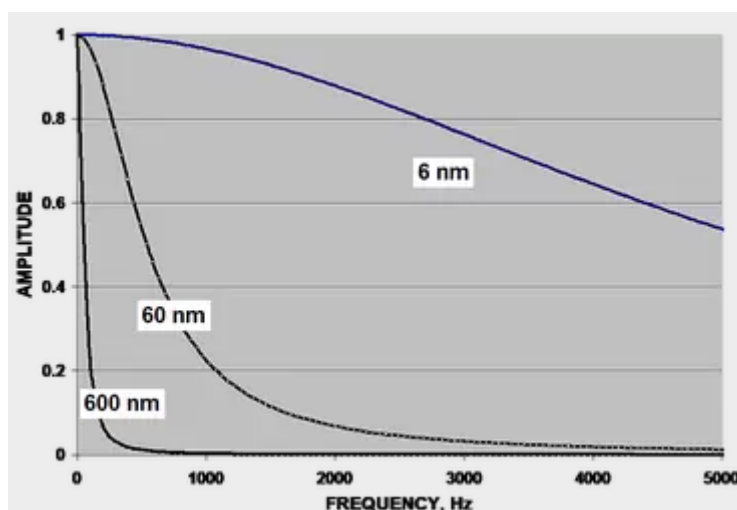


Figure 101 : Spectre fréquence-puissance pour différentes tailles de particules par DLS[89].

Les applications de cette technique sont nombreuses. En effet, elle permet de détecter l'agrégation des protéines dans un échantillon ; ceci s'applique également au RNA[90]. En combinaison avec d'autres techniques, elle est utilisée pour comparer notamment les biosimilaires ainsi que pour caractériser des solutions d'anticorps soumis à des stress[78], [91], [92], [93], [94], [95]. En recherche appliquée, cette technique, associée à d'autres méthodes

analytiques, a permis de confirmer l'intégrité d'une solution d'ipilimumab conservée entre 2 °C et 8 °C pendant une période allant jusqu'à 28 jours après ouverture. Pour valider cette approche, l'équipe de recherche a également soumis la solution à une dégradation thermique contrôlée. (Figure 102)[96].

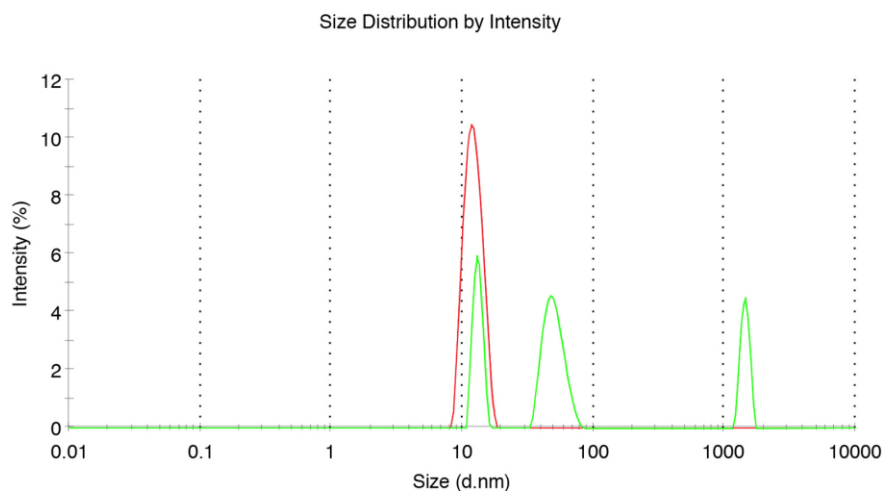


Figure 102 : Distribution de taille des diamètres hydrodynamiques (nm) de l'ipilimumab 5 mg/ml déterminée par DLS. Le témoin (trait rouge) montre une population monodispersée d'environ 12 nm alors qu'après 4 jours à 60°C (trait vert), deux nouvelles populations de diamètres plus élevés sont observés, indiquant une tendance à l'agrégation[96].

Les **limites** de cette technologie sont :

- sensibilité importante à la viscosité et à la température ;
- indice de réfraction de la solution inconnu ou mal mesuré ;
- discrimination limitée des populations de tailles proches ;
- influence de la concentration amenant à des sous-estimations en cas de concentration en particules élevée ou à des surestimations en cas de concentration en particules faible[78].

Size-Exclusion Chromatography coupled to Multi-Angle Light Scattering (SEC-MALS)

La SEC-MALS est une **technique** analytique combinant la chromatographie d'exclusion stérique (SEC) à la diffusion de lumière multi-angle (MALS), permettant une caractérisation approfondie des macromolécules. Elle fournit des informations précises sur la masse molaire absolue, la taille hydrodynamique, la conformation moléculaire ainsi que le rapport de conjugaison des protéines ou conjugués. La Figure 103 représente de façon schématique un équipement typique SEC-MALS.

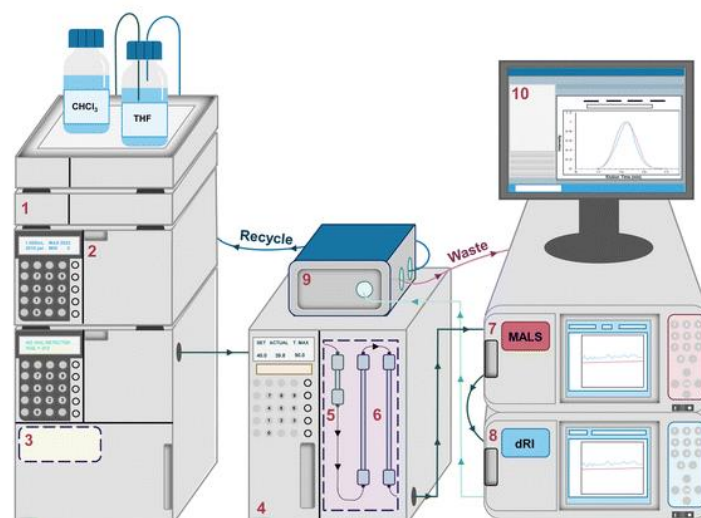


Figure 103 : Représentation schématique d'un équipement SEC-MALS[97] (1 – unité de dégazage, 2 – pompe, 3 – échantillonneur, 4 – four à colonne, 5 – colonne de garde, 6 – colonnes séparatives, 7 – détecteur MALS, 8 – détecteur dRI, 9 – recycleur de solvant, 10 – interface informatique).

Dans cette méthode, la colonne SEC permet de séparer les molécules en fonction de leur volume hydrodynamique, tandis que la détermination de la masse molaire ne repose pas sur le temps de rétention, mais sur la mesure directe de la diffusion de lumière à différents angles (Figure 104).

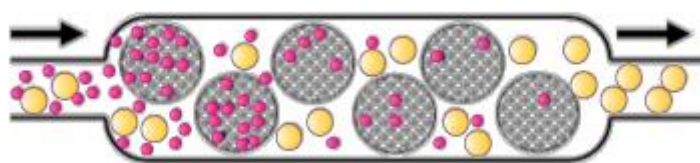


Figure 104 : La colonne de chromatographie d'exclusion de taille sépare les molécules selon leur taille hydrodynamique[98].

Pour que la SEC-UV seule puisse être utilisée en contrôle de qualité, il faudrait que les protéines à caractériser partagent avec les étalons la même conformation et le même volume spécifique et qu'elles n'interagissent avec la colonne que par les propriétés stériques, sans aucune interaction électrostatique ou hydrophobe. C'est pour cette raison qu'il est plus fiable de combiner cette technique avec des détecteurs de diffusion de la lumière multi-angles. Le détecteur MALS mesure la proportion de lumière diffusée par un analyte sous plusieurs angles par rapport au faisceau laser incident (Figure 105).

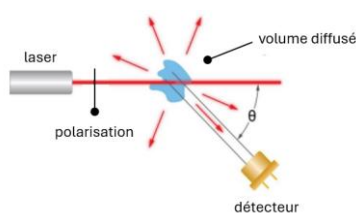


Figure 105: Principe du MALS[98].

Cette configuration détermine le poids moléculaire indépendamment du temps d'élution puisqu'il peut être calculé directement à partir de l'équation 2 :

$$M = \frac{R(0)}{Kc \left(\frac{dn}{dc} \right)^2}$$

M = poids moléculaire de l'analyte

R(0) = le rapport de Rayleigh réduit¹⁰¹ déterminé par le détecteur MALS et extrapolé à l'angle 0

K = constante du système

c = concentration pondérale déterminée par le détecteur UV

$\frac{dn}{dc}$ = l'incrément de l'indice de réfraction de l'analyte¹⁰²

Équation 2

Le principe de **fonctionnement** repose sur un enchaînement simple : après leur séparation par la colonne SEC du système HPLC, les molécules éluées traversent un détecteur MALS où elles sont sondées par un faisceau laser. L'analyse des signaux diffusés à différents angles permet de déterminer avec précision des propriétés physico-chimiques telles que la masse molaire absolue et le rayon de giration moyen[99], [100].

Cette méthode est couramment utilisée en recherche ainsi qu'en contrôle qualité pour évaluer la pureté des protéines, en mesurant leur masse molaire moyenne en poids en solution. Elle permet également de déterminer l'état oligomérique et le degré de polydispersité de l'échantillon analysé[101], [102]. La SEC-MALS est exploitée notamment pour l'étude comparative de formulations commercialisées de bévacicumab[103] ou encore prédire la stabilité à long terme de l'infliximab préparé en poches pour perfusion[104]. Cette technique présente néanmoins certaines **limites** liées à l'échantillon : ils doivent être solubles et stables dans la phase mobile choisie, la technique est sensible à la leur concentration et il faut s'assurer de l'absence d'interactions délétères avec la colonne. Ces failles sont facilement comblées par la mise au point d'un plan d'expérience robuste.

imaged Capillary Isoelectric Focusing (iCIEF)

L'Imaged Capillary Isoelectric Focusing (iCIEF) est une technique électrophorétique dont le **principe** consiste à séparer les molécules chargées en fonction de leur point isoélectrique (pI). Le pI est le pH auquel une molécule n'a pas de charge nette (Figure 106). Les protéines et les peptides renferment de multiples groupes ionisables formés d'acides carboxyliques et d'amines. Leur pI dépend de la composition en acides aminés mais aussi de la conformation dans l'espace de la molécule.

¹⁰¹ la quantité de lumière diffusée par l'analyte par rapport à l'intensité du laser

¹⁰² Essentiellement la différence entre l'indice de réfraction de l'analyte et du tampon

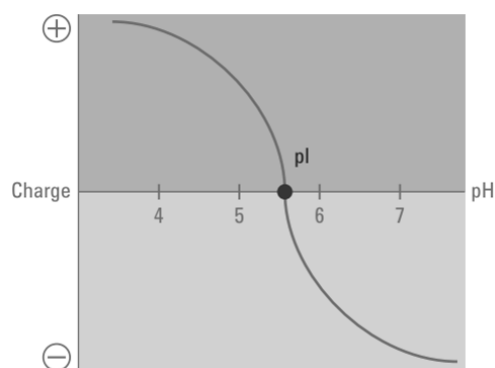


Figure 106 : Comportement d'une protéine amphotère avec un pI de 5.5[105].

La **technique** iCIEF implique l'utilisation d'un capillaire rempli d'une solution d'ampholytes qui crée un gradient de pH (Figure 107). Un champ électrique est appliqué, provoquant la migration des molécules chargées jusqu'à ce qu'elles atteignent leur pI et se focalisent (Figure 108).

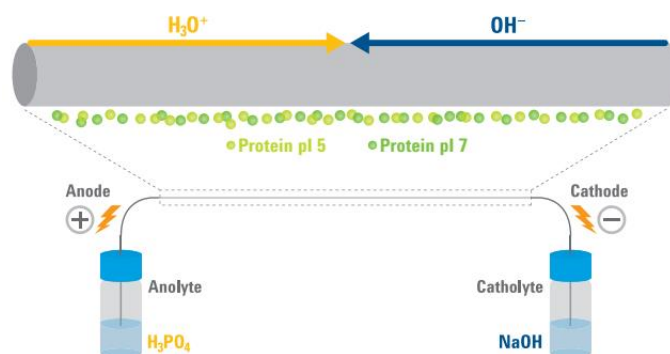


Figure 107: Schéma de principe d'un capillaire avec gradient de pH et champ électrique[105].

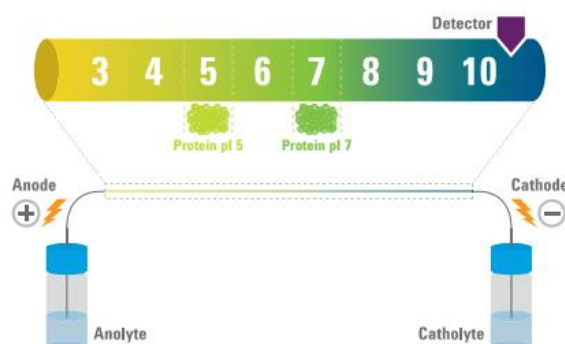


Figure 108 : Etape de focalisation d'une iCIEF durant laquelle les protéines avec un pI de 5 et de 7 approchent de leur zone de focalisation où leur pI = le pH[105].

Les **applications** de la technique iCIEF sont nombreuses ; la méthode est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour l'analyse des variants de charge des protéines thérapeutiques, notamment pour caractériser les anticorps monoclonaux et identifier les éventuelles modifications post-traductionnelles que ce soit en développement ou en contrôle qualité[106],

[107], [108]. Lorsqu'elle est bien maîtrisée, cette approche présente peu de limites mais est souvent associée à d'autres tests pour répondre à la question posée.

2 Le transport par pneumatique

2.1 Description

C'est en 1799 que William Murdoch a inventé le système de transport pneumatique en propulsant un message dans un tube à l'aide d'air comprimé. Le premier brevet est déposé par John Clark en 1854 et ce moyen de transport est largement déployé en Angleterre, principalement pour relier les bourses aux sociétés de télégramme¹⁰³. Dès 1930 l'expansion coloniale disperse cette technologie dans le monde entier. Ce n'est cependant que dans les années 1980 que les institutions de soins commencent à installer ce système[109]. Le transport pneumatique est une méthode efficace pour déplacer des éléments essentiels dans les hôpitaux, tels que des échantillons biologiques, des médicaments et des documents, et ce en utilisant des cartouches pour effectuer des transports de point à point de manière sécurisée et rapide. Ces systèmes permettent d'économiser jusqu'à 200 heures par jour en temps de transport et occupent désormais une partie importante dans les flux de travail quotidiens des établissements de santé[110]. Ils comportent la mise en place d'un réseau de tubes, dans lequel circulent individuellement et séquentiellement des vecteurs, mus par des pompes (turbines), entre une gare de départ et une gare d'arrivée. Le vecteur circule sous l'effet d'une variation de pression (poussée ou aspiration) produite par la turbine. Le vecteur peut être une cartouche ou un sac en matière plastique à usage unique. En cas d'utilisation de cartouches, elles doivent être renvoyées, ce qui double les débits à assurer. La notion fondamentale que l'on doit garder présente à l'esprit est que le tube ne peut convoier qu'une cartouche à la fois. Les durées de transfert sont de l'ordre de la minute, pour des distances pouvant atteindre plusieurs centaines de mètres[111]. Son fonctionnement est simplissime :

- un compresseur génère de l'air comprimé à la force requise pour propulser une cartouche d'un point à l'autre ;
- des tuyaux durs conduisent l'air et la cartouche ;
- la cartouche renferme les éléments à transporter et est constituée d'un contenant cylindrique hermétique dimensionné à la taille du tuyau de transport ;
- des vannes contrôlent le flux d'air et l'aiguillage des cartouches vers la bonne station ;

¹⁰³ En 1880 plus de 22 miles de tubes pneumatiques desservent Londres.

- des stations aux points d'expédition et de réception des cartouches régulent et tracent les envois effectués.

L'installation requiert des espaces sous plafond et est assez couteuse ; l'entretien régulier est primordial pour que le service fourni soit fiable. Dernièrement une nouvelle vulnérabilité du transport pneumatique a été mise en évidence car ce système pourrait faire l'objet de cyberattaques[110]. Jusqu'alors les réserves relatives à l'usage du pneumatique portaient plutôt sur leur adéquation à transporter des catégories de produits considérés comme sensibles.

Au CHU de Liège, 2 réseaux de transport pneumatique desservent l'hôpital. Le 1^{er} réseau¹⁰⁴ « 110 » concerne toutes les unités de soins, les laboratoires et la pharmacie. Un 2^{ème} réseau « 160 » a été installé en 2018 et est dédié au transport des traitements cytotoxiques depuis l'unité de production vers les unités de soins principalement concernées par ces traitements, que ce soit dans le bâtiment principal ou l'ICAB (Figure 109). À noter qu'une extension de l'installation dessert désormais également l'étage 0 du bâtiment principal.

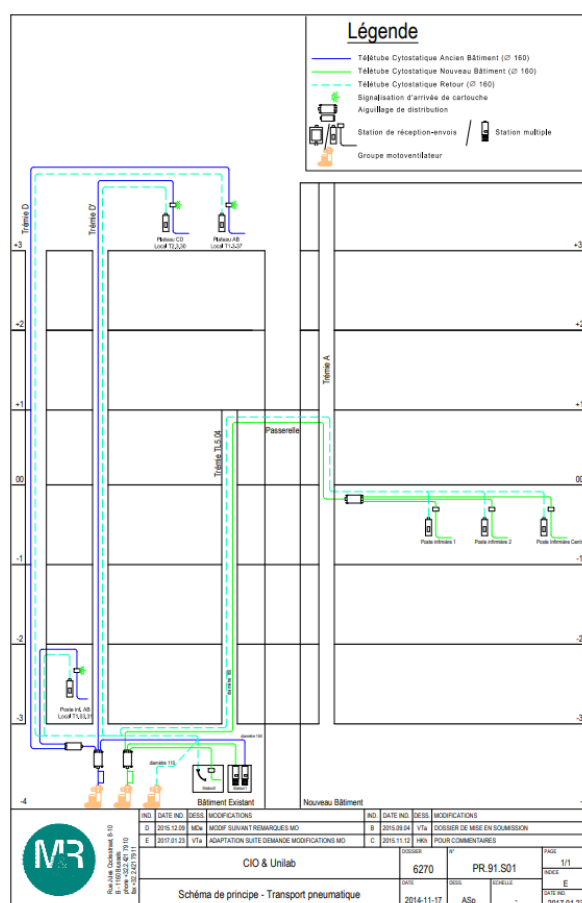


Figure 109 : Schéma d'implantation du système de transport par pneumatique Ø160 au CHU de Liège.

¹⁰⁴ Libellé selon le diamètre du tube et des cartouches

Au sein de la zone de production, les stations d'expédition sont situées dans la zone de libération des préparations de chimiothérapie et au niveau du magasin, à proximité du guichet. La zone de réception « retour » se situe exclusivement en zone non classée, à côté de la zone d'expédition au niveau du magasin (Figure 110).



Figure 110 : Implémentation des stations de pneumatique Ø160 dans la zone de production de la pharmacie du CHU de Liège.

Les cartouches ont été développées spécialement à l'usage spécifique du transport de matières à risque. Elles présentent une double fermeture, à vis et à clip avec joint, afin de garantir l'étanchéité en cas de rupture de l'intégrité du contenu. Les cartouches ont fait l'objet de tests pour garantir leur herméticité à la pression représentée par une hauteur totale de liquide dans le contenant. Pour expédier une cartouche, l'opérateur s'identifie, sélectionne le service destinataire puis scanne la préparation et la cartouche qui la renferme afin d'assurer une traçabilité de l'envoi. À la réception, l'opérateur doit s'identifier pour récupérer la cartouche. Les cartouches doivent être retournées au fur et à mesure à la pharmacie. Chaque cartouche retournée fait l'objet d'un examen minutieux pour vérifier son intégrité ; elle est ensuite désinfectée avant de réintégrer la zone d'expédition en classe D. En cas de blocage, le personnel technique ou les pharmaciens procèdent à une purge du système au niveau de l'automate qui pilote le système. Une purge consiste à isoler le circuit où la cartouche est coincée et à y appliquer un flux d'air de pression croissante. La majorité des incidents sont générés par une mauvaise manipulation de la cartouche (fermeture partielle du clip) ou une défaillance d'un aiguillage. À ce jour, aucune tube n'a été endommagé et nous n'avons jamais du faire face à une fuite.

2.2 Transport de médicaments par pneumatique

Plusieurs listes de produits « *do not tube* » sont disponibles en ligne, essentiellement d'origine américaine[112], [113]. Les recommandations stipulent que les substances dangereuses, contrôlées, couteuses ou sensibles doivent être exclues du transport par pneumatique mais il n'y a pas de justification scientifique sur lesquelles se reposer ; ceci est d'ailleurs sujet à débats et à questionnements¹⁰⁵ [114], [115]. Dès lors, compte tenu du nombre croissant de médicaments de la classe des anticorps monoclonaux disponibles dans l'arsenal thérapeutique, de la forte propension à traiter les patients en ambulatoire où la pression est importante pour immobiliser le patient le moins longtemps possible et de la pénurie de personnel hospitalier dont le coût devient en plus difficile à supporter, il apparaît impérieux d'évaluer l'impact qu'un transport par pneumatique a sur une perfusion de médicament préparée selon les instructions du fabricant.

Des études fondamentales identifient 2 principaux stress mécaniques affectant les anticorps monoclonaux : l'agitation et le cisaillement. L'agitation est utilisée pour assurer l'homogénéité de la solution du médicament mais une manœuvre excessive conduit à la cavitation (création de vides et de bulles augmentant les flux et les modifications de pression) ce qui crée et renouvelle constamment les interfaces air/eau. Le cisaillement résulte lui des différences de vitesse des fluides (gradients de vitesse) dans les liquides en mouvement, par exemple entre la solution et des surfaces (lors du prélèvement d'une solution dans une seringue ou lorsque la solution s'écoule dans la ligne de perfusion). Il a été démontré que le cisaillement ne conduit pas à l'agrégation par lui-même mais par des effets liés au cisaillement. Le cisaillement favorise les interactions interfaciales solide/liquide, gaz/liquide et huile/eau, avec toutes les conséquences décrites précédemment[78].

2.2.1 Rapports de cas

Bien que le transport des traitements anticancéreux soit formellement non recommandé par l'ISOPP (sans nuance et sans explication, dans le chapitre 2.3.2 Drug transport)[116] et l'ASHP[114], de plus en plus de publications partagent leur expérience et le rationnel des choix posés dans la littérature. En 2017 les équipes du Centre de lutte contre le cancer des Hauts-de-France Oscar Lambret, à Lille, développent un système de transport innovant combinant expédition par pneumatique et stockage contrôlé pour expédier les traitements au fur et à mesure

¹⁰⁵ «... *monoclonal antibodies should not be tubed from a stability standpoint and therefore should be generally included on the Do Not Tube List. However, if a facility uses infliximab often, it may be wise to include that specific medication on the list...*»

des besoins des unités de soins, offrant judicieusement une offre combinée de facilité logistique tout en garantissant la qualité du stockage (Figure 111).

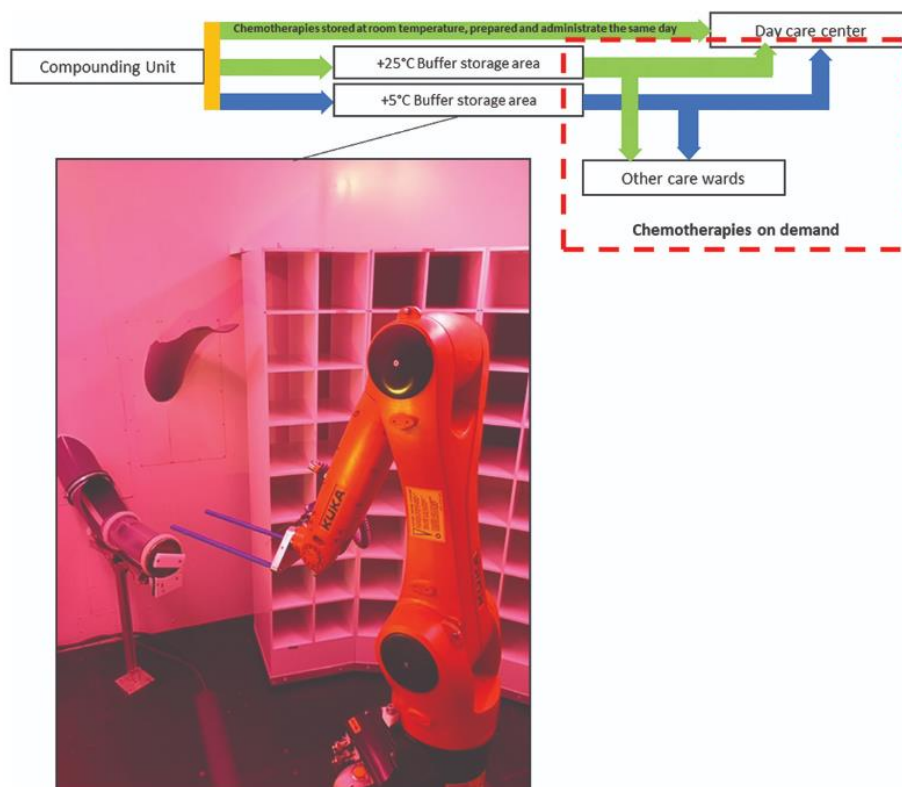


Figure 111 : Zone de stockage des préparations de chimiothérapie au sein d'une installation de transport pneumatique au Centre Oscar Lambret (Lille)[117].

Pour réduire le risque de formation d'agrégats dans les préparations à base d'anticorps monoclonaux, ils ont opté pour une réduction du volume d'air résiduel dans la poche et l'ajout d'un filtre 0.2 μm sur la ligne de perfusion[117]. Cette démarche présente deux risques induits par le changement de pratique. D'une part, il faut s'assurer que, en réduisant le volume d'air résiduel, le volume de la perfusion est néanmoins totalement administré. Par ailleurs, l'impact de l'ajout systématique d'un filtre 0.2 μm en ligne doit être évalué. Sont-ils compatibles avec les molécules ? La porosité est-elle adaptée ? Ces questions ne sont pas débattues. Coliat et al. ont évalué le profil de sécurité du transport de 11 anticorps monoclonaux thérapeutiques par système pneumatique au moyen de nombreuses techniques analytiques. Il en ressort que le pneumatique peut être utilisé comme moyen de transport, avec la réserve que les poches ont été vidées de leur air, ce qui ne représente pas les conditions de travail habituelles[118]. Récemment une équipe suédoise d'Uppsala a évalué l'intégrité du trastuzumab après transport par système pneumatique et par chariot motorisé avec 2 variables, le retrait d'air dans la poche et l'ajout d'une solution de polysorbate 20. L'impact du transport par tube est négatif sur la qualité des perfusions ; un doublement du nombre de particules étant constatée dans ces conditions. Ces

résultats ne sont cependant pas du tout transposables à la pharmacie hospitalière car la formulation de départ était réalisée par l'équipe de recherche et ne faisait pas appel à une spécialité pharmaceutique dont la composition concentrée et la préparation diluée ont été éprouvées lors des études en vue de leur mise sur le marché[119]. L'UZGhent, en collaboration avec les universités de Ghent et de Munich, a étudié la stabilité de 5 anticorps monoclonaux préparés selon la pratique officinale. Les variables étaient l'intensité de l'agitation forcée (jusqu'à 48h) et le volume d'air résiduel dans la poche ; les analyses ont également été menées après transport par pneumatique[120]. Les résultats montrent l'absence de répercussion des stress mécaniques induits par le système pneumatique sur les préparations réalisées à la pharmacie. Les auteurs nuancent leurs résultats, à juste titre, en stipulant que les préparateurs retirent systématiquement l'air des poches préparées et que les conclusions sont valables pour leur système de transport pour lequel nous ne disposons pas, malheureusement, des caractéristiques de vitesse.

2.2.2 Caractérisation du système de transport

Afin de fournir une information complète et permettre aux centres hospitaliers d'intégrer les résultats d'autres auteurs dans leur pratique quotidienne, il nous semble primordial de pouvoir caractériser le système de transport et de mesurer les accélérations/décélérations auxquelles sont soumises les préparations. Ces valeurs sont importantes en termes de valeur absolue mais aussi de durée cumulée à laquelle l'échantillon est soumis au stress. En général la littérature qui évalue l'intégrité des protéines transportées par système pneumatique décrit peu ou de façon incomplète le moyen de transport. Villain et al. décrivent leur système de transport avec des vitesses et des durées de déplacement, avec comme référence la norme ISO 15189 spécifique aux laboratoires d'analyse médicale[121]. La caractérisation du système par Coliat et al. est plus complète mais la méthode d'acquisition des données n'est pas décrite[118]. Le trajet parcouru est de 1000 m avec une vingtaine de courbes le long du trajet. La cartouche utilisée pour le transport subit un profil d'accélération de $4,06 \pm 1,75g$ par trajet avec plus de 15 pics dépassant 20g et une valeur maximale de 32g, atteinte à 4 reprises. Kjellström et al. ont eux utilisés un accéléromètre intégré à l'équipement. Le parcours réalisé par la cartouche est long de 870m à une vitesse de 5m/s ; le nombre de chocs horizontaux comparé aux chocs verticaux est de 1213 versus 69 dans la gamme 10g – 20g, 278 versus 78 dans la gamme 25g – 50g et 8 versus 10 dans la gamme supérieure à 50g[119].

Pour caractériser notre système une collaboration avec le laboratoire des Systèmes Multicorps et Mécatroniques (Aérospatiale et Mécanique) de la Faculté des Sciences appliquées a été initiée. Le Professeur Olivier Bruls et Mohamed Boutaayamou ont une expertise avérée dans l'analyse

des mouvements complexes et ils ont mis au point un tout petit accéléromètre capable d'analyser les déplacements. Ces chercheurs ont mis leurs savoirs au service de la clinique en proposant un tout petit module que les patients peuvent porter en toutes circonstances pour évaluer la marche et les mouvements. Plusieurs publications en gériatrie, kinésithérapie et neurologie démontrent le potentiel de l'outil qu'ils ont mis au point[122], [123], [124], [125], [126], [127], [128], [129], [130]. Cette solution a été transposée pour caractériser les mouvements subis par notre cartouche et son précieux contenu dans notre système pneumatique. Cette approche semble optimale car le module est très petit et de faible poids et il n'affecte pas les résultats de notre expérimentation et permet de caractériser notre moyen de transport.

3 Étude de stabilité

Au regard de l'absence de consensus relatif au transport des médicaments biologiques par pneumatique, du besoin d'acheminer les préparations au plus vite après leur libération pharmaceutique pour prendre en charge les nombreux patients traités en hôpital de jour (HDJ) et du besoin croissant d'implémenter une démarche qualité dans les processus innovants au sein de la pharmacie hospitalière, une étude de stabilité a été menée. Pour ce faire, deux études complémentaires ont été conduites.

La 1^{ère} étude consiste à caractériser le système de transport, au moyen du module d'acquisition triaxiale développé par l'équipe du Professeur Olivier Bröls.

La 2nde étude consiste à caractériser 5 anticorps monoclonaux les plus utilisés en oncologie, dilués pour une administration prête à l'emploi selon les consignes du fabricant et les pratiques locales. L'analyse de leur stabilité après transport par pneumatique a été menée par l'équipe du Professeure Marianne Fillet.

3.1 Caractérisation du système de transport

3.1.1 Matériel et méthode

Le système de transport pneumatique a été conçu et installé par la société luxembourgeoise CP Bourg. Il relie la zone de production de la pharmacie à l'HDJ de l'ICAB et aux principaux services utilisateurs de préparations de chimiothérapie dans l'hôpital du Sart-Tilman (étages -3, +3, 0). Vers l'HDJ la tubulure est longue de 295 mètres pour un diamètre de 160mm et présente un rayon de courbure de 800mm. Des cartouches spécialement conçues pour le transport des chimiothérapies sont longues de 375mm et larges de 120mm ; elles pèsent 1,67kg. Un double système de fermeture par vis et par clip garantit l'herméticité de la cartouche, jusqu'à des

pressions d'un bar dans le cylindre. Chaque cartouche est identifiée par un code-barres unique qui permet d'assurer la traçabilité du transport des produits sensibles.

Le capteur utilisé préalablement en clinique, d'une très petite taille (20mm x 7mm x 5mm) est fermement attaché à la cartouche (IMU1) et à son contenu (IMU2) (Figure 112). Le module combine un gyroscope et un accéléromètre, capables d'analyser les données dans les 3 axes et permettant donc une caractérisation complète des mouvements subis.

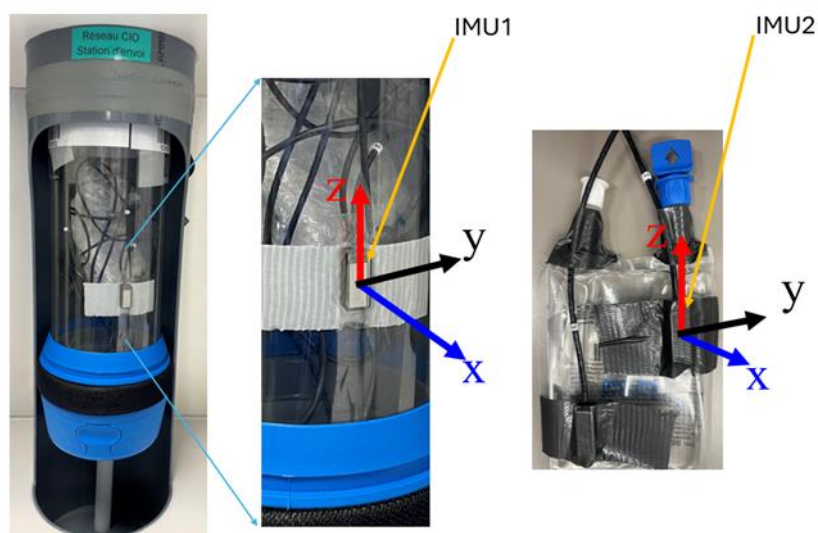


Figure 112 : Installation du système de mesure du comportement des cartouches et de leur contenu dans le système de transport pneumatique. IMU1 est fixé sur la cartouche et IMU2 est fixé sur l'échantillon. Les mesures sont effectuées dans les 3 axes.

Tous les contenants disponibles en pharmacie hospitalière (poches de 50ml, 100ml, 250ml, 500ml, 1 litre ainsi que les seringues de 1ml, 3ml, 5ml, 10ml, 20ml, 30ml et 50ml) ont été testés en triplicat. Les données ont été acquises à la fréquence de 200Hz et ont été traitées par le logiciel MATLAB 7.6.0 (Mathworks, USA) puis interprétées par un ingénieur de l'ULiège.

3.1.2 Résultats

Les différences entre les données obtenues par les capteurs IMU1 et IMU2 sont minimes, quelle que soit la nature du contenant transporté et seuls les résultats relatifs à la caractérisation de l'échantillon font l'objet d'une présentation détaillée ci-après.

Les temps de transport dans le tube sont constants et durent en moyenne 192 ± 12 [179, 226] secondes. Les données d'accélération et de mouvement ont été enregistrées et réparties en 4 catégories ; les valeurs maximales ont été consignées. Le Tableau 18 illustre les données moyennes obtenues pour chaque contenant.

Tableau 18 : Caractéristiques des accélérations et des vitesses angulaires subies par les échantillons transportés par le pneumatique entre l'unité de production et l'HDJ, mesurées par le module de mesures triaxiales IMU2 (captif de l'échantillon).

Contenant	Durée du transport (s)	Temps passé par catégorie d'accélération (s)				Accélération maximale (g)	Temps passé par catégorie de vitesse angulaire (s)				Vitesse angulaire maximale (°/s)
		[2g – 5g[	[5g – 10g[	[10g – 14g[	≥ 14g		[60°/s – 120°/s[	[120°/s – 360°/s[	[360°/s – 720°/s[	≥ 720°/s	
Poches	50ml	2,065	0,175	0,019	0	12,1	11,31	9,85	0,25	0,02	741,9
	100ml	2,630	0,155	0,040	0	11,1	11,00	10,17	0,32	0,08	878,6
	250ml	1,522	0,117	0,010	0,007	14,7	14,45	9,29	0,26	0,03	872,0
	500ml	1,539	0,080	0,015	0,004	14,8	17,19	10,57	0,22	0,02	880,1
	1000ml	1,592	0,102	0,017	0	11,5	19,49	10,15	0,28	0,02	991,3
Seringues	1ml	2,929	0,174	0,009	0	11,6	10,28	9,81	0,17	0,02	753,3
	3ml	3,205	0,230	0,020	0	12,7	10,76	10,05	0,16	0	467,1
	5ml	2,635	0,195	0,020	0	12,2	11,34	10,20	0,20	0	420,9
	10ml	2,220	0,163	0,010	0	12,5	11,36	10,59	0,15	0	450,3
	20ml	2,704	0,217	0,017	0,005	14,4	10,70	10,33	0,34	0,02	816,7
	30ml	2,335	0,170	0,018	0,003	15,6	10,48	9,87	0,09	0	436,9
	50ml	1,988	0,205	0,018	0,008	15,9	11,10	10,16	0,11	0	431,7

Les produits transportés par notre pneumatique sont, pendant plus de 98%, exposés à des accélérations inférieures à 2g. De plus les vitesses angulaires ont été mesurées et les valeurs suggèrent peu d'agitation lors du transport puisque le contenu de la cartouche est exposé, dans la pire des situations, à des vitesses angulaires supérieures à 60°/s pendant moins de 14% de la durée du transport et inférieures à 360°/S pendant plus de 99.8% du temps. Comparativement aux autres systèmes de transport par pneumatique caractérisés dans la littérature, notre installation, spécialement conçue pour le transport de médicaments réputés fragiles, génère des accélérations relativement faibles[119], [120].

3.2 Analyse de la stabilité des anticorps

3.2.1 Matériel

Réactifs : l'hydroxyde de sodium (VWR International), le chlorure de sodium (Sigma-Aldrich), le chlorure de potassium (Analar Normalpur®), l'albumine sérique bovine (BSA, Sigma-Aldrich), le mélange de protéines standards BEH200 SEC (Waters, lot W31052230), le phosphate disodique dihydraté (Sigma-Aldrich) et le phosphate monosodique dihydraté (Acros Organics) sont de grade analytique. L'eau ultrapure (UPW) est produite par le système Milli-Q (Merck Millipore). Les références de pl 6,61 et 9,77, la méthylcellulose 1%, les ampholytes SH AESlytes pH 3-10, les solutions anolyte et catolyte sont fournies par ISOGEN Life Science.

Biopharmaceutiques : le bévacizumab (400mg/16ml, Mvasi®, Amgen Technology Ireland Ltd., lot 1154084, péremption 06/2024), le nivolumab (240mg/24ml, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb Pharma E.E.I.G., lot 8033537, péremption 10/2024), le pembrolizumab (100mg/4ml, Keytruda®, Merck Sharp & Dohme B.V., lot W038804, péremption 11/2023), le rituximab (500mg/50ml, Mabthera®, Roche Registration GmbH, lot N7642, péremption 11/2024) et le trastuzumab (150mg, Herceptin®, Roche Registration GmbH, lot N3033H17, péremption 11/2024) sont dilués dans des poches de perfusion de NaCl 0,9% selon les consignes du fabricant. Les poches de perfusion sont formées d'un film multicouches de polyoléfine (principalement du polypropylène à 60%) et de thermoplastiques (Freeflex®, Fresenius Kabi SA-NV). Les dilutions ont été réalisées au sein de la pharmacie, par le personnel habituellement affecté à cette tâche. Des échantillons ont été prélevés sur le flacon de médicament, la poche préparée avant et après transport dans le pneumatique.

Instruments : un équipement Bioinert-HPLC-UV-MALS (Agilent 1260 Infinity II quaternary system) équipé d'un échantillonneur automatique, d'une pompe quaternaire et d'un détecteur à barrettes de diodes a été utilisé en combinaison d'un équipement Wyatt Technology Dawn 8 pour la technique MALS et Optilab comme détecteur d'index de réfraction. La colonne employée était

une colonne BioResolve™ SEC mAb 200Å avec une taille de particules de 2,5µm et une dimension de 4,6mm x 300mm (Waters Corporation) avec une colonne de garde BioResolve™ SEC mAb (4,6 x 30mm, 2,5µm 200Å, de Waters Corporation). Les données ont été exploitées par les logiciels Openlab (Agilent) et ASTRA®. Pour la technique iCIEF l'équipement « CEInfinite Imaged Capillary Isoelectric Focusing » (ISOGEN Life Science), avec un capillaire 100µm en fluorocarbone « CEInfinite uncoated capillary » de chez ISOGEN Life Science ont été utilisés. La collecte des données et leur traitement ont été réalisés avec l'aide du logiciel « CEInsight » (CEInfinite). Pour la technique DLS, le « Zetasizer Nano ZS system » de Malvern Instruments Ltd a été utilisé avec le logiciel DTS.

3.2.2 Méthodes

Apparence : l'inspection visuelle des échantillons avant et après transfert par système pneumatique a été réalisée à la recherche de tout changement de couleur, de transparence ou de formation de particules sous lumière ambiante immédiatement après transfert dans des fioles de verre.

SEC-UV-MALS : cette technique d'analyse a été utilisée pour détecter la présence d'agrégats solubles et de protéines monomères. La distribution des variants de taille des échantillons a été analysée au moyen d'une colonne BioResolve™ SEC mAb de 200Å. La phase mobile était constituée d'un tampon phosphate sodique 50mM pH 7,0 renfermant 200mM de KCl. Quarante microlitres des échantillons ont été injectés et élués isocratiquement pendant 25 minutes à un débit de 0,5mL/minute. Les pourcentages de surface et les ratios entre les monomères, les entités à haut poids moléculaire (HMWS) et à bas poids moléculaire (LMWS) ont été déterminés en calculant leurs proportions respectives au regard dans la surface intégrée totale sous la courbe. Les HMWS et les LMWS comprenaient tous les pics avant et après le pic du monomère (pic principal) dans le volume exclu et le volume total des pores. Deux mg de BSA par ml de phase mobile ont été préparés comme étalon pour le détecteur MALS et ont été injectés dans chaque séquence. Du BEH200 a également été injecté comme étalon de référence pour vérifier l'efficacité de la colonne. De l'eau ultra-purifiée (UPW) et du NaCl à 0,9% ont été utilisés comme blanc.

DLS : la diffusion dynamique de la lumière a été utilisée pour analyser la présence d'agrégats insolubles. Les solutions diluées ont été utilisées pour déterminer la taille et les caractéristiques de diffusion des particules en suspension dans une solution en aliquotant directement les échantillons dans une cuvette en plastique exposée à un laser externe de 638nm. Du NaCl 0,9% a été utilisé comme blanc. La température du système a été réglée à 4°C pendant l'étude.

iCIEF : cette méthode a été utilisée pour déterminer le point isoélectrique et analyser les variants de charge. La cartouche de 100µm recouverte de fluorocarbure a été utilisée en mode analytique pour cette étude. La cartouche a été scannée à 975nm, intensité optimale de la lumière. Une solution de 4M d'urée dans 0,35% de méthylcellulose a été utilisée comme solution de nettoyage entre les injections. Dans cette étude, tous les échantillons ont été analysés en trois injections, avec un volume d'injection de 30µL. Les valeurs pI de 6,61 et 9,77 ont été utilisées comme marqueurs standard. Nous avons appliqué une méthode avec des conditions de pré-focalisation de 1min à 1 500V et de focalisation de 5min à 3 000V, avec un intervalle de 20 secondes. L'étude a été réalisée à 10 °C. Du NaCl 0,9% a été utilisé comme blanc.

3.2.3 Résultats

L'agrégation potentielle des 5 anticorps monoclonaux thérapeutiques les plus utilisés au CHU de Liège a été étudiée au moyen de la méthode de chromatographie par exclusion de taille précédemment décrite. Cette technique permet d'évaluer la présence et la proportions d'entités variants HMWS et LMWS. Comme le démontrent la Figure 113 et le Tableau 19, le pourcentage d'agrégats diffère d'une molécule à l'autre (0,23% dans l'échantillon de référence de pembrolizumab et 1,93% de référence dans celui de bévacizumab). Très peu de LMWS ont été observées dans tous les échantillons (moins de 0,04%). Il est important de noter que ce pourcentage n'a pas changé de manière significative après dilution et transport au moyen du pneumatique. Tous les anticorps monoclonaux étudiés avaient une pureté supérieure à 98,0%, ce qui correspond au pic monomérique du produit pharmaceutique de référence et qui représente la norme dans les spécifications habituelles des anticorps monoclonaux.

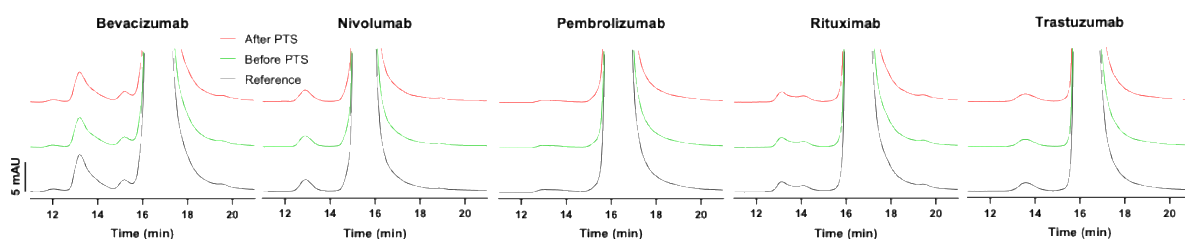


Figure 113 : Analyse SEC-MALS du bévacizumab, du nivolumab, du pembrolizumab, du rituximab et du trastuzumab (produit de référence – référence –, dilué avant – before PTS – et après transport – after PTS – par pneumatique) montre la séparation des entités HMW et LMW.

Tableau 19 : Proportion des agrégats, monomères et produits de dégradation déterminée par SEC-MALS pour le bévacizumab, le nivolumab, le pembrolizumab, le rituximab et le trastuzumab (solution de référence, solution diluée avant transport par pneumatique (PTS) et solution diluée après transport par pneumatique).

Molécule	Échantillon	Moyenne (SD) (%)		
		Agrégats	Monomère	Dégradation
Bévacizumab	Référence	1,93 (0,01)	98,05 (0,01)	0,02 (0,00)
	Avant PTS	1,89 (0,01)	98,09 (0,01)	0,02 (0,00)
	Après PTS	1,89 (0,02)	98,09 (0,02)	0,02 (0,00)
Nivolumab	Référence	0,46 (0,01)	99,27 (0,01)	0,02 (0,00)
	Avant PTS	0,45 (0,01)	99,27 (0,01)	0,02 (0,00)
	Après PTS	0,47 (0,01)	99,30 (0,07)	0,02 (0,00)
Pembrolizumab	Référence	0,23 (0,00)	99,77 (0,00)	0,00 (0,00)
	Avant PTS	0,20 (0,01)	99,80 (0,01)	0,00 (0,00)
	Après PTS	0,21 (0,01)	99,79 (0,01)	0,00 (0,00)
Rituximab	Référence	0,66 (0,02)	99,25 (0,02)	0,03 (0,00)
	Avant PTS	0,67 (0,01)	99,21 (0,01)	0,03 (0,00)
	Après PTS	0,66 (0,00)	99,21 (0,01)	0,03 (0,00)
Trastuzumab	Référence	0,49 (0,01)	99,51 (0,01)	0,00 (0,00)
	Avant PTS	0,49 (0,01)	99,51 (0,01)	0,00 (0,00)
	Après PTS	0,49 (0,01)	99,51 (0,01)	0,00 (0,00)

La contamination particulière des préparations injectables fait référence à la présence de particules non dissoutes (à l'exception des bulles d'air). Ces particules peuvent avoir diverses origines et leur présence doit être minimisée. L'inspection visuelle n'a révélé aucune particule ni turbidité. Nous avons évalué la présence de particules subvisibles par la technique de diffusion dynamique de la lumière (DLS). Pour l'ensemble des conditions testées, nous avons observé de petites particules de 5 à 20nm ; aucune différence significative n'a été observée entre les conditions pré- et post-transport par pneumatique.

En appliquant la méthode de focalisation électrique le profil de charge des anticorps monoclonaux peut être caractérisé. Comme l'illustre la Figure 114 des valeurs de pI typiques, comprises entre 8,0 et 9,0 ont été obtenues pour 5 anticorps monoclonaux, à l'exception du pembrolizumab qui a un pI plus faible, autour de 7,7. Cette différence est due au fait que le pembrolizumab est une IgG4, qui présente des valeurs de pI plus faibles que les IgG1.

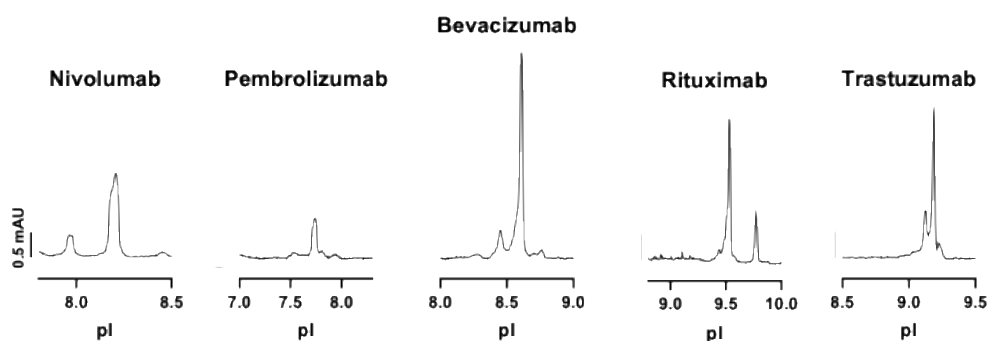


Figure 114 : Analyse iCIEF des anticorps monoclonaux étudiés (référence) montre la séparation des impuretés acides (à gauche du pic principal) et des impuretés basiques (impuretés à droite du pic principal) ainsi que le pI de pic principal.

La valeur du pI n'est pas affectée par la condition expérimentale ; le transport par pneumatique ne l'affecte en rien (Tableau 20).

Tableau 20 : Valeurs du pI déterminées par iCIEF des anticorps monoclonaux transportés par pneumatique.

Molécule	Moyenne (SD) pI (n = 3)		
	Référence	Avant PTS	Post PTS
Bévacizumab	8,61 (0,00)	8,59 (0,01)	8,59 (0,01)
Nivolumab	8,21 (0,00)	8,19 (0,02)	8,19 (0,01)
Pembrolizumab	7,74 (0,01)	7,72 (0,01)	7,72 (0,02)
Rituximab	9,53 (0,00)	9,54 (0,01)	9,53 (0,00)
Trastuzumab	9,19 (0,00)	9,19 (0,00)	9,19 (0,00)

De même, les résultats en termes de pourcentage de variants acides et basiques montrent également des taux qui ne varient pas entre les différentes conditions testées (Tableau 21).

Tableau 21 : Répartition en pourcentage des variants acides et basique et du pic principal obtenus par iCIEF pour les anticorps monoclonaux étudiés (référence, avant et après PTS).

Échantillon		Variant acide	Pic principal	Variant basique
Bevacizumab	Référence	15,6	79,6	4,8
	Avant PTS	15,6	79,9	4,5
	Après PTS	15,5	80,0	4,5
	SD	0,3	0,3	0,2
Nivolumab	Référence	18,5	75,5	6,0
	Avant PTS	17,5	74,5	8,0
	Après PTS	17,0	74,9	8,1
	SD	0,6	0,0	0,4
Pembrolizumab	Référence	19,4	61,0	19,6
	Avant PTS	20,2	61,9	18,9
	Après PTS	20,3	61,8	17,9
	SD	0,5	0,8	0,6
Rituximab	Référence	10,4	85,2	3,4
	Avant PTS	11,1	85,5	3,4
	Après PTS	11,1	85,7	3,2
	SD	0,4	0,5	0,2
Trastuzumab	Référence	24,8	67,6	7,6
	Avant PTS	24,6	67,9	7,5
	Après PTS	24,7	67,9	7,4
	SD	0,4	0,3	0,2

3.3 Discussion

Comme souhaité lors de sa conception, notre système pneumatique s'avère relativement doux en termes d'accélération et d'agitation générée, contrairement à certaines installations pour lesquelles les valeurs d'accélération sont souvent très intenses et pour lesquelles les données gyroscopiques sont manquantes. Les fabricants de spécialités pharmaceutiques renfermant des anticorps monoclonaux fournissent des informations précises relatives à la dilution en vue de l'administration mais ils ne donnent pas de consignes durant le transport. Néanmoins des mentions relativement vagues sensibilisent le manipulateur à prendre des précautions lors de la préparation : « pour mélanger, retourner doucement la poche de manière à éviter la formation de mousse »[131], « ne pas agiter/secouer le flacon »[132], [133], ce qui pousse le pharmacien à la prudence lors de l'acheminement des préparations dans les unités de soins. C'est sans aucun doute la raison pour laquelle de nombreuses études se penchent sur l'impact du transport sur la stabilité des molécules biologiques préparées. L'agrégation d'anticorps exposés à différents types de stress a été décrite par Joubert[134] ; les agrégats générés par chocs répétés sont très semblables à ceux créés par des contraintes mécaniques telles que l'agitation et le brassage en termes de taille et de formation de particules[93]. Cela peut suggérer qu'outre les conséquences des radicaux libres induits par la cavitation, les contraintes mécaniques induites par cette dernière peuvent jouer un rôle considérable dans la formation d'agrégats protéiques. La présence d'une interface air-liquide à l'intérieur de la poche n'a pas posé de problème pour la stabilité des protéines diluées[135]. Coliat[118] a quant à lui conclu que le transport par pneumatique peut être utilisé en toute sécurité pour autant que l'air soit retiré de la poche lors de la préparation. Dans l'étude menée par Linkuvienė[136] les résultats concluent que les systèmes pneumatiques ne devraient pas être utilisés pour transporter les biologiques. Les méthodes de référence pour évaluer les variants de taille sont la chromatographie d'exclusion stérique, l'électrophorèse sur gel et l'ultracentrifugation analytique. Pour caractériser les variants de charge, les principales méthodes analytiques comprennent la focalisation isoélectrique, la focalisation isoélectrique continue, la chromatographie d'échange d'ions et l'électrophorèse capillaire[137]. En conséquence, nous avons utilisé trois méthodes analytiques complémentaires pour évaluer les paramètres de qualité les plus importants au cours de notre étude. En SEC-MALS, on pouvait s'attendre à ce que le rapport moyen des masses moléculaires après le transport des échantillons soit supérieur à celui avant le transport. Des HMWS ont été observés dans tous les échantillons, principalement des dimères et parfois des LMWS, non seulement dans les échantillons post-PTS, mais aussi dans les échantillons pré-PTS et les échantillons originaux non dilués. Comme il n'y a pas de différence significative entre les échantillons avant et après transport, nous pouvons

également conclure que le transport n'a pas affecté la qualité des anticorps monoclonaux étudiés. En ce qui concerne la formation de particules, étant donné que la moyenne Z pourrait indiquer des changements dans la formation de particules et d'agrégats, les données DLS montrent que presque aucun agrégat de protéines thérapeutiques ne s'est formé. Cependant, dans le cas du trastuzumab, une augmentation légère mais acceptable de la taille des particules a été observée après le transfert, avec un doublement de la taille par rapport à l'échantillon initial (10 vs 20nm). Un statut de variants de charge comparable et l'absence d'altérations du profil de charge de surface des protéines ont été observés dans les résultats iCIEF, ce qui montre que nous pouvons faire confiance au transport pneumatique pour les anticorps monoclonaux dilués étudiés.

La caractérisation des anticorps monoclonaux avec des méthodes analytiques de pointe, complémentaires, permet d'affirmer qu'il n'y a pas d'altération des molécules transportées par ce moyen. Dans ces conditions nous pouvons donc affirmer que le transport de ces molécules par pneumatique n'altère pas la qualité physico-chimique de la préparation.

4 Perspectives

Avant d'utiliser les résultats de cette étude et de conclure que le transport pneumatique de produits biologiques est sûr, il est vraiment conseillé de s'assurer que le PTS n'expose pas le produit transporté à des accélérations et/ou des vitesses angulaires intenses, répétées ou prolongées. L'évolution des études de stabilité relatives au transport de produits biopharmaceutiques par le pneumatique hospitalier montre une trajectoire de recherche visant à évaluer les facteurs de risque tels que le stress mécanique, l'exposition à l'air et la sensibilité à l'oxygène, l'interaction avec le matériau du transporteur et la compatibilité avec le diluant, dans le but de garantir une administration sûre et efficace des médicaments. De nouvelles lignes directrices verront probablement le jour pour le contrôle qualité de routine dans les établissements de santé et l'évaluation de la stabilité des biosimilaires, des conjugués médicament-anticorps et des agents bispécifiques qui pourraient adopter un comportement polyvalent[104], [138], [139]. Les pharmaciens hospitaliers mènent également de plus en plus d'études pour prolonger la stabilité des flacons ou des préparations ouverts[96], [140], [141], et une attention particulière doit être accordée à l'émergence de nouvelles techniques de préparation telles que les robots[95] ou de nouvelles approches du transport des médicaments, telles que les drones[94].

Dans la présente étude, nous avons donc évalué les effets du transport par pneumatique sur l'agrégation des protéines et la génération de particules dans des poches IV de NaCl 0,9%

constituées d'un film multicouche et renfermant du bévacizumab, du nivolumab, du pembrolizumab, du rituximab ou du trastuzumab. Nous avons appliqué trois méthodes analytiques, DLS, SEC-MALS et iCIEF, pour évaluer les échantillons d'origine, avant et après le PTS. Dans l'ensemble, les résultats montrent que le transport par PTS n'entraîne aucune différence significative en ce qui concerne les changements de charge, de particules et de taille des cinq anticorps monoclonaux étudiés.

Dans le futur, nous souhaitons réaliser des analyses de façon plus routinière pour qualifier notamment le transport par la route vers les institutions qui souhaitent nous sous-traiter leurs préparations. Dans ce cas de figure nous faisons en effet face à d'autres stress puisqu'en lieu et place de grosses accélérations et d'une vitesse angulaire importante, ce sont davantage des chocs limités mais répétés engendrés par les vibrations des véhicules et des routes empruntées. Selon toute vraisemblance cela ne devrait pas affecter significativement les préparations des anticorps monoclonaux puisque les spécialités pharmaceutiques livrées par les fabricants ne font pas l'objet de conditions exceptionnelles de transport. Une autre piste de développement est d'analyser si les conclusions tirées avec une spécialité pharmaceutique sont transposables à une autre formulation. En effet, nous l'avons vu, les différentes spécialités d'une molécule ne renferment pas forcément les mêmes excipients, ce qui pourrait affecter la stabilité des préparations or, compte tenu de la législation relative aux marchés publics et des nombreuses ruptures de stock, les changements de référence sont nombreux ! Enfin, à défaut d'une collaboration avec l'industrie qui se retranche derrière les aspects juridiques et ne répond pas aux questions du terrain émises par les pharmaciens soucieux de la qualité du produit jusqu'à son administration, la mise au point d'un guide méthodologique sur la validation de l'utilisation d'un système de transport pneumatique pour les produits pharmaceutiques, comme cela existe pour le transport de produits sanguins ou d'échantillons biologiques, serait particulièrement bien accueillie[142], [143].

Ocrélizumab



X. STABILITÉ DE L'OCRÉLIZUMAB DILUÉ AU COURS DU TEMPS

1 Introduction

1.1 La sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie du système immunitaire qui est la principale source d'invalidité neurologique non traumatisante apparaissant chez les jeunes adultes et dont une partie de la **pathogénèse** est désormais élucidée (Figure 115).

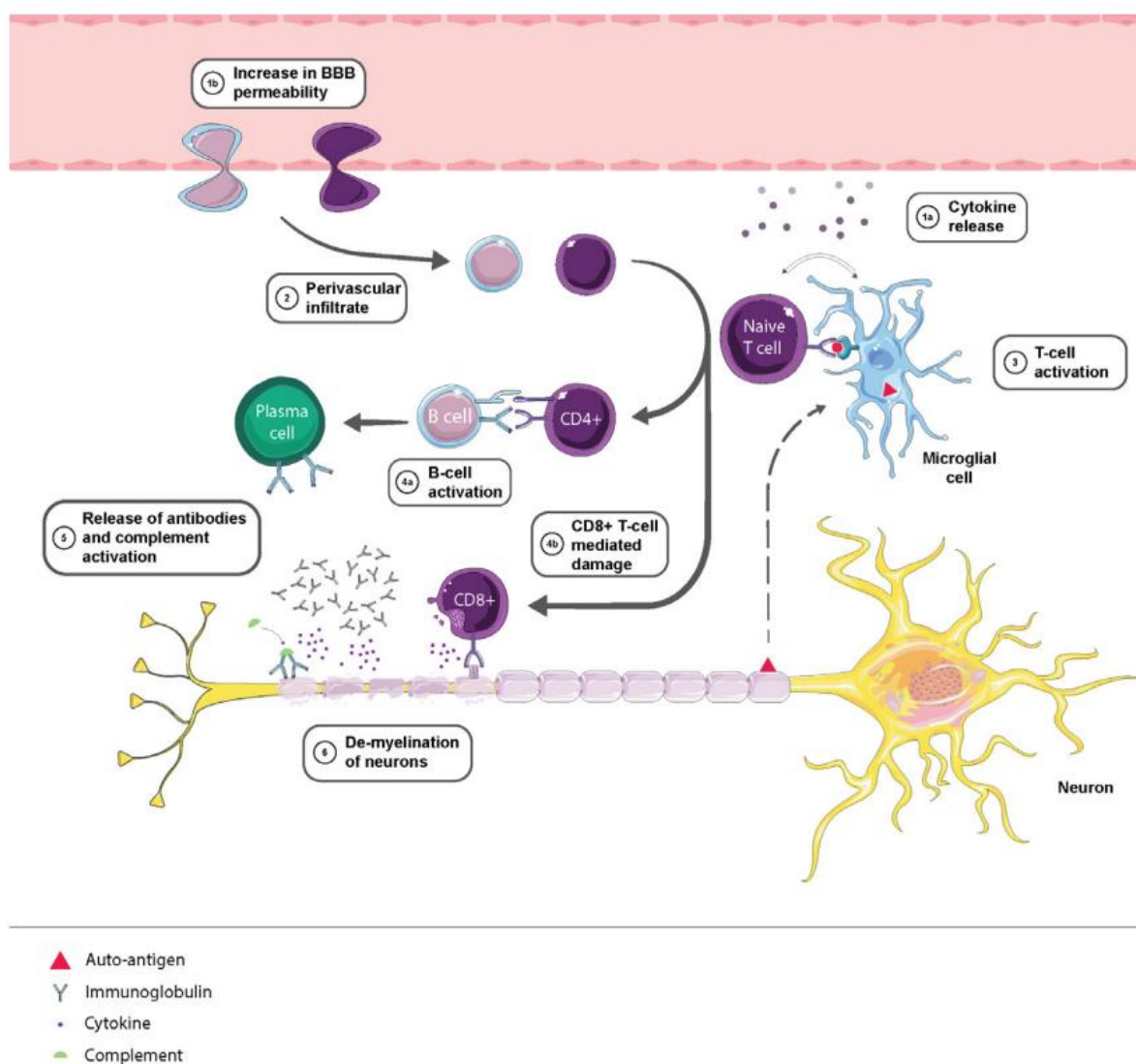


Figure 115 : Pathogénèse de la démyélinisation dans la sclérose en plaques [144].

La reconnaissance de l'auto-antigène par les cellules microgliales (1a), imputée à une prédisposition génétique, les stimule à sécréter des cytokines chimiotactiques (dont l'IL-8) qui augmentent la perméabilité capillaire (1b), permettant l'infiltration périvasculaire des cellules T et des cellules B naïves (2). Lorsque la cellule T identifie le peptide correspondant affiché sur la

microglie (cellule présentatrice d'antigène) par le biais du complexe majeur d'histocompatibilité, elle est convertie en cellule T CD4+ ou CD8+. De plus, les cellules B sont converties en cellules plasmiques par l'activation dépendante des cellules T CD4+ (4a). Les cellules CD8+ exercent un effet cytotoxique direct par le biais de médiateurs préformés dans les cellules libérés par dégranulation (4b). Les cellules plasmiques formées libèrent des anticorps une fois qu'elles sont formées. La fixation des anticorps à l'auto-antigène favorise l'activation de la cascade du complément (5). L'effet cytotoxique direct des cellules T CD8+ et la destruction par le complément provoquent une démyélinisation des neurones (6). La démyélinisation des neurones est inégale et il existe un équilibre entre la remyélinisation et la démyélinisation jusqu'à ce que cette dernière submerge le processus de la maladie et conduise à l'apparition des symptômes.

La sclérose en plaques se caractérise par deux traits pathologiques :

- l'inflammation et la démyélinisation, et
- la prolifération astrogliale (gliose) et la dégénérescence.

Les lésions tissulaires de la SEP se limitent au système nerveux central, épargnant le système sensoriel périphérique.

Sur le plan **clinique**, la sclérose en plaques peut prendre deux formes : rémittente ou progressive. Le plus souvent, la SEP débutante est de type récurrent-rémittent (SEP-RR) et se manifeste par des épisodes discrets de dysfonctionnement neurologique suivis d'une rémission complète, partielle ou inexistante. À long terme, la fréquence des poussées diminue en règle générale mais une détérioration constante se produit fréquemment, entraînant une évolution continue appelée SEP progressive secondaire (SEP-PS). Moins de 10% des patients atteints de SEP connaissent une progression depuis le début, une classification appelée SEP progressive primaire (SEP-PP) (Figure 116).

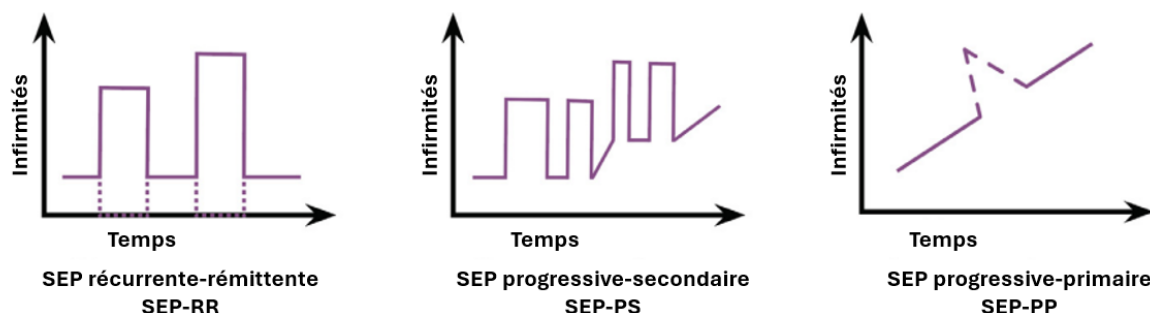


Figure 116 : Évolution schématisée des différentes présentations de sclérose en plaques (d'après [144]).

Indépendamment de ces distinctions, tous les types de SEP semblent refléter un processus pathologique sous-jacent similaire. En outre, bien que l'inflammation soit normalement liée aux poussées et la neurodégénérescence à la progression, il est actuellement perçu que les deux pathologies sont présentes chez pratiquement tous les patients sur l'ensemble du continuum de la maladie.

La sclérose en plaques est un problème mondial et sa **prévalence** est en augmentation, surtout en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Australasie (> 100 cas pour 100 000 habitants) et moins dans les pays situés autour de l'équateur (< 30 cas pour 100 000 habitants). Aux Etats-Unis on évalue à près d'un million le nombre de personnes touchées par cette maladie ; en Belgique, la prévalence est de 104 cas pour 100 000 habitants dont 67% sont de sexe féminin[145].

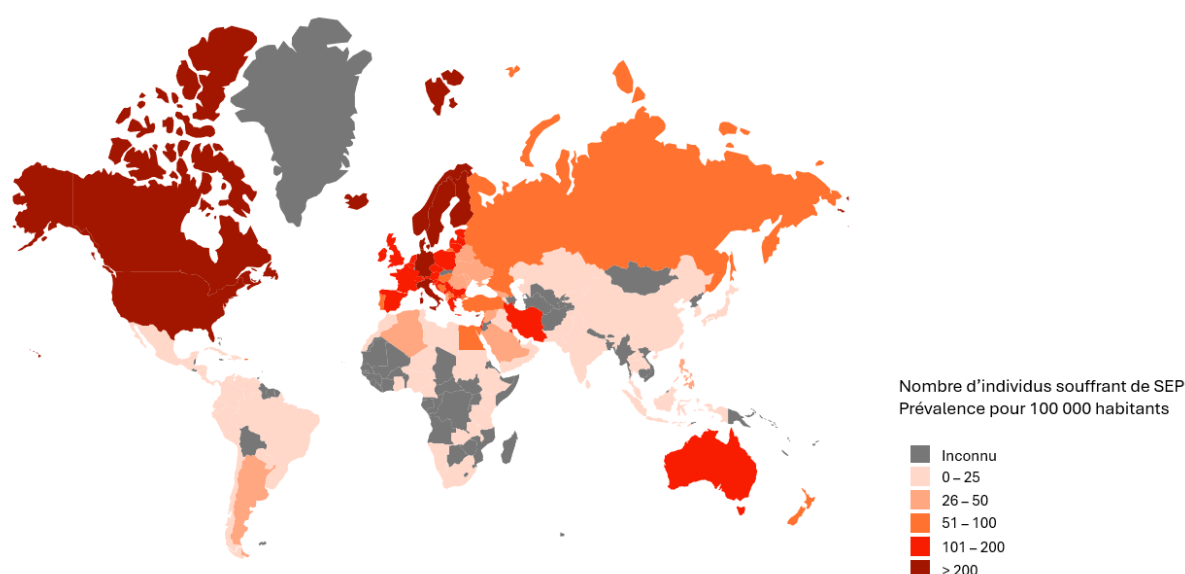


Figure 117 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde[145].

Dans le cas de la SEP-RR, les femmes sont touchées plus fréquemment que les hommes et la période moyenne de début de la maladie est d'environ 30 ans, tandis que dans le cas de la SEP-PP, les taux de personnes touchées sont similaires entre les sexes et la période moyenne de début de la maladie est d'environ 40 ans.

L'amélioration des traitements constitue une avancée significative qui a permis de développer de manière décisive les possibilités de vivre sans handicap. Pour les patients atteints de SEP-RR, le délai avant l'amélioration de la SEP-PS a généralement été évalué à environ 19 ans après le début de la maladie, mais la période de traitement s'est considérablement allongée. Avec les traitements dont l'efficacité devient exceptionnelle, les délais sont extraordinairement réduits ou supprimés. Néanmoins, le contrôle de la SEP-RR a permis de découvrir une progression

« silencieuse », indépendante des poussées, qui était jusque là masquée par les poussées et les rémissions. Cette reconnaissance a également entraîné une dépendance croissante à l'égard des traitements profondément efficaces dès le début de la SEP afin de contrôler au maximum les poussées et la progression.

Les **symptômes** de la sclérose en plaques varient selon la localisation et la sévérité des lésions apparaissant dans le SNC. Les composantes cliniques de la SEP-RR peuvent se manifester de manière intense ou subaiguë pendant quelques heures ou quelques jours, parfois suivies d'une réduction progressive spontanée pendant des semaines ou des mois. À l'inverse, la SEP-PS se caractérise par des symptômes lentement progressifs depuis le début. Le Tableau 22 résume les caractéristiques cliniques et de laboratoire présentes dans la SEP. Les symptômes peuvent être extrêmes au début ou commencer insidieusement, passant inaperçus pendant des mois ou des années. Lorsque le patient consulte et si l'on pense qu'il s'agit d'une sclérose en plaques, il est indiqué de consulter immédiatement un spécialiste.

Tableau 22: Éléments diagnostiques de la sclérose en plaques^[146].

Symptômes
Perte sensorielle, paresthésies (picotements)
Perte visuelle unilatérale douloureuse (névrite optique)
Faiblesse des membres (hyperréflexie, signe de Babinski positif ¹⁰⁶)
Faiblesse faciale (ressemblant à la paralysie de Bell ¹⁰⁷)
Flou visuel dû à la diplopie
Ataxie
Vertiges
Symptôme de Lhermitte (sensations évoquées par la flexion du cou)
Néuralgie du trijumeau, spasme hémifacial et névralgie glossopharyngée
Myokymie faciale ¹⁰⁸
Sensibilité à la chaleur
Dysfonctionnement de la vessie
Douleur
Dysfonctionnement cognitif, généralement léger (« brouillard cérébral »), difficulté à effectuer plusieurs tâches à la fois
Dysfonctionnement sexuel
Fatigue
Symptômes d'alerte
Convulsions
Démences
Mouvements anormaux
Imagerie par résonance magnétique (IRM)
Lésions multiples
Lésions de la matière blanche

¹⁰⁶ Le signe de Babinski est un réflexe cutané plantaire qui sert à dépister une lésion du SNC. Il consiste à stimuler la plante du pied et à observer la réaction des orteils.

¹⁰⁷ Faiblesse du nerf facial, qui contrôle les expressions faciales, le mouvement des paupières et les muscles du front et du cou.

¹⁰⁸ Contractions rapides et vacillantes des muscles faciaux.

Lésions au niveau des hémisphères cérébraux, du tronc cérébral, de la moelle épinière
 Lésions récentes rehaussées par le gadolinium
 Lésions perpendiculaires à la surface ventriculaire et juxtacorticales

Liquide céphalorachidien

Immunoglobulines cérébrospinales
 Inflammation modeste (cellules mononuclées)

Potentiels évoqués

Détection d'un retard de conduction au niveau visuel, auditif et sensoriel

La découverte nécessite la preuve objective d'une lésion inflammatoire du SNC et souvent des détails supplémentaires sur la propagation du cycle de la maladie « dans l'espace et le temps », par exemple en influençant plus d'une localisation du SNC avec une progression après un certain temps (Tableau 23).

Tableau 23 : Critères diagnostiques de la sclérose en plaques chez les patients ayant présenté une poussée préalable[146].

≥ 2 poussées ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions ou preuve clinique objective d'une lésion avec preuve historique raisonnable d'une attaque antérieure
≥ 2 poussées ; preuve clinique objective d'une lésion Dissémination dans l'espace, démontrée par : - ≥ 1 lésion hyperintense T2 à l'IRM dans au moins 2 des 4 régions du SNC typiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) - ou - l'attente d'une nouvelle poussée clinique impliquant un site différent du SNC
1 poussée ; preuve clinique objective de ≥ 2 lésions Dissémination dans le temps, démontrée par : - la présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium ou de lésions non rehaussées à tout moment - ou - une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussée par le gadolinium sur l'IRM de suivi, quel que soit le moment où elle est apparue par rapport au scanner de référence - ou - l'attente d'une deuxième poussée clinique
1 poussée ; preuve clinique objective d'une lésion (syndrome cliniquement isolé) Dissémination dans l'espace et dans le temps, démontrée par : - dissémination dans l'espace : • ≥ 1 lésion hyperintense T2 à l'IRM dans au moins 2 des 4 régions du SNC typiques de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle ou moelle épinière) - ou • en attente d'une deuxième poussée clinique impliquant un site différent du SNC - et - dissémination dans le temps : • présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussant le gadolinium à tout moment - ou • une nouvelle lésion T2 et/ou rehaussant le gadolinium à l'IRM de suivi, quel que soit le moment par rapport au scanner de référence - ou • en attente d'une deuxième poussée clinique

Les symptômes doivent persister pendant plus de 24 heures et se présenter sous la forme d'épisodes distincts isolés d'au moins un mois. Les principaux tests utilisés pour étayer le diagnostic sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Les **critères diagnostiques** de la sclérose en plaque chez les patients dont l'évolution de la maladie est caractérisée par une progression depuis le début (sclérose en plaques progressive ou SEP-PP) sont :

- progression neurologique insidieuse évoquant une sclérose en plaques primaire progressive sur une période d'un an (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)
- et 2 des 3 critères suivants :
 - preuve de la dissémination dans l'espace du cerveau sur la base de ≥ 1 lésion T2 dans les régions périventriculaires, juxtacorticales ou infratentorielles caractéristiques de la SEP.
 - Preuve de la dissémination dans l'espace de la moelle épinière sur la base de ≥ 2 lésions T2.
 - Liquide céphalorachidien atteint (mise en évidence de bandes oligoclonales et/ou d'un indice élevé d'IgG par focalisation isoélectrique)[146].

Les principaux facteurs associés à l'échec du traitement comprennent un âge plus jeune au début du traitement (< 26 ans), un score « *Expanded Disability Status Scale* »¹⁰⁹ (EDSS > 2) plus élevé et un nombre plus élevé (≥ 2) de rechutes au cours de l'année précédente[147].

1.2 Les traitements de la sclérose en plaques

1.2.1 Stratégie de prise en charge

Les traitements diffèrent clairement selon leur mode d'action, la voie d'administration, l'efficacité, le profil de sécurité, et, en Belgique, les critères de remboursement, ce qui offre de multiples options aux cliniciens. La médecine personnalisée vise à adapter la stratégie

¹⁰⁹ L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) est un outil utilisé pour évaluer le handicap neurologique chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. Elle comprend 10 niveaux, allant de 0 à 10, qui décrivent la gravité du handicap en fonction de l'état des systèmes fonctionnels et de la capacité de marche du patient.

- 0 : normal, sans handicap
- 1 – 4.5 : handicap léger à modéré, le patient est encore capable de marcher sans aide
- 5 – 7.5 : handicap plus sévère, nécessitant une aide pour marcher ou l'utilisation d'un fauteuil roulant
- 8 – 9.5 : handicap très sévère, le patient est principalement alité
- 10 : décès dû à la SEP

thérapeutique aux caractéristiques des patients et à l'activité de leur maladie, mais aussi à leurs besoins et à leurs préférences (Figure 118). De nouvelles options thérapeutiques ont déjà modifié les paradigmes de traitement pour les patients atteints de SEP récurrente active. L'approche traditionnelle consiste à initier un traitement de fond d'efficacité modérée et, par la suite, à un médicament d'efficacité supérieure lorsqu'il existe des preuves d'une recrudescence d'activité clinique et/ou radiologique. Des études plus récentes en situation réelle suggèrent que l'initiation d'un traitement de haute efficacité dès le début de la maladie peut améliorer les résultats à long terme de la prise en charge[147]. L'ECTRIMS et l'EAN identifient certaines molécules comme hautement efficaces : l'alemtuzumab, la cladribine, le natalizumab, l'ocrelizumab et l'ofatumumab[148].

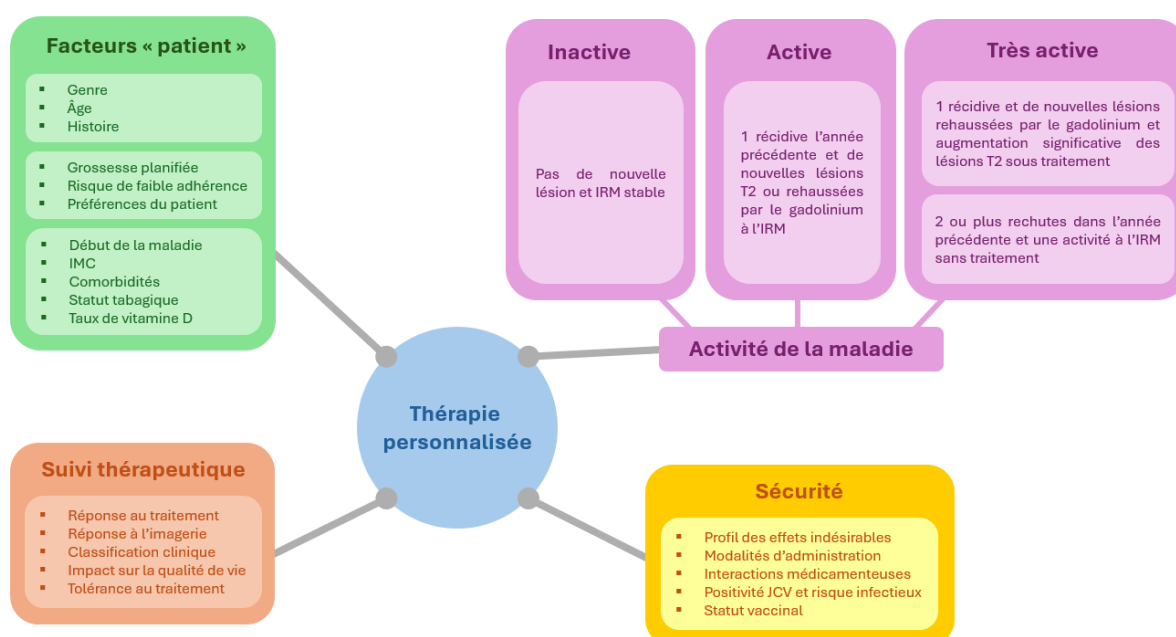


Figure 118 : Facteurs influençant le choix d'une thérapie personnalisée chez un patient diagnostiqué SEP (d'après [148]).

1.2.2 Médicaments disponibles en Belgique

La Belgique dispose d'un large arsenal thérapeutique permettant une prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Seuls les traitements de fond spécifiques au traitement de la maladie sont décrits ci-après (Tableau 24, Tableau 25) ; des traitements de support des spasmes musculaires, des douleurs et autres symptômes de la maladie ne sont pas traités ici.

Tableau 24 : Médicaments de la sclérose en plaques disponibles en Belgique (usage parentéral) (d'après [146], [149]).

DCI	Nom déposé	Mode d'action	Modalités d'administration	UH ?
Alemtuzumab	Lemtrada®	Ac anti-CD52	Perfusion IV, 1x/jour pendant 5 jours (cycle 1) puis 1x/jour pendant 3 jours (cycles 2 à 4), chaque cycle étant espacé de 12 mois	Oui
Glatiramère	Copaxone® Glatiramyl®	Immunomodulation mécanisme non élucidé	par SC, 1x/jour	Non
Interféron B-1a	Rebif®	Immunomodulation les processus endogènes	mimant SC, 3x/semaine	Non
Interféron B-1a	Avonex®	Immunomodulation les processus endogènes	mimant IM 1x/semaine	Non
Interféron B-1b	Betaferon®	Immunomodulation les processus endogènes	SC, 1x tous les 2 jours	Non
Mitoxantrone	Mitoxantrone®	Intercalant ADN	Perfusion IV 12 mg/m ² , 1x tous les 1 à 3 mois avec une dose maximale cumulée de 72 mg/m ²	Oui
Natalizumab	Tysabri®	Ac anti-α4-intégrine	Perfusion IV, toutes les 4 semaines SC, toutes les 4 semaines	Oui Non
Ocrélizumab	Ocrevus®	Ac anti-CD20	Perfusion IV ou SC tous les 6 mois (après charge)	Oui
Ofatumumab	Kesimpta®	Ac anti-CD20	SC, toutes les 4 semaines	Non
Peg-interféron B-1a	Pegincy®	Immunomodulation les processus endogènes	mimant SC 1x/2 semaines	Non
Ublituximab	Briumvi®	Ac anti-CD20	Perfusion IV tous les 6 mois (après charge)	Oui

Tableau 25 : Médicaments de la sclérose en plaques disponibles en Belgique (usage oral) (d'après [146], [149]).

DCI	Nom déposé	Mode d'action	Modalités d'administration	UH ?
Cladribine	Mavenclad®	Inhibiteur de la synthèse des purines, mécanisme précis peu clair	1 comprimé 1x/jour pendant 5 jours à mois 1, 2, 12 et 13.	Oui
Fingolimod	Gylenia® Fingolimod®	Inhibiteur des récepteurs sphingosine-1-phosphate	1 capsule 1x/jour	Oui
Fumarate de diméthyle	Tecfidera®	Activation du facteur nucléaire NRF2	1 capsule 2x/jour	Non
Ozanimod	Zeposia®	Inhibiteur des récepteurs sphingosine-1-phosphate	1 capsule 1x/jour	Non
Ponésimod	Ponvory®	Inhibiteur des récepteurs sphingosine-1-phosphate	1 comprimé 1x/jour après titration	Non
Siponimod	Mayzent®	Inhibiteur des récepteurs sphingosine-1-phosphate	1 comprimé 1x/jour	Non
Térfunomide	Aubagio® Teriflunomide®	Inhibiteur de la déhydroorotate déshydrogénase	1 comprimé 1x/jour	Non

1.2.3 Autres approches thérapeutiques

Différentes approches de thérapies cellulaires sont développées pour la prise en charge de la sclérose en plaques : l'approche la plus avancée dans cette voie est la greffe de cellules souches hématopoïétiques mais l'administration de cellules isolées telles que les souches mésenchymateuses, des cellules T régulatrices, des cellules dendritiques et bien d'autres sont des pistes de recherche prometteuses[146].

Dans le monde, en janvier 2025, 2 417 études interventionnelles pour le traitement de la SEP sont répertoriées dont 142 chez l'enfant ; les phases de ces études sont décrites dans la Figure 119[150].

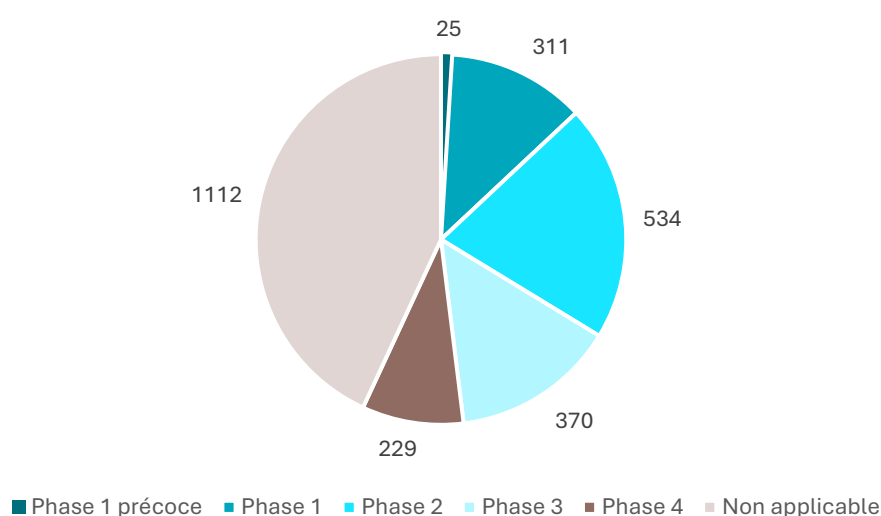


Figure 119 : Répartition des phases des études interventionnelles menées dans le monde pour la prise en charge de la sclérose en plaques (d'après [7]).

1.2.4 L'ocrelizumab

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20 utilisé dans la prise en charge de scléroses en plaques. Le CD20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes.

Les mécanismes précis par lesquels l'ocrelizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la sclérose en plaques ne sont pas complètement élucidés, mais il est supposé qu'ils impliquent une immunomodulation par la réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, l'ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20 par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du

complément et apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés[151].

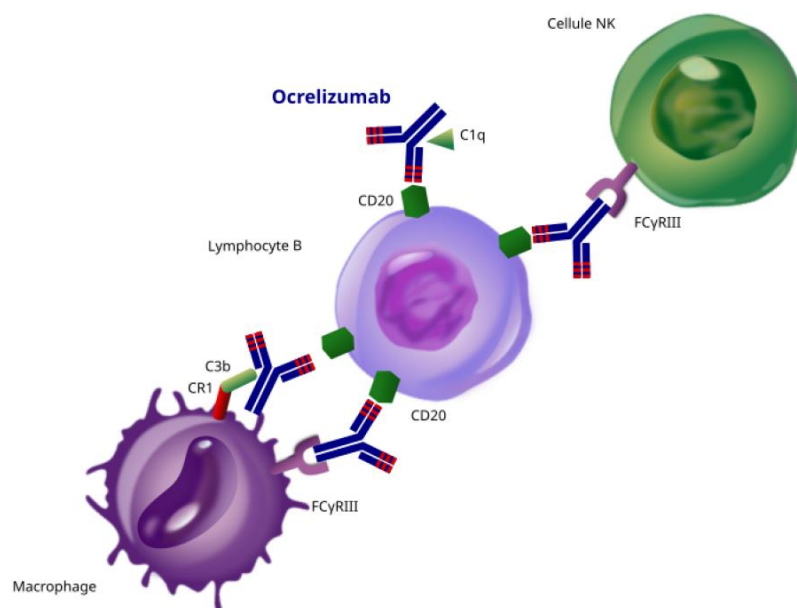


Figure 120 : Mode d'action de l'ocrelizumab[152].

L'ocrelizumab a fait l'objet d'un développement clinique de 2008 à janvier 2020 ; 5680 patients ont reçu ce traitement dans 11 études avec 2092 sujets dans des études de phase 3 (Figure 121)[153].

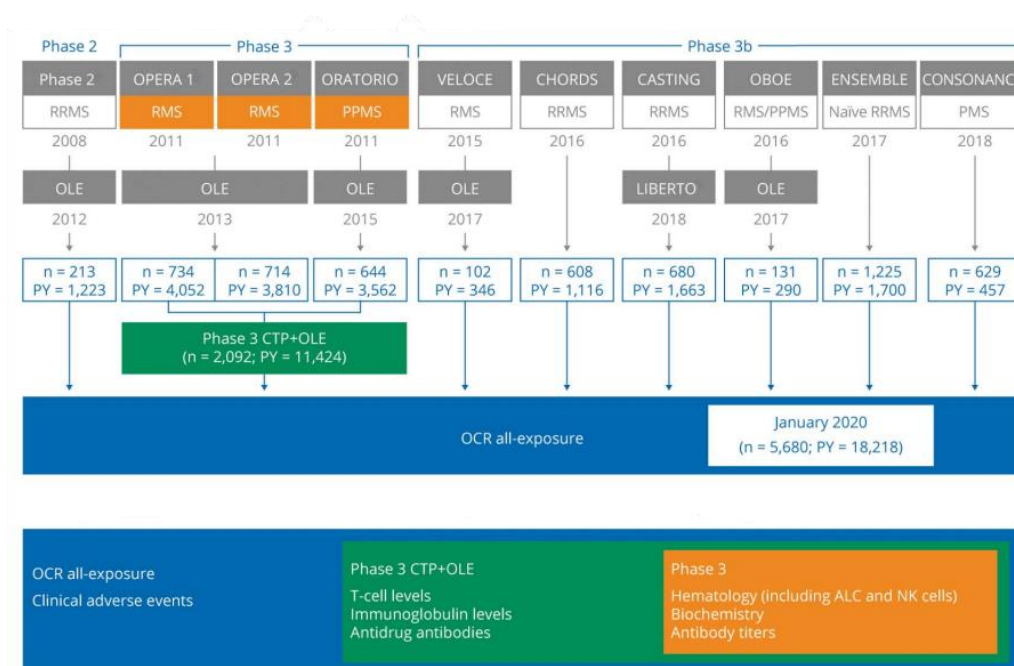


Figure 121 : Essais cliniques menés sur l'ocrelizumab (ALC : absolute lymphocyte count, CTP : controlled treatment period, OCR : ocrelizumab, OLE : open-label extension, PY : patient-years) [153].

Le CHU de Liège a participé aux études « Liberto » et « Ensemble » entre 2017 et 2022¹¹⁰ et ses patients ont bénéficié d'un accès MNP dès 2018 et ce, jusqu'à la commercialisation et le remboursement de l'ocrelizumab au 1^{er} mars 2019¹¹¹.

En Belgique l'ocrelizumab est commercialisé sous le nom déposé d'Ocrevus[®] par la firme Roche. Son remboursement par l'INAMI est octroyé dans 2 tableaux cliniques :

- Paragraphe 9590000 : en monothérapie chez les patients adultes immunocompétents atteints de sclérose en plaques de forme « relapsing » et ce en 2^{ème} ligne ou de forme grave et rapide (avec au moins 2 exacerbations invalidantes sur une année). Le remboursement est obtenu pour une première année et, s'il y a des signes d'efficacité, il peut être prolongé par périodes renouvelables de 12 mois pour autant que le score EDSS soit inférieur ou égal à 6,5.
- Paragraphe 9800000 : en monothérapie chez l'adulte immunocompétent souffrant de sclérose en plaques de la forme primaire progressive (SEP-PP) diagnostiquée il y a moins de 10 ans et en progression depuis les 2 dernières années. Le remboursement est accordé pour une première période de 24 mois puis pour des périodes renouvelables de 12 mois.

Dans les 2 cas les patients doivent être immunocompétents, présenter une maladie cliniquement prouvée selon les critères récents de McDonald avec un score inférieur ou égal à 6,5 à l'échelle EDSS et, pour les renouvellements, maintenir une réponse clinique[154].

La dose initiale d'ocrelizumab est de 600mg, administrée en deux perfusions intraveineuses séparées : une première perfusion de 300mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300mg. Les doses suivantes d'ocrelizumab sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600mg tous les 6 mois. L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion graves. Pour réduire leur fréquence et leur sévérité, une prémédication est administrée avant chaque perfusion d'ocrelizumab :

- 100mg de méthylprednisolone (ou équivalent) par voie intraveineuse environ 30 minutes avant chaque perfusion ;

¹¹⁰ La 1^{ère} administration a eu lieu le 12 janvier 2018

¹¹¹ Dès le 31 janvier 2018, les patients ont bénéficié d'un programme MNP, soit plus d'un an avant la possibilité d'être traités par le médicament commercialisé.

- un antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion ;
- une prémédication par un antipyrétique (par exemple, paracétamol) peut être envisagée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion.

L'Ocrevus® est commercialisé sous forme d'une solution à diluer pour perfusion ; chaque flacon contient 300mg d'ocrélizumab dans 10ml à une concentration de 30mg/ml. La concentration finale du produit après dilution est d'environ 1,2mg/ml. Les excipients sont : acétate de sodium trihydraté (E 262), acide acétique glacial, tréhalose dihydraté, polysorbate 20 (E 432), eau pour préparations injectables. Le flacon fermé se conserve 2 ans au réfrigérateur (2 – 8°C) à l'abri de la lumière. Une fois dilué dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium isotonique 9mg/ml (0,9%) à une concentration finale d'environ 1,2mg/ml (soit 300mg/250ml ou 600mg/500ml) l'ocrélizumab est stable sur les plans chimique et physique pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C puis 8 heures à température ambiante.

Le produit doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique. Une aiguille et une seringue stériles doivent être utilisées pour préparer la solution

diluée pour perfusion. Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves. L'administration se fait selon un schéma de débits croissants et sous surveillance médicale durant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion[155].

Le temps que le patient passe à l'hôpital pour son traitement varie donc de 3h à 4h30 (Figure 122). Lorsqu'il n'y a pas eu de réaction à une administration précédente d'ocrélizumab et que le profil du patient n'inspire pas d'inquiétude, l'administration peut se faire en 2 heures.

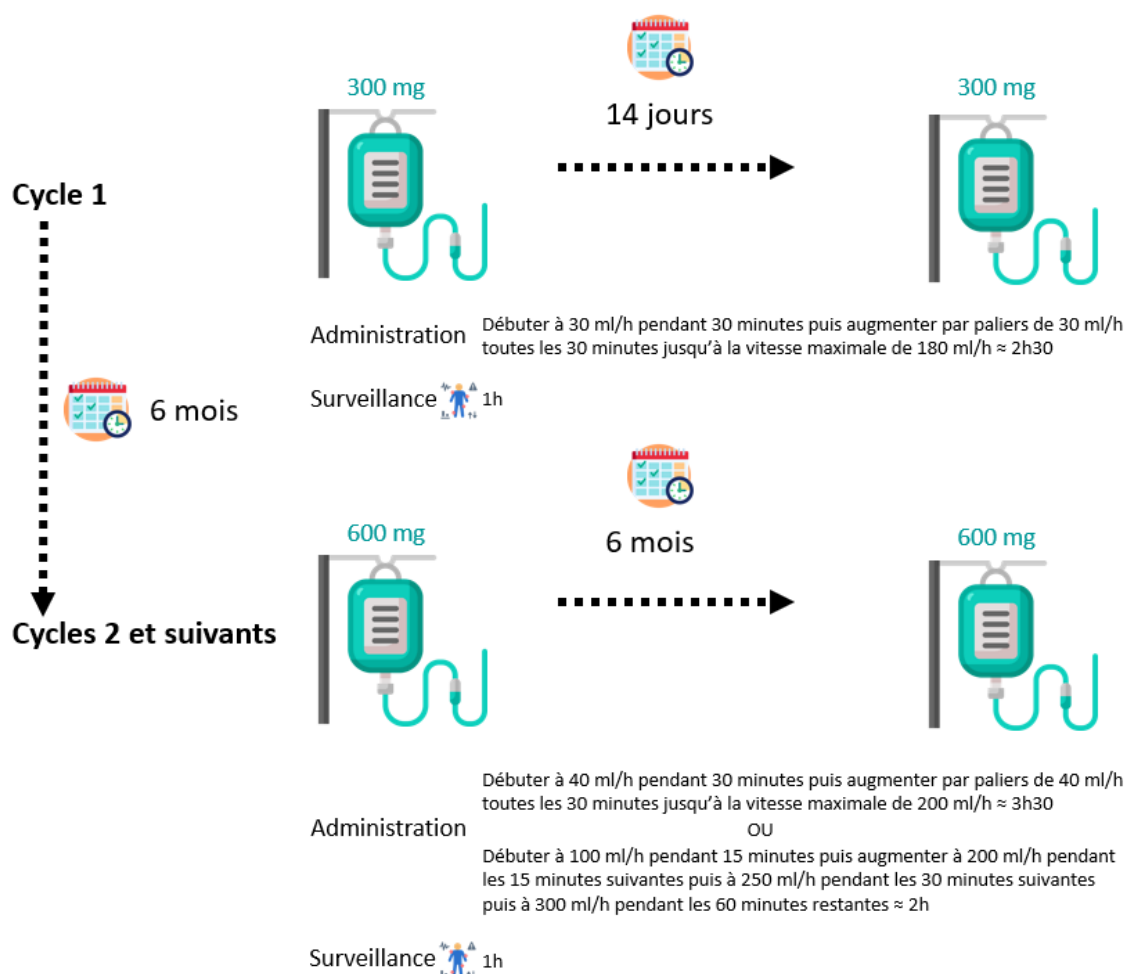


Figure 122 : Schéma d'administration de l'ocrélizumab.

Le traitement par ocrélizumab est en général bien toléré et cela semble se confirmer en vie réelle[153], [156].

1.2.5 Patients traités au CHU de Liège

Les patients sont pris en charge sur le site du Sart-Tilman (ST) et au centre neurologique et de réadaptation fonctionnelle de Fraiture (CNRF). Il est habituel que la 1^{ère} perfusion (et parfois la suivante, en fonction du profil de risque associé au patient) soit administrée au Sart-Tilman en hospitalisation tandis que les perfusions suivantes sont administrées en ambulatoire au CNRF, site au sein duquel un hôpital de jour est progressivement déployé afin d'accueillir spécifiquement ce profil de patients.

Depuis la présence de l'ocrélizumab au CHU de Liège, 83 patients ont été traités, ce qui représente un total de 633 administrations. Depuis 2021, le nombre de préparations administrées reste stable, avec environ 110 traitements par an (Figure 123).

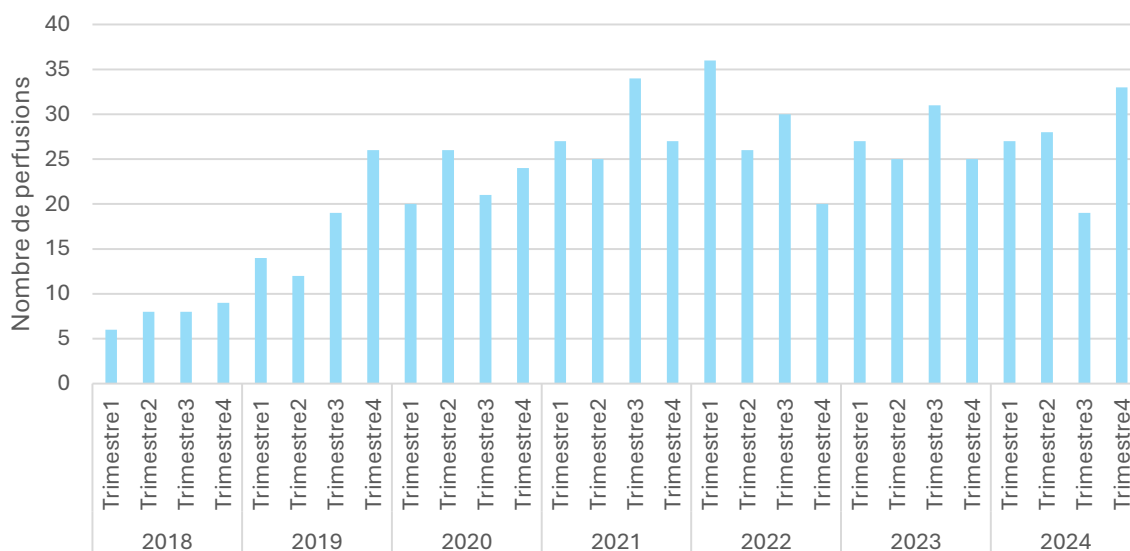


Figure 123 : Nombre de préparations d'ocrelizumab administrées au CHU de Liège, par trimestre[157].

Un patient a bénéficié du traitement dans un protocole d'étude, 14 ont reçu l'ocrelizumab dans le cadre du MNP. Les autres patients (68) ont reçu le traitement après sa mise sur le marché.

Depuis 2024, la majorité des traitements sont administrés sur le site de Fraiture ; le site d'Esneux (OA – Ourthe-Amblève) a accueilli les 2 premières perfusions d'ocrelizumab lorsqu'il était à l'étude (Figure 124). Depuis quelques années près de 75% des administrations se font dans le cadre ambulatoire, ce qui accentue la pression pour la mise à disposition rapide du traitement pour réduire le temps d'attente du patient et permettre une meilleure rotation des fauteuils disponibles à l'HDJ (Figure 125).

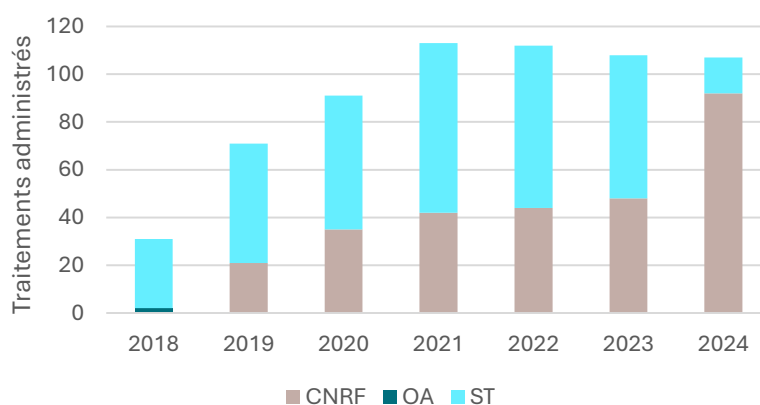


Figure 124 : Répartition des patients du CHU de Liège traités par ocrelizumab sur les différents sites du CHU de Liège[158].

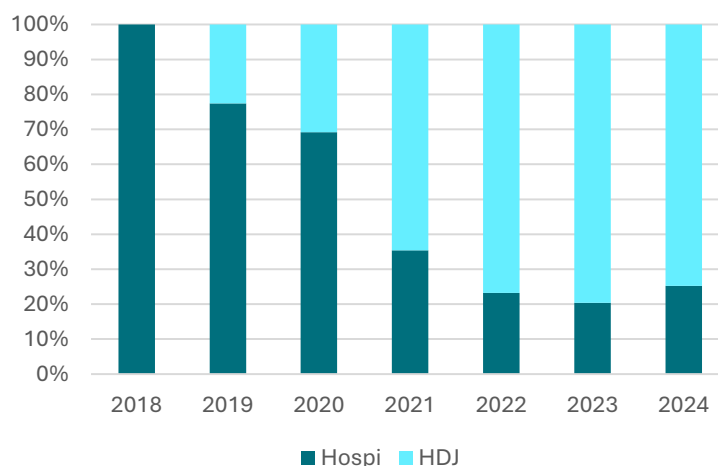


Figure 125 : Répartition des patients du CHU de Liège traités par ocrélizumab selon leur statut de prise en charge[158].

1.2.6 Circuit du médicament ocrélizumab

Au cours de la phase expérimentale le protocole a confié la **préparation** des poches de perfusion à la pharmacie et cette démarche a été poursuivie lors de la mise à disposition de l'Ocrevus® en MNP. Une fois commercialisé, les médecins spécialistes du Sart-Tilman ont demandé que la préparation soit réalisée à la Pharmacie pour de multiples raisons de sécurité (respect des consignes de dilution, maintien de l'asepsie) et de traçabilité. À ces considérations il faut ajouter les aspects financiers liés à la bonne gestion des stocks et la facturation de ce médicament coûteux¹¹². Bien que le CHU de Liège et le CNRF ont fusionné au 1^{er} janvier 2019, ce n'est qu'à partir du 22 mai 2019 que les pratiques spécifiques à la gestion de l'ocrélizumab entre les 2 sites ont été harmonisées ; au préalable c'est l'HDJ de Fraiture qui préparait les perfusions. Désormais les poches de perfusion sont préparées au Sart-Tilman et le **transport** sur le site du CNRF est confié à un prestataire externe ; la distance séparant les 2 sites est d'environ 25km, principalement en milieu rural, et il faut un peu plus de 20 minutes pour les parcourir. La majorité des patients de Fraiture sont convoqués à 9h et les perfusions sont acheminées la veille, vers 16h, afin d'éviter toute attente du patient liée à un contre-temps lors du transport. Chaque course est facturée à 35,64€ HTVA par le prestataire¹¹³, ce qui induit un coût conséquent à charge de la pharmacie hospitalière. Le circuit médicamenteux spécifique à l'ocrélizumab est illustré par la Figure 126. La prescription de l'ocrélizumab se fait dans le logiciel Asclepios® qui est hébergé dans l'environnement OmniPro® ; VMWare Horizon est une interface de virtualisation sécurisée qui permet à toute personne de se connecter aux systèmes du CHU de Liège, même lorsqu'elle est à distance①. C'est un médecin spécialiste en neurologie avec une expertise en SEP qui

¹¹² Au 1^{er} janvier 2025, le prix ex-usine HTVA d'un flacon de 300 mg d'Ocrevus® s'élève à 4470,85€

¹¹³ Prix au 1^{er} janvier 2025, ce prix est régulièrement indexé

prescrit et valide médicalement le traitement (2). Une infirmière confirme la venue du patient (3). Avant d'entamer la préparation du traitement, le pharmacien valide la prescription (4). La préparation se fait par transfert aseptique dans un isolateur à pression négative (5). Un transporteur est appelé pour retirer le colis au ST et l'acheminer sans délai à la pharmacie du CNRF (6). La préparation est réceptionnée et stockée à la pharmacie du CNRF (7). À l'arrivée du patient, le pharmacien délivre le traitement à l'infirmier de l'HDJ (8) où le patient est admis et reçoit sa perfusion (9).

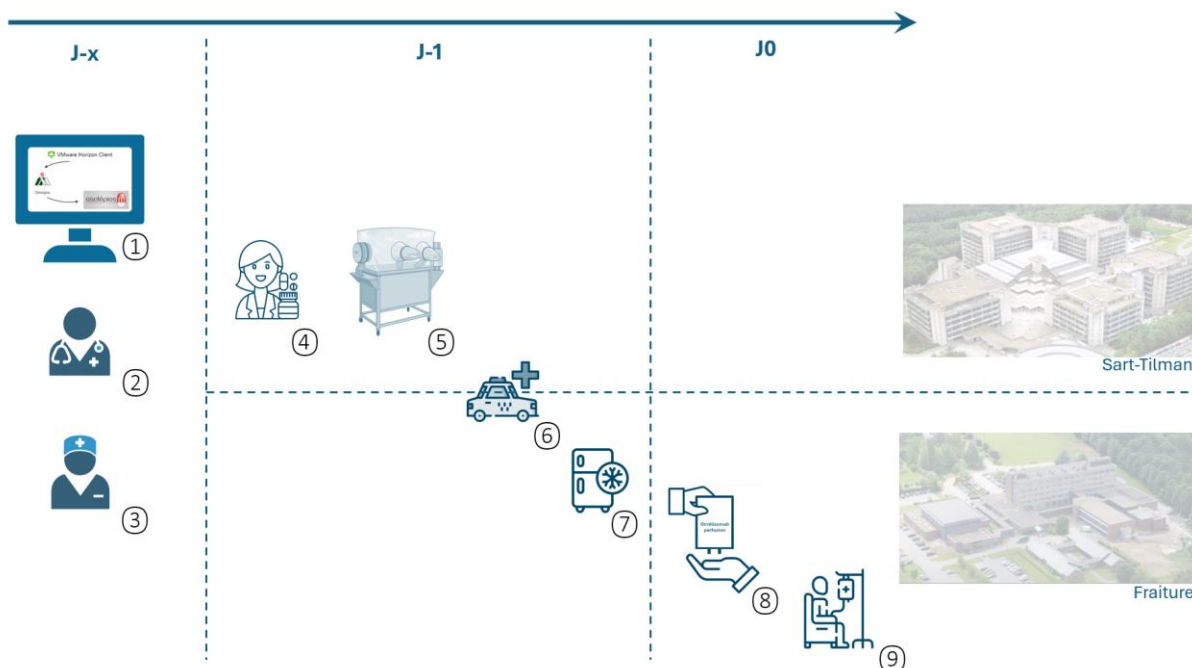


Figure 126 : Circuit médicamenteux de l'ocrelizumab en 2025 sur le site de Fraiture.

Par ailleurs cette organisation génère deux **inconvenients** : le manque de flexibilité et le risque financier. Les horaires de préparation, d'acheminement et de convocation du patient ont été fixés pour convenir au plus grand nombre des patients et aux contraintes des différentes parties du circuit (la zone de préparation du Sart-Tilman, le transporteur, l'officine et l'HDJ du CNRF) mais cela réduit la possibilité de répondre aux besoins spécifiques d'un patient qui éprouve des difficultés d'ordre physique ou logistique à se présenter à l'hôpital aux premières heures du matin. Bien que ce cas de figure se présente rarement et que des aménagements soient régulièrement mis en œuvre par les différentes parties, cela constitue une discrimination par rapport aux autres traitements. Les traitements ne sont pas programmables les lundis et les lendemain de jour férié. Avec le nombre croissant de traitements sur Fraiture, cela peut devenir contraignant dans un avenir proche. Le risque financier est lié au fait que les traitements coûteux, peu stables une fois dilués et pour lesquels le nombre de patients est relativement réduit sont généralement préparés une fois que le patient est bel est bien présent dans l'unité de soins. En

effet, même si le patient est contacté la veille de sa venue afin de s'assurer qu'il se sent bien et qu'il n'a pas oublié son RDV, un incident sur la route ou un état clinique non compatible avec le traitement et non relaté par le patient peut toujours survenir. Dans ces cas là la perte du produit doit souvent être constatée et la perte financière est à charge de la pharmacie hospitalière.

Un des moyens de réduire ces contraintes est d'obtenir des données de stabilité étendue de l'ocrélizumab dans le temps. En effet, une péremption après dilution de plus de 24h nous permettrait de nous affranchir de tous les contraintes liées à l'utilisation de ce traitement sur un site distant du site de production.

2 Proposition de recherche

Afin de déterminer si l'ocrélizumab dilué selon les consignes du RCP reste stable au-delà des 24h, une étude de stabilité physico-chimique a été mise au point avec le service d'analyse des médicaments du Professeur Marianne Fillet en février 2023.

2.1 Méthodologie

2.1.1 Plan d'expérience

Selon la phase de traitement du patient, des poches de 300mg et de 600mg sont préparées par la pharmacie hospitalière. En termes de concentration en principe actif, il n'y a pas de différence puisque les volumes de dilution recommandés par le RCP sont différents. Avec une poche de NaCl 0,9% de 250ml pour les doses de 300mg et un volume de 500ml pour les doses à 600mg, la concentration de 1,2mg/ml est obtenue dans toutes les préparations. Néanmoins les poches de perfusion présentent une configuration spatiale différente. Comme la surface en contact avec la solution renfermant l'anticorps monoclonal est l'un des facteurs influençant potentiellement la stabilité physico-chimique des biologiques en solution, un plan d'expérience en triplicat avec les 2 dosages préparés a été conçu (Figure 127).

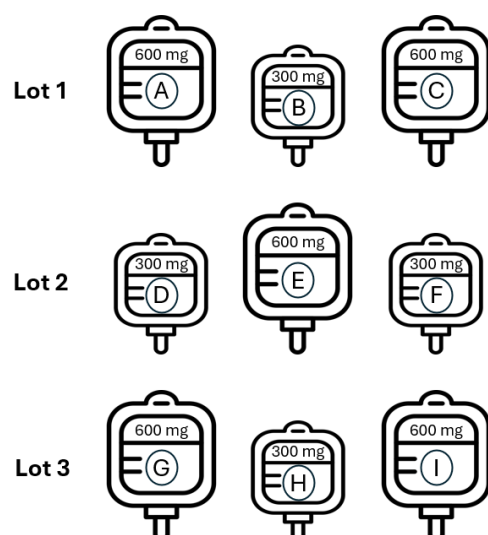


Figure 127 : Modèle expérimental faisant intervenir 3 lots d'ocrelizumab différents et les 2 dosages préparés.

2.1.2 Matériel

La fourniture de 17 flacons d'ocrelizumab (Ocrevus® 300mg/10ml, Roche Pharma AG) a été sollicitée auprès de Roche et les flacons de 3 lots différents ont été obtenus :

- Lot 1 : H0069H08 (exp. 11/2024)
- Lot 2 : H0074H02 (exp. 02/2025)
- Lot 3 : H0074H11 (exp. 02/2025)

Les poches de perfusion utilisées sont des poches en polyoléfine (Freeflex NaCl 0.9%, Fresenius Kabi) :

- Poche NaCl 0,9% (250ml) : lot 14SB7323 (exp. 01/2026)
- Poche NaCl 0,9% (500ml) : lot 14QI7322 (exp. 08/2025)

Le matériel nécessaire aux analyses (réactifs, instruments) est celui déjà décrit dans la section IX.3.2.1 (transport des anticorps monoclonaux dans le pneumatique).

2.1.3 Méthode

Les poches ont été préparées selon la pratique locale dans le respect des consignes du RCP de l'Ocrevus® et stockées dans les enceintes de stockage contrôlées de la pharmacie (2° - 8°C).

Les échantillons requis pour les analyses aux temps J0, J+1, J+3, J+7, J+14, J+21 et J+28 ont été prélevés sous atmosphère contrôlée et transférés immédiatement au laboratoire d'analyse des médicaments pour leur caractérisation.

Les méthodes de caractérisation décrites dans la section IX.3.2.2. (transport des anticorps monoclonaux dans le pneumatique) ont été appliquées à l'analyse de la stabilité de l'ocrélizumab au cours du temps.

2.2 Résultats

Les poches de 250ml de NaCl 0.9% présentent une taille de 19 x 8cm, ce qui leur confère une surface de 304cm². Les poches de 500ml de NaCl 0.9% présentent quant à elles une taille de 18 x 12cm, soit une surface de 432cm² ; il y a donc 0,99mg/cm² d'ocrélizumab dans les poches de 250ml tandis qu'il y en a 1,39mg/cm² dans les poches de 500ml.

L'inspection visuelle n'a révélé aucune particule ni turbidité dans les solutions conservées.

Le pH et l'osmolalité des solutions n'ont pas varié au cours de l'étude.

Le point isoélectrique ainsi que la proportion des variants de charge acide ou basique n'ont pas varié au cours du temps (Tableau 26, Tableau 27 et Tableau 28).

Tableau 26 : Valeurs du pI des échantillons d'ocrélizumab mesurées par iCIEF.

Échantillon		pI						
		J0	J+1	J+3	J+7	J+14	J+21	J+28
Lot 1	A	9,27	9,29	9,28	9,30	9,29	9,28	9,29
	B	9,28	9,29	9,28	9,29	9,29	9,29	9,29
	C	9,27	9,28	9,28	9,28	9,29	9,29	9,29
	D	9,28	9,29	9,29	9,28	9,29	9,29	9,29
Lot 2	E	9,28	9,28	9,28	9,29	9,28	9,28	9,28
	F	9,27	9,28	9,28	9,28	9,28	9,28	9,28
	G	9,27	9,27	9,28	9,28	9,28	9,28	9,28
Lot 3	H	9,27	9,27	9,28	9,29	9,28	9,28	9,28
	I	9,27	9,27	9,29	9,28	9,28	9,28	9,27

Tableau 27 : Présence de variants acides d'ocrélizumab quantifiée par iCIEF (n = 3, moyenne ± SD, %).

Échantillon		Variants acides (%)						
		J0	J+1	J+3	J+7	J+14	J+21	J+28
Lot 1	A	10,5 ± 0,4	10,3 ± 0,7	11,1 ± 0,1	11,6 ± 0,2	11,5 ± 0,3	11,9 ± 0,3	11,4 ± 0,5
	B	10,7 ± 0,2	10,6 ± 0,2	10,9 ± 0,3	10,5 ± 0,1	11,5 ± 0,3	11,5 ± 0,8	11,4 ± 0,9
	C	10,5 ± 0,2	10,8 ± 0,7	10,6 ± 0,4	11,0 ± 0,3	10,4 ± 0,0	10,4 ± 0,1	11,6 ± 0,6
Lot 2	D	11,3 ± 0,9	11,7 ± 0,5	10,9 ± 0,2	11,4 ± 0,5	11,0 ± 0,5	12,3 ± 0,6	11,3 ± 0,9
	E	11,5 ± 0,1	11,2 ± 0,8	11,3 ± 0,7	11,6 ± 0,4	10,9 ± 0,5	11,6 ± 0,5	10,9 ± 0,8
	F	10,6 ± 0,2	10,7 ± 1,0	10,7 ± 0,1	11,8 ± 0,3	11,6 ± 0,7	11,1 ± 0,8	11,8 ± 0,4
Lot 3	G	10,8 ± 0,1	11,8 ± 0,6	11,6 ± 0,7	12,1 ± 0,4	11,2 ± 0,5	11,7 ± 0,0	10,3 ± 0,7
	H	10,7 ± 0,2	10,5 ± 0,3	11,0 ± 0,2	11,0 ± 0,5	11,1 ± 0,3	10,7 ± 0,2	10,1 ± 0,5
	I	10,9 ± 0,2	11,7 ± 0,4	11,9 ± 0,3	12,0 ± 0,3	11,0 ± 0,3	11,3 ± 0,6	10,7 ± 0,1

Tableau 28 : Présence de variants basiques d'ocrélizumab quantifiée par iCIEF (n = 3, moyenne ± SD, %).

Échantillon		Variants basiques (%)						
		J0	J+1	J+3	J+7	J+14	J+21	J+28
Lot 1	A	50,2 ± 0,6	49,1 ± 0,8	49,3 ± 1,1	49,8 ± 0,9	48,8 ± 0,3	49,1 ± 1,0	54,9 ± 1,3
	B	48,8 ± 1,1	50,0 ± 1,0	50,1 ± 0,3	48,6 ± 0,2	47,8 ± 0,6	49,8 ± 1,2	51,0 ± 0,8
	C	48,8 ± 1,3	51,1 ± 0,6	50,2 ± 1,1	49,6 ± 1,3	49,4 ± 0,4	50,4 ± 0,3	51,4 ± 0,7
Lot 2	D	48,5 ± 0,2	51,8 ± 0,1	48,6 ± 0,8	48,0 ± 0,3	48,1 ± 0,8	49,0 ± 0,2	50,7 ± 0,0
	E	47,8 ± 0,6	47,4 ± 0,5	49,1 ± 1,2	50,4 ± 0,2	48,2 ± 0,3	48,7 ± 0,5	54,5 ± 0,3
	F	48,1 ± 0,6	48,7 ± 0,5	47,8 ± 1,0	49,4 ± 0,7	49,8 ± 1,1	48,5 ± 0,4	50,9 ± 1,4
Lot 3	G	48,2 ± 0,6	48,9 ± 1,4	48,6 ± 0,2	48,5 ± 0,7	48,3 ± 0,3	48,9 ± 1,1	51,4 ± 0,2
	H	49,2 ± 0,4	49,6 ± 0,5	49,1 ± 0,6	49,0 ± 1,2	48,6 ± 0,4	50,2 ± 0,7	51,4 ± 0,3
	I	48,6 ± 0,5	49,3 ± 0,2	48,9 ± 0,4	49,7 ± 0,4	49,7 ± 1,0	50,7 ± 0,7	48,6 ± 0,6

L'agrégation de l'ocrélizumab a été étudiée au moyen de la méthode de chromatographie par exclusion de taille, à la recherche d'agrégats (HMWS) et de produits de dégradation (LMWS). Le Tableau 29 montre le faible pourcentage de ces produits au regard du pic monomérique de l'ocrélizumab dont la pureté est supérieure à 98,0% dans toutes les conditions expérimentales, ce qui représente la norme dans les spécifications habituelles des médicaments renfermant un anticorps monoclonal. La Figure 128 illustre la remarquable constance des résultats au cours du temps.

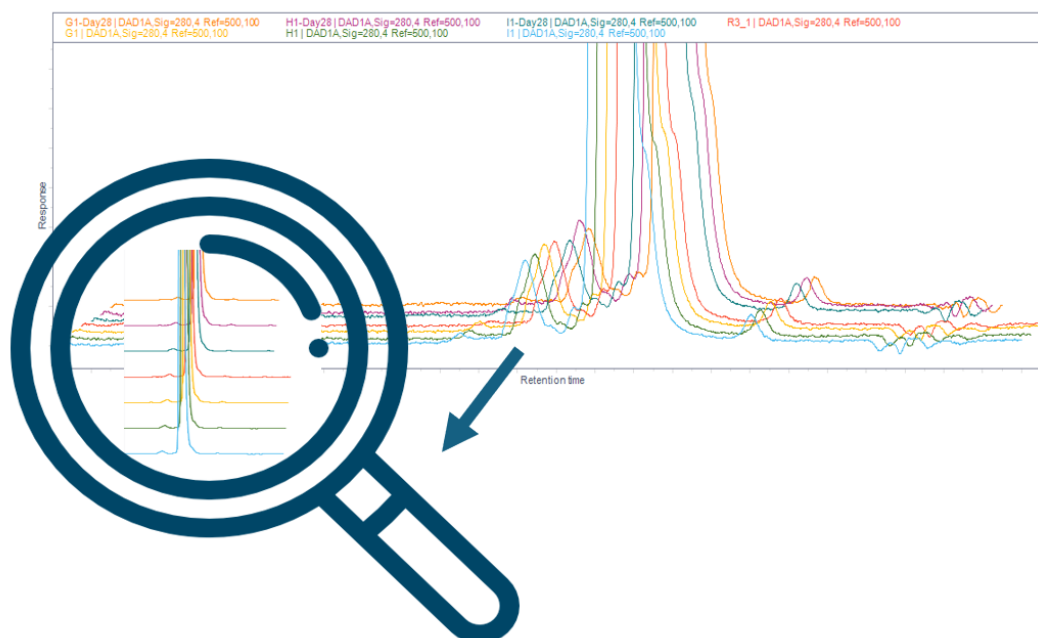


Figure 128 : Analyse SEC-MALS de l'ocrélizumab (lot 3, échantillon I) aux différents temps d'analyse (J0, J+1, J+3, J+7, J+14, J+21, J+28).

Au J28, la présence d'agrégats et de produits de dégradation est identifiable avec 5 populations de poids moléculaires différents mais en très faibles proportions (Figure 129).

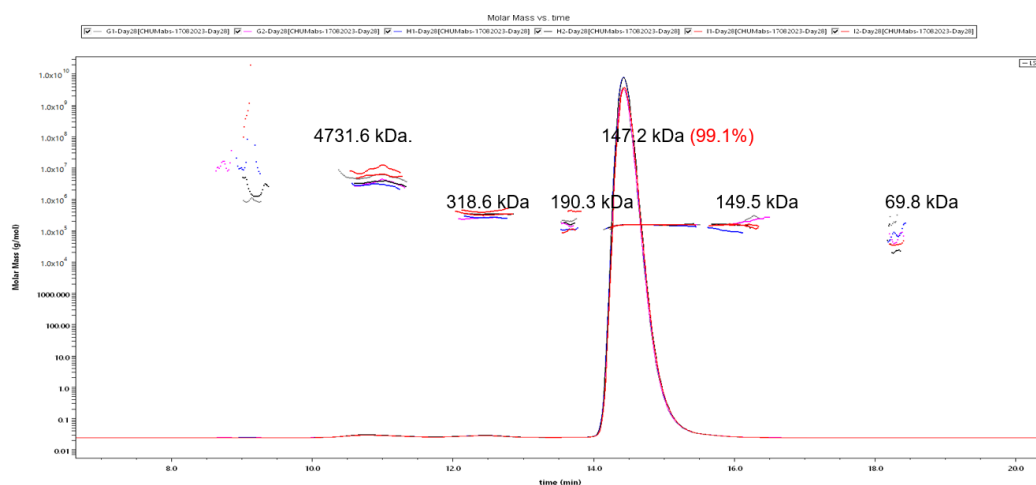


Figure 129: Identification des entités de dégradation et d'agrégation de l'ocrelizumab dilué (J+28)

Tableau 29 : Proportion des agrégats, monomère et produits de dégradation déterminée par SEC-MALS dans les échantillons d'ocrelizumab (moyenne (SD) (%), n =3).

	J0	J+1	J+3	J+7	J+14	J+21	J+28
A	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	99,0 ± 0,0	99,0 ± 0,1	99,0 ± 0,0	98,8 ± 0,0	98,9 ± 0,0
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,0
Lot 1 B	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	98,8 ± 0,0	99,0 ± 0,1
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,6 ± 0,1
C	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,1	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,1	98,9 ± 0,1
	Dégradation	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,1
D	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	98,8 ± 0,0	98,9 ± 0,0
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,0
Lot 2 E	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	99,0 ± 0,1	98,8 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,8 ± 0,1	99,0 ± 0,0
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,0
F	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,8 ± 0,0	99,0 ± 0,0
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,0
G	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	98,9 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,8 ± 0,0	99,0 ± 0,0
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,0
Lot 3 H	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	98,9 ± 0,1	99,0 ± 0,0	98,8 ± 0,1	99,0 ± 0,0
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,0
I	Agrégats	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0
	Monomère	99,0 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,9 ± 0,0	99,0 ± 0,0	98,8 ± 0,1	99,0 ± 0,1
	Dégradation	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,8 ± 0,0	0,7 ± 0,1

3 Conclusions

En 1996 l'ICH a publié une recommandation « *ICH Topic Q5C Quality of biotechnological products : stability testing of biotechnological products* ». Les particularités de ces nouveaux moyens thérapeutiques sont décrites et l'accent est porté sur leur sensibilité aux changements de température, aux phénomènes d'oxydation, au comportement à l'exposition de la lumière, à l'exposition au contenu ionique et à l'agitation. Ce sont des considérations qui concernent davantage le fabricant dans le développement de son produit et les contrôles de sa qualité que l'utilisateur final. Dans le cas qui nous occupe, aucun de ces facteurs n'est affecté par notre démarche qui consiste à allonger le temps de validité après dilution mais sans en changer les modalités définies par le RCP. Le GERPAC a publié en 2013 un guide méthodologique des études de stabilité des préparations liquides qui conclut que, du fait de la spécificité des techniques à employer, les études de stabilité des principes actifs de nature protéique sortent des applications des pharmacies hospitalières et qu'il convient de faire sous-traiter ces études par des laboratoires experts. La firme Roche, initialement interrogée à ce sujet, affirme ne détenir aucune information sur cet aspect, ne comprenant pas par ailleurs l'intérêt de mener la démarche. Cependant, l'expérience avec les 1^{ers} anticorps monoclonaux qu'ils ont commercialisés (trastuzumab – Herceptin® et rituximab – Mabthera®) nous laisse espérer que, à l'aube de la mise sur le marché des biosimilaires, ces données seront enfin disponibles. En attendant, le choix des méthodes analytiques a été porté selon l'expérience du laboratoire de recherche et la faisabilité économique. Une analyse de l'activité biologique serait sans doute une démarche appréciable mais vu le coût d'acquisition de ces kits et l'absence de financement de la démarche, cette approche n'a pas été privilégiée en première intention. Les données obtenues sont rassurantes et ne laissent pas penser qu'une altération au cours du temps puisse être suspectée. Par ailleurs, le rituximab et l'ocrelizumab présentent de très fortes similitudes. Jusqu'à l'arrivée des biosimilaires le rituximab (Mabthera®) était, selon le RCP, stable 24h au réfrigérateur puis 12h à température ambiante. Il est donc raisonnable d'envisager une stabilité physico-chimique étendue dans le temps d'une perfusion d'ocrelizumab préparée en conditions aseptiques. La validation de ces résultats et son exploitation dans la vie courante sont de la responsabilité du pharmacien titulaire et du neurologue chef de service.

4 Perspectives

Étant donné que l'ocrelizumab s'administre à doses fixes et que les patients sont centralisés sur un site, une production anticipée peut être envisagée pour créer un stock non nominatif d'un

traitement. Des armoires informatisées¹¹⁴ contrôlent les sorties de chaque traitement qui y est prélevé sur base d'une prescription. La dotation de l'armoire est basée sur la planification des RDV des patients et peut être ajustée en fonction de l'évolution de la patientèle ; elle doit représenter la consommation prévue pour 2 à 3 semaines. Afin d'assurer la traçabilité du traitement et la sécurité d'administration, l'étiquette nominative du traitement peut être imprimée sur le site CNRF par le pharmacien du ST qui valide le traitement. Cette pratique présente plusieurs avantages. Pour le patient et les équipes du CNRF, cette perspective offre une nouvelle flexibilité, ce qui permet de satisfaire les besoins spécifiques éventuels d'un patient. Par ailleurs une meilleure rotation des fauteuils disponibles et donc une occupation optimale de l'HDJ permettent d'améliorer la rentabilité du service. Sur ces bases, et sans affecter la sécurité requise pour traiter le patient, une réduction des coûts actuels peut être raisonnablement avancée. En effet, à l'heure actuelle, le transport par coursier entre le CHU et le CNRF représente une charge de près de 4000€ en 2024¹¹⁵. À terme cette manière de procéder modifie drastiquement le circuit du médicament « ocrélizumab ».

De nouvelles modifications affectent la manière de traiter les patients par l'ocrélizumab. En effet, une nouvelle présentation d'Ocrevus® a obtenu une autorisation de mise sur le marché en juin 2024 en Belgique et est remboursée depuis le 1^{er} avril 2025. Cette formulation est une solution dosée à 920mg (40mg/ml) destinée à la voie sous-cutanée. Contrairement à la formulation intraveineuse, la firme renseigne une stabilité physico-chimique de la solution de 30 jours entre 2 et 8°C . L'avantage clinique de la forme sous-cutanée est qu'elle permet d'écourter la durée du séjour, ce que certains patients apprécient tout particulièrement. Au moment de clôturer ce travail nous n'avons pas assez de recul pour évaluer la proportion de patients chez qui un changement de la voie d'administration a été prescrit. En effet outre la modalité d'administration semestrielle, certains cliniciens ne sont pas convaincus de l'interchangeabilité et de l'intérêt de cette nouvelle présentation. Enfin la possibilité de traiter certains patients au domicile est devenue possible depuis la parution de l'arrêté royal du 22 juin 2023 déterminant les conditions de délivrance des médicaments et des dispositifs médicaux dans le cadre de l'hospitalisation à domicile (HAD). Ce texte, accompagné de la Circulaire INAMI 2023/09, permet de poursuivre l'hospitalisation du patient à son domicile, selon des conditions strictes garantissant sa sécurité. À ce jour l'HAD est réservée aux traitements oncologiques et aux anti-infectieux. Compte tenu de l'évolution de l'arsenal thérapeutique dans la SEP et d'autres maladies neurologiques, il n'est pas impossible qu'un jour une telle démarche puisse être élargie à cet horizon.

¹¹⁴ Avec un stockage au réfrigérateur également

¹¹⁵ Soit 92 courses au montant de 35.64€ HTVA (21%)

Péremption des doses unitaires



XI. DÉTERMINATION D'UNE DATE DE PÉREMPTION SUR LES DOSES UNITAIRES RECONDITIONNÉES

1 Introduction

1.1 L'emballage des médicaments

1.1.1 Les types d'emballage

Les médicaments mis sur le marché par l'industrie ou préparés par le pharmacien sont fournis au patient sous une forme emballée. On distingue 3 formes d'emballages.

L'**emballage** pharmaceutique **primaire** désigne le contenant qui entre en contact direct avec le médicament. Il est conçu pour préserver l'intégrité du médicament et empêcher sa dégradation.

Les types courants d'emballages pharmaceutiques primaires sont :

- Blister emballage : il offre des compartiments individuels pour les médicaments, assurant ainsi leur protection et leur facilité d'utilisation.
- Flacons à bouchons : ils permettent de conserver en toute sécurité les médicaments solides ; ils peuvent être dotés de dispositifs de sécurité pour les enfants de façon à réduire le risque d'ingestion accidentelle.
- Ampoules et flacons : Récipients en verre hermétiques pour les médicaments liquides ou injectables, garantissant la stérilité le cas échéant.

La couche extérieure qui contient et protège l'emballage primaire est appelée **emballage secondaire**. Il a de multiples fonctions, notamment la sécurité, l'inviolabilité et l'information. Les types courants d'emballages secondaires sont :

- Boîtes en carton : solution d'emballage robuste pour divers produits pharmaceutiques.
- Boîtes transparentes : emballage transparent qui permet de voir l'emballage primaire et les informations sur le médicament.
- Barquettes : alvéoles préformées pour des conditionnements fragiles (flacons, ampoules).

L'**emballage tertiaire** est la couche extérieure utilisée pour le transport et le stockage des produits pharmaceutiques. Son objectif principal est d'assurer la distribution en toute sécurité des médicaments du fabricant aux entrepôts, aux pharmacies et aux hôpitaux. L'utilisation d'un emballage pharmaceutique tertiaire efficace permet de réduire les déchets de matériaux, les coûts de transport, les émissions de CO₂ et d'améliorer la stabilité des palettes. Les exemples

typiques de ce type d'emballage pharmaceutique tertiaire sont les palettes, les boîtes d'expédition (éventuellement isothermes) et les emballages de palettes.

Selon la forme pharmaceutique, certains dispositifs permettant ou facilitant l'administration peuvent être ajoutés (seringues, cuillères, compte-gouttes,...)[159], [160]. Dans le cas de conditionnement complexe intégrant les différents éléments d'emballage, l'ensemble est regroupé sous le terme de « *container closure (C/C) system* » ou CCS. Le CCS fait l'objet d'une qualification par le fabricant[160], [161].

Les différents emballages font l'objet d'un développement par l'industriel assez précocement dans le processus (Figure 130).

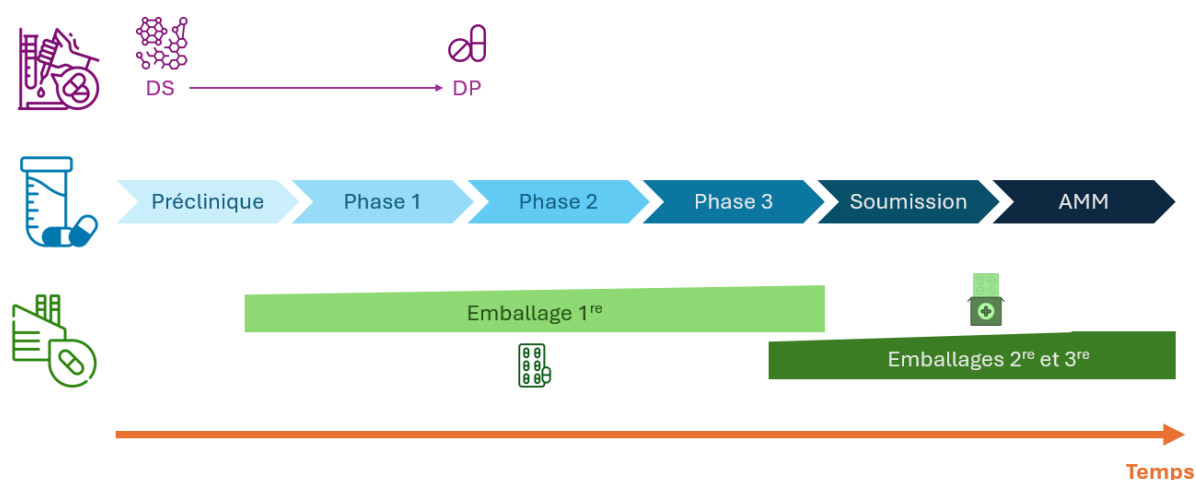


Figure 130 : Synchronisation des étapes de développement des emballages d'un médicament (DS = drug substance – DP = drug product) (d'après L. Denis[160]).

Les spécificités du marché du médicament varient selon les zones du monde où il est commercialisé. Le marché européen a une préférence pour les présentations sous forme de blisters, les USA pour les flacons et le Japon pour les 2 formes précitées et les sachets. Dans les hôpitaux belges le choix se porte idéalement sur les blisters de doses unitaires de médicaments en raison du contexte réglementaire.

1.1.2 Vocabulaire spécifique

Le **déconditionnement** est défini comme l'ensemble des opérations qui consistent à retirer une unité de prise d'une spécialité pharmaceutique hors de son conditionnement primaire.

Le **reconditionnement** est défini comme l'ensemble des opérations qui consistent à remettre une spécialité pharmaceutique déconditionnée dans un nouveau conditionnement primaire. Il s'agit essentiellement d'une activité qui est réalisée sur les formes orales sèches.

Le **surconditionnement** est défini comme l'ensemble des opérations qui consistent à ajouter un conditionnement extérieur au conditionnement primaire.

Le **surétiquetage** est défini comme l'ensemble des opérations qui consistent à coller sur le blister du conditionnement primaire une étiquette faisant figurer pour chaque unité de médicament les informations nécessaires à l'identification du médicament[162].

1.1.3 Technologie pharmaceutique

Les équipements

Le déconditionnement consiste à vider le contenu d'un flacon de médicaments sous forme de présentation « vrac » ou à retirer les médicaments du blister d'origine. Afin d'éviter les troubles musculosquelettiques et d'accélérer l'opération, diverses **déblistéreuses** existent sur le marché. Elles vont du modèle manuel le plus basique (1 comprimé par seconde) à des modèles automatiques permettant de traiter jusqu'à 120 blisters par minute. D'un point de vue technologique, il faut distinguer les systèmes à poinçon et les systèmes à rouleau. Dans les spécificités techniques, il faut considérer la capacité de l'équipement à traiter la majorité des blisters et de leur contenu (gélules, comprimés voire capsules molles – blister souple, semi-rigide – espacement des alvéoles), la vitesse d'exécution et la facilité de nettoyage. Une attention sera également portée sur l'absence de déchets de blisters dans les unités déconditionnées et la protection du manipulateur à l'égard des risques d'écrasement des doigts. Un large éventail des équipements existants est présenté dans les figures suivantes (Figures 131 – 137).

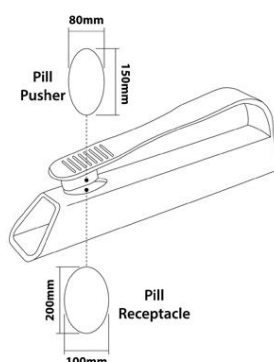


Figure 131 : Exemple de déblistéreuse manuelle à poinçon basique : Pill Puncher Aidapt[163].



Figure 132 : Exemple de déblistéreuse manuelle à poinçon : Pill Popper Schine[164].



Figure 133 : Exemple de déblistéreuse manuelle à poinçon : Healtmark MTS[165].



Figure 134 : Exemple de déblistéreuse semi-automatique à poinçon : Professional Poppitt[166].



Figure 135 : Exemple de déblistéreuse manuelle à rouleau : RBP Bauer D1500[167].



Figure 136 : Exemple de déblistéreuse semi-automatique à rouleau : Stripfoil Moto[168].



Figure 137 : Exemple de déblistéreuse automatique à rouleau : O.M.A.R. F160[169].

Le reconditionnement est la préparation de doses unitaires. Il existe des **blistéreuses** manuelles, semi-automatiques et automatiques mais aussi des systèmes non mécaniques pour produire des blisters. Le choix de l'équipement doit tenir compte des données qualitatives et quantitatives des médicaments à reconditionner et du coût des consommables (Figures 138 – 142).



Figure 138 : Blistérisation manuelle par collage avec le système Medi-Dose[170], [171].



Figure 139 : Exemple de blistéreuse manuelle par thermosoudage : Cecle MTBP-180[172].



Figure 140 : Exemple de blistéreuse manuelle par thermoformage : Sepha EZ[173].



Figure 141 : Exemple de blistéreuse semi-automatique Pentapack HP 550[174].



Figure 142 : Exemple de blistéreuse automatique Uhlmann B1330[175].

Les automates de surconditionnement n'affectent pas l'intégrité du conditionnement initial du médicament ; ils permettent d'ajouter les informations manquantes pour créer des doses unitaires avec l'ensemble des informations requises. Certains [automates de surconditionnement](#) sont couplés à des automates de dispensation journalière individuelle nominative. Les doses unitaires ainsi formées sont de 2 types :

- sur carton (Ethilog unitONE[176])(Figure 143) ;
- dans des sachets (Deenova Acced[177], Sinteco Calypso[178], Swisslog PillPick[179])(Figure 144).



Figure 143 : Doses unitaires surconditionnées sur carton[180].



Figure 144 : Doses unitaires surconditionnées dans des sachets[179].

Les matériaux

Les matériaux utilisés dans la conception des blisters présentent des propriétés d'innocuité vis-à-vis du contenu et maintiennent intacte la formulation qu'ils renferment. Il faut distinguer les matériaux du support du blister, formant les alvéoles, qui sont généralement en matériau thermoplastique et la feuille de scellage qui est la plupart du temps en aluminium.

Les **matériaux thermoplastiques** principalement utilisés sont le polychlorure de vinyle, le polychlorure de vinylidène et le polyéthylène téréphtalate.

Le polychlorure de vinyle (PVC) est largement utilisé en raison de son coût faible et de ses bonnes propriétés de barrière contre l'humidité et les gaz tout en étant facile à thermoformer. Il est cependant décrié en raison de l'impact irrespectueux de l'environnement lorsqu'il est incinéré.

Le polychlorure de vinylidène (PVDC) offre une meilleure barrière contre l'humidité et les gaz que le PVC. Bien que plus coûteux que le PVC et présentant un impact environnemental similaire, il est le matériau idéal pour les médicaments sensibles à l'humidité en améliorant leur durée de conservation.

Le polyéthylène téréphtalate (PET) est un matériau transparent, résistant et recyclable qui présente une meilleure résistance mécanique que le PVC mais qui est moins efficace que le PVDC en termes de barrière contre l'humidité.

L'industrie du plastique peut également combiner plusieurs matériaux afin d'optimiser ses propriétés barrières sous forme d'un composite ou d'un laminé.

Le **film de scellage** en aluminium protège efficacement les médicaments contre la lumière, l'humidité et l'oxygène. Il est souvent utilisé avec d'autres matériaux pour obtenir une bonne thermoformabilité[181].

1.2 Contexte réglementaire

L'article 8 de l'AR du 4 mars 1991 décrit, parmi les tâches générales que le pharmacien hospitalier doit accomplir pour obtenir l'agrément de son officine, les modalités spécifiques de la dispensation des médicaments : « [...] le pharmacien hospitalier assure [...] la distribution individualisée des médicaments [...]. Cette distribution doit autant que possible faire appel aux présentations unitaires des médicaments. ».

L'AR du 30 septembre 2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et l'utilisation et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins définit la présentation unitaire comme étant « un conditionnement approprié d'une unité d'un médicament dans un récipient unidose, destiné à être administré au patient ». L'article 12 mentionne que « si les médicaments ne sont pas mis sur le marché sous la forme de présentations unitaires, le pharmacien hospitalier doit procéder, si possible, à la préparation de ces présentations unitaires conformément aux dispositions du Chapitre IV. ». L'article 17 spécifie « Les préparations de la pharmacie et la préparation de présentations unitaires de médicaments doivent avoir lieu dans la pharmacie hospitalière de l'institution de soins pour laquelle ils sont destinés [...] » tandis que l'article 21 détaille les mentions requises sur une dose unitaire « § 1^{er}. L'emballage des présentations unitaires mentionne au moins les données suivantes : 1° le nom du médicament; 2° la forme pharmaceutique; 3° la date d'expiration, ou, dans le cas où le conditionnement primaire a été modifié, la date d'expiration déterminée par le pharmacien hospitalier; 4° le numéro du lot de préparation interne et externe; 5° les substances actives,

exprimées en poids, en volume ou en unités; 6° le nom et l'adresse de l'établissement de soins ou le numéro d'enregistrement [...]; § 2. Les préparations de la pharmacie doivent être effectuées conformément aux normes PIC/S, tels que repris dans l'Annexe III. ».

Le pharmacien doit donc dispenser des doses unitaires de médicaments qu'il achète ou prépare. Dans le cas où il les prépare, elles le sont conformément aux normes PIC/S010.4 et le pharmacien doit déterminer une date d'expiration. Le législateur a prévu la possibilité de sous-traiter cette activité : soit à un autre pharmacien hospitalier d'une pharmacie hospitalière dont l'installation et l'équipement satisfont aux normes PIC/S pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée soit à un titulaire d'une autorisation de préparation tel que visé à l'article 12, § 1/1 de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments¹¹⁶, dont l'autorisation est valable pour la préparation de la forme pharmaceutique de la préparation sous-traitée et qui répond aux conditions de l'article 83ter de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire¹¹⁷.

En officine ouverte au public, l'AR du 24 septembre 2012 établissant les règles relatives à la préparation de médication individuelle (PMI) définit le conditionnement PMI comme un conditionnement fermé contenant un ou plusieurs produits destinés à être administrés individuellement à un patient déterminé à un moment déterminé et ce pour une utilisation de 14 jours à dater du jour de la délivrance. Dans ce texte, il est prévu que « le pharmacien titulaire, en établissant les critères sur base desquels des produits sont repris ou non dans l'assortiment pour PMI, tient compte des délais de conservation des produits non conditionnés et de leur aptitude au processus de PMI automatisée... La durée de conservation des produits en vrac dans un conteneur fermé est établie par le pharmacien titulaire en fonction du médicament sur base des propriétés physico-chimiques du produit, peut être de maximum 12 mois et ne peut jamais dépasser le délai de conservation du conditionnement initial. ». La PMI devient une prestation qui relève de l'exercice de l'art pharmaceutique et qui fait l'objet d'une description de l'activité dans le guide des bonnes pratiques pharmaceutiques officinales où les aspects d'hygiène, de traçabilité et de respect des données personnelles prévalent.

1.3 Réalisation de doses unitaires au CHU de Liège

De son aménagement fin des années 80 à la fin des années 90, le CHU de Liège a réalisé ses propres doses unitaires au moyen d'un automate semi-automatique de reconditionnement (Pentapack®). Le fonctionnement de cet équipement reposait sur des réglages fins réalisés par

¹¹⁶ Détails de l'autorisation de préparation.

¹¹⁷ Modalités d'obtention d'une autorisation de préparation.

un technicien qui assurait toutes les étapes de conditionnement dans un local de rangement. Fin des années 90, la machine a été mise au rebus ; elle était devenue peu fiable et consommait beaucoup de matériaux et de ressources humaines. L'époque étant aux économies et les surfaces disponibles étant très convoitées, la machine n'a pas été remplacée.

Jusqu'en 2009 les blisters ont fait l'objet d'une identification en apposant manuellement une étiquette sur chaque cavité, de façon à générer des doses unitaires. C'est l'assistant pharmaceutico-technique de la distribution qui réalisait cette tâche, avec des étiquettes générées par le pharmacien. Pour les médicaments pour lesquels il était impossible de réaliser cette démarche en raison de la configuration du blister (cavités très peu espacées par exemple) une large étiquette stipulait « *ne pas découper le blister* ». Le contrôle des opérations et la traçabilité de ces activités étaient de piètre qualité. Enfin, les préparations hospitalières étaient conditionnées en boîtes en carton ou en blisters remplis de manière manuelle par le préparateur de production. Le blister « manuel » est constitué d'une plaquette de cavités thermoformées en plaquettes sécables de 25 unités (5 x 5) qui est scellée par une feuille autocollante (Figure 145). La firme annonce que les blisters ainsi formés offrent une protection contre l'humidité et les UV et une péremption de 6 à 12 mois selon la couleur du matériau bien qu'il y ait pas mal de confusion¹¹⁸ à ce sujet[170], [182].



Figure 145 : Présentation d'une dose unitaire d'un blister manuel "Medi-dose®" [170].

En 2009 une société a proposé ses services en tant que préparateur de doses unitaires. La société liégeoise « Val du Geer » est une entreprise de travail adapté c'est-à-dire une entreprise qui procure à une personne souffrant d'un handicap et en âge de travailler la possibilité d'avoir un statut social actif ; elle assure donc la promotion de la personne handicapée tout en développant une activité économique de très grande qualité. Fondé en 1964, « Val du Geer » compte plus de 250 collaborateurs encadrés par des collaborateurs expérimentés et a évolué depuis sa création vers une société professionnelle, compétitive et durable, active dans de nombreux domaines :

¹¹⁸ Les données avancées sont en effet nuancées par un « *statement* » qui renvoie le pharmacien vers les Autorités et l'USP.

travail du bois, fabrication métallique, confection textile, marquage et lettrage sur supports, activités de parachèvement dans le bâtiment[183]. Depuis 2009 « Val du Geer » détient une autorisation de l'AFMPS pour réaliser la préparation de doses unitaires pour les pharmacies hospitalières et l'industrie pharmaceutique sur le site de Boirs[180]. Le CHU a immédiatement sous-traité ses activités de préparation de doses unitaires à la société liégeoise hormis pour les molécules cytotoxiques et les préparations magistrales pour des raisons de sécurité : à l'égard des manipulateurs dans le premier cas, à l'égard du procédé dans le second cas (absence d'identification formelle de la préparation à reconditionner¹¹⁹).

Lorsque l'unité de production a été conçue en 2014, une zone dédiée à la préparation des doses unitaires a été prévue dans le bloc « non toxique », en classe D. À l'époque la finalité était claire mais les moyens pour y arriver beaucoup plus flous. Au même moment deux robots dispensateurs de doses unitaires fonctionnant sur principe du surconditionnement sont mis en service[184]. Ils permettent au CHU de Liège de répondre au cadre légal pour la majorité des doses unitaires à délivrer.

En 2022, compte tenu de l'évolution de la législation, l'acquisition d'une blistéreuse a été budgétée. C'est le modèle HP 550 de chez Pentapack qui est choisi ; cet équipement est conçu pour le reconditionnement en doses unitaires et souvent utilisée dans les pharmacies hospitalières. Elle permet de réaliser des blisters de façon semi-automatique ; les blisters sont formés de façon autonome tandis que le remplissage des alvéoles est assuré par l'humain.

Son mode de fonctionnement est assez simple :

- chargement des matériaux : les feuilles de plastique et d'aluminium sont chargées dans la machine ;
- thermoformage : le plastique est chauffé et moulé pour former les cavités des blisters ;
- remplissage : les produits sont placés en mouvement par un opérateur dans les cavités formées ;
- scellage : une feuille de couverture en aluminium est scellée sur les cavités pour enfermer les produits ;
- impression : chaque blister est imprimé avec des informations requises pour assurer la traçabilité ;
- découpe : les blisters individuels sont découpés pour être prêts à l'emploi[174].

¹¹⁹ Le reconditionnement des préparations est néanmoins possible si le pharmacien donneur d'ordre assiste à la réalisation complète de la préparation sous-traitée. Compte tenu du nombre de préparations à reconditionner et du temps à passer sur place cette procédure n'est pas possible à mettre en œuvre.

Le CHU de Liège a opté pour une configuration unique avec un film plastique photoprotecteur en PVC/PVDC de couleur orange pour les blisters et une feuille d'aluminium de scellage sur laquelle sont imprimées les mentions obligatoires.

2 Étude de stabilité

Une fois la spécialité pharmaceutique retirée de son conditionnement d'origine, la date limite d'utilisation initiale ne peut plus être opposable au fabricant et le pharmacien doit définir une nouvelle date de péremption. Cette démarche vise à garantir la stabilité de la formulation élaborée par l'industriel. Pour rappel, par modification de la stabilité, il faut considérer une baisse de plus de 5% de la teneur en principe actif par rapport à la valeur initiale, la présence de produits de dégradation en quantité supérieures aux spécifications, un pH en dehors des valeurs spécifiées, une vitesse de dissolution modifiée, une altération de l'apparence ou des propriétés physiques de la formulation. La dégradation du principe actif peut être le résultat de processus d'hydrolyse, d'oxydation ou de photodégradation notamment. À ce jour aucune donnée n'est fournie par l'industriel sur le comportement attendu de l'entité fabriquée lorsqu'elle est sortie de son emballage. Pour certaines spécialités cependant le RCP mentionne l'obligation de conservation dans l'emballage d'origine.[162]

Étant donné que le pharmacien hospitalier ne peut pas développer des méthodes analytiques pour le suivi de la stabilité des principes actifs (et des excipients) de tous les médicaments qu'il doit reconditionner, il faut pouvoir démontrer que les qualités de l'emballage d'origine sont au moins maintenues et que la manipulation qu'il opère n'expose pas la spécialité pharmaceutique à une altération liée à un reconditionnement dans un matériau de moins bonne facture. Les différents types de matériaux varient surtout par leur perméabilité à la vapeur d'eau qui est caractérisée par le WVTR.

2.1 WVTR

Le WVTR est l'acronyme de *Water Vapor Transmission Rate*. C'est un indicateur utilisé pour mesurer la perméabilité d'un matériau à la vapeur d'eau : il indique la quantité de vapeur d'eau qui peut traverser un matériau sur une période donnée. Ce paramètre est crucial dans le domaine de l'emballage, qu'il soit alimentaire ou pharmaceutique, car il contribue à déterminer la durée de conservation des produits en empêchant l'humidité de pénétrer dans l'emballage.

Le calcul de WVTR se fait au moyen de l'équation :

$$WVTR = \frac{\text{Poids de la vapeur d'eau}(g)}{\text{Surface (m}^2) \times \text{Temps(jours)}}$$

Équation 3

La norme ASTM E96/E96M-16, développée par l' « *American Testing and Materials Organization* », définit les méthodes d'essai standard pour la transmission de la vapeur d'eau des matériaux, de même que l'USP <671>. Ces méthodes d'essai comprennent la détermination de la transmission de la vapeur d'eau des matériaux pour lesquels la transmission de cette dernière est importante, tels que le papier, les films plastiques, d'autres matériaux en carton, les panneaux de fibres, le gypse et les produits à base de gypse, les produits du bois et les plastiques.[185]

La valeur du WVTR est dépendante des conditions expérimentales (t°, humidité), de l'épaisseur du film et de la méthode de scellage. Pilchik rapporte un comparatif des WVTR mesurés sur des films non formés à 20°C et 85% d'humidité relative (Tableau 30)[186].

Tableau 30 : WVTR mesurés de films non formés de divers matériaux (20°C, HR 85%).

Type et épaisseur du film (en mil ¹²⁰)	WVTR (g/m ² /jour)
PVC (10)	1.10
PVC/PVDC (10/1.2)	0.17
PET (10)	2.60
OPA ¹²¹ /Aluminium/PVC (1/1,8/2,4)	0

Le WVTR de l'emballage primaire n'est pas une donnée connue de l'utilisateur. Le producteur valide l'emballage au moment du développement du médicament en garantissant que le principe actif et la forme galénique restent stables tout au long de sa durée de vie.

2.2 Les Pharmacopées

Le chapitre 3 de la Pharmacopée européenne est consacré aux « Matériaux pour récipients et Récipients » avec 24 monographies au sujet des « Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients » (3.1), « Récipients » (3.2) et « Récipients destinés au sang humain et aux composants sanguins [...] » (3.3). À ce jour il n'existe pas de texte de référence sur l'évaluation des propriétés d'un blister.

L'USP renferme plusieurs chapitres consacré aux emballages des médicaments :

- <659> *Packaging and storage requirements*

¹²⁰ Le terme « mil » est une unité de mesure utilisée pour exprimer l'épaisseur des matériaux. Un mil équivaut à un millième de pouce. Un mil équivaut à 25,4 micromètres.

¹²¹ OPA = oriented polyamide = polyamide orienté par étirage.

- <660> *Containers – glass*
- <661.1> *Plastic materials of construction*
- <661.2> *Plastic packaging systems for pharmaceutical use*
- <665> *Plastic components and systems used to manufacture pharmaceutical drug products and biopharmaceutical drug substances and products*
- <670> *Auxiliary packaging components*
- <671> *Containers – performance testing*

Le but du chapitre <671> est de fournir des normes pour les propriétés fonctionnelles des systèmes d'emballage utilisés pour les formes orales solides (*solid oral dosage forms* – SODFs) et les formes orales liquides (*liquid oral dosage forms* – LODFs).

Trois méthodes d'évaluation sont décrites :

- Transmission de la vapeur d'eau au sein des emballages en plastique :
 - Introduction ;
 - Méthode à base de dessiccant ;
 - Méthode à base d'eau.
- Classification des emballages en plastique :
 - Introduction ;
 - Classification sur base de la méthode à base de dessiccant ;
 - Classification sur base de la méthode à base d'eau.
- Transmission spectrale pour les emballages photorésistants :
 - Appareillage ;
 - Procédure ;
 - Limites.

La méthode de calcul du WVTR est destinée aux fabricants des médicaments ainsi qu'aux responsables des (re)conditionnements. Les pharmaciens sont concernés par la méthode de classification des emballages. Il existe 2 domaines d'application pour les SODFs : les contenants multidoses et les contenants unidoses tandis qu'il en existe un pour les LODFs. Le Tableau 31 résume le contenu de l'USP <671>.

Tableau 31 : Contenu de l'USP <671> - Containers – performance testing.

Section	Transmission de la vapeur d'eau au sein des emballages en plastique	Classification des emballages en plastique		
Sous-section	Méthode au dessiccant Essais 1, 2 et 3 Méthode à l'eau Essai 4	Classification sur base de la méthode au dessiccant pour les SODFs Essais 5, 6 et 7	Classification sur base de la méthode à l'eau pour les LODFs Essai 8	
Domaine d'application	Contenants multidoses et unidoses	Contenants multidoses	Contenants unidoses	Contenants multidoses
Utilisateurs	Fabricants, (re)conditionneurs	Fabricants, (re)conditionneurs, pharmaciens		

Les essais 1, 2, 3, 5, 6, 7 se basent sur la mesure de prise de masse au cours du temps d'un contenant rempli d'une masse précise de dessiccant (CaCl_2 référence) (essais 1, 2, 3, 5, 6) ou de billes USP de dessiccant de 3 calibres différents (essai 7) dans une atmosphère contrôlée chaude et humide (40°C et 75% HR) (essais 1, 2, 3) ou à t° ambiante et humide (23°C et 75% HR) (essais 5, 6, 7) .

Les essais 4 et 8 se basent sur la mesure de perte de masse au cours du temps d'un contenant rempli d'une masse précise d'eau dans une atmosphère contrôlée chaude et sèche (40°C et 75% HR) (essai 4) ou dans une atmosphère représentative des conditions ambiantes (25°C et 40% HR) (essai 8).

Les calculs consistent à suivre la masse des éléments au cours du temps selon les prescriptions décrites.

Les critères d'acceptation sont définis pour chaque test.

La monographie distingue 3 catégories de blisters :

- Les blisters « basse barrière » dont les caractéristiques de perméation à la vapeur d'eau sont supérieures à 1mg/cavité/jour ;
- Les blisters « haute barrière » dont les caractéristiques de perméation à la vapeur d'eau sont inférieures à 1mg/cavité/jour ;
- Les blisters « ultra-haute barrière » dont les caractéristiques de perméation à la vapeur d'eau sont inférieures à 0.01mg/cavité/jour.

et ce à 40°C et 75% HR.

Un matériau d'emballage destiné à assurer une protection contre la lumière satisfait aux exigences relatives à la transmission spectrale. La méthode consiste à mesurer la transmittance d'une section du film plastique par rapport à l'air dans la région de 290 à 450nm. La transmission

spectrale observée pour les contenants en plastique des produits destinés à une administration orale ou topique ne dépasse pas 10 % à toute longueur d'onde dans l'intervalle 290-450nm.

2.3 Transposition au CHU de Liège

2.3.1 La lumière

Les films pour les blisters sont captifs de la machine et sont fournis par le fabricant ; une seule référence PVC/PVDC existe avec photoprotection. La spectre de transmission du film utilisé au CHU de Liège démontre une photoprotection satisfaisante hormis à +/-360 nm où la transmittance est très légèrement supérieure à la valeur d'acceptance de l'USP (Figure 146).

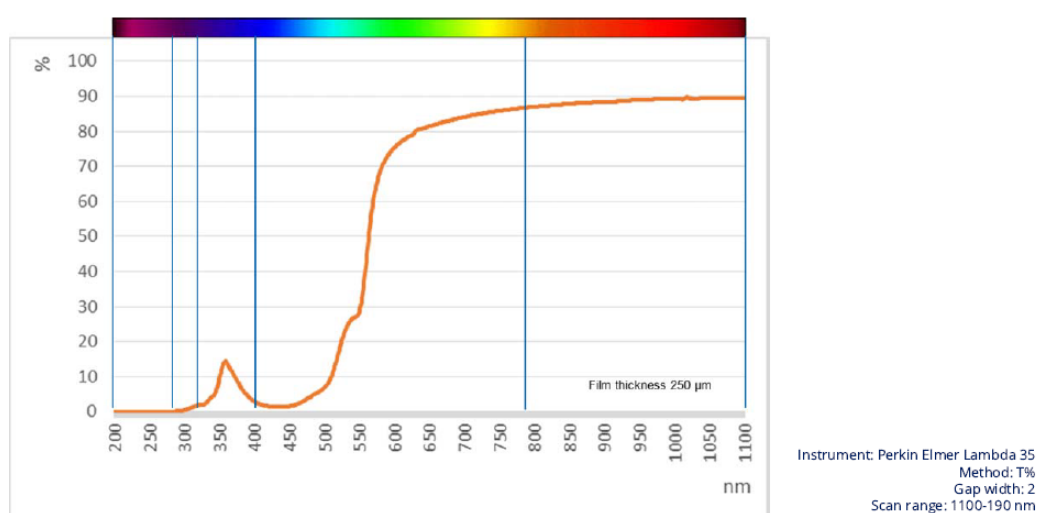


Figure 146: Spectre de transmission du film PVC/PVDC orange Pentapack®.

2.3.2 L'humidité

Pour apprécier l'intégrité du conditionnement réalisé au sein de la pharmacie hospitalière, un protocole expérimental inspiré de l'USP mais réalisable à partir de moyens simples transposables à l'ensemble des pharmacies hospitalières a été conçu. En effet, en fonction des équipements disponibles, du choix des matériaux et de l'environnement au sein duquel la préparation est réalisée, chaque pharmacien devrait pouvoir déterminer la date de péremption qu'il assigne aux préparations qu'il réalise et ce dans les conditions réelles dans lesquelles il travaille.

La démarche consiste à réaliser des préparations à partir de matières premières plus ou moins sensibles à l'humidité puis à les conditionner dans les présentations utilisées à l'hôpital. Le suivi de la masse au cours du temps permet de définir si la dose unitaire préparée peut être qualifiée ou non de haute barrière. Selon la Pharmacopée européenne (chapitre 5.11), l'hygroscopicité d'une substance se classe en 4 catégories dans les conditions expérimentales décrites :

- déliquescente : absorption d'eau suffisante pour qu'il y ait formation d'une solution ;
- très hygroscopique : augmentation de masse $\geq 15\%$;
- hygroscopique : augmentation de masse $< 15\%$ et $\geq 2\%$;
- légèrement hygroscopique : augmentation de masse $< 2\%$ et $\geq 0,2\%$.

Des substances déliquescentes, hygroscopiques et légèrement hygroscopiques ont été testées dans tous les conditionnements utilisés au CHU de Liège.

Les substances ont été testées soit en vrac dans le conditionnement, soit dans des gélules.

Le protocole et les résultats de cette étude sont détaillés au point 4.

2.3.3 La température

La majorité des spécialités pharmaceutiques et des préparations magistrales à usage oral se conservent à température ambiante ; les consignes de conservation ne sont pas modifiées par le reconditionnement préparé. Par contre, étant donné que le thermoformage et le scellage se font à chaud, l'échauffement potentiel auquel serait exposé la forme orale a été évalué (Figure 147). Pour ce faire, différentes matières premières dont les points de fusion varient de 14 à 73°C ont été conditionnées dans des blisters Pentapack®. Après conditionnement, les pellets préparés sont examinés à la recherche de toute marque d'altération signe d'échauffement.

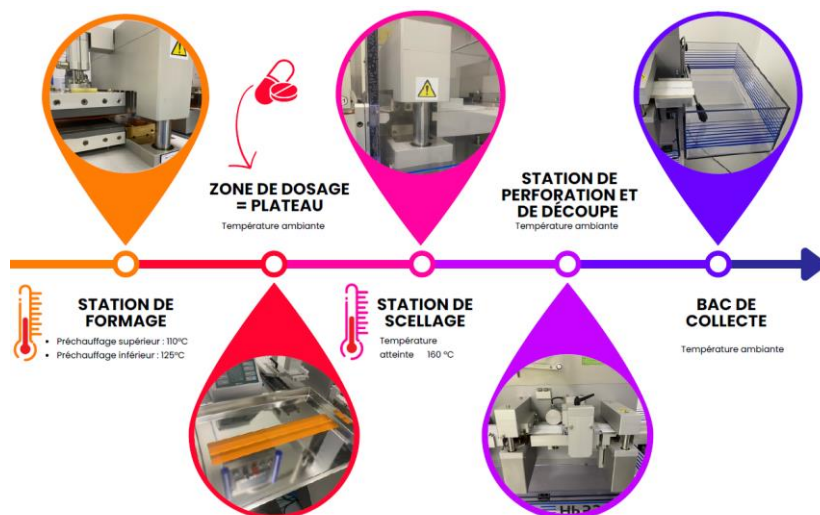


Figure 147 : Étapes de formation d'une dose unitaire et sources d'échauffement[187].

Le protocole et les résultats de cette étude sont détaillés au point 4.

3 Mise en place

3.1 Acquisition

Le CHU de Liège publie en 2021 un cahier spécial des charges CHULG/21.066 intitulé « La fourniture, la mise en place et la mise en service au CHU de Liège d'une machine de reconditionnement de médicaments sur le site du Sart Tilman en ce compris la maintenance de l'appareil et la fourniture de consommables ».

Le CHU de Liège acquiert la même année auprès de la firme PentaPack® :

- 1 équipement de reconditionnement semi-automatique modèle HP 550,
- 11 moules de scellage et 11 moules de thermoformage,
- 1 imprimante de transfert avec logiciel de conception d'étiquettes.

Au terme des procédures d'acquisition, des travaux d'aménagement et d'emménagement, les FAT, CQP, IQ, OQ, PQ et formation sont accomplis pendant le 1^{er} trimestre 2022. Les premiers lots de production sont préparés le 6 avril 2022.

3.2 Système documentaire

Les documents suivants sont rédigés :

- Politique de reconditionnement des médicaments en doses unitaires (politique) ;
- Gestion du reconditionnement des médicaments en doses unitaires (procédure) ;
- Bonnes pratiques de reconditionnement (procédure) ;
- Prise en charge d'une demande de reconditionnement (mode opératoire) ;
- Formulaire de fractionnement en doses unitaires (annexe) ;
- Création des étiquettes et des fiches-produits pour l'emballage UD avec la Pentapack® (mode opératoire) ;
- Utilisation de la machine de reconditionnement Pentapack® HP550 (mode opératoire) ;
- Contrôle qualité et libération des UD reconditionnées par la Pentapack® (mode opératoire) ;
- Maintenance et nettoyage de la machine Pentapack® HP550 (mode opératoire) ;
- Fiche – résumé entretien (annexe) ;
- Rappels de lots de médicaments reconditionnés (mode opératoire) ;
- Utilisation de déblistreuse Stripfoil Moto® (mode opératoire) ;
- Reconditionnement manuel des médicaments per os en UD (mode opératoire).

Ils font partie intégrante du système Assurance-Qualité cadrant cette activité spécifique.

4 Protocole de définition d'une date de péremption

4.1 Matériel

Trois substances référentes ont été utilisées pour mener l'étude de stabilité « humidité » :

- Le chlorure de calcium (CaCl_2) anhydre (Thermo Scientific, Lot A0447663, Péremption 31/12/2027) en tant que référence déliquescente ;
- Le phosphate disodique (Na_2HPO_4) (Fagron, Lot 23F26-B01-234571, Péremption 05/11/2025) en tant que référence hygroscopique ;
- La cellulose microcristalline (MC) (Fagron, Lot 23F27-B02-235772, Péremption 10/12/2025) en tant que référence faiblement hygroscopique.

Les conditionnements utilisés sont :

- Les boîtes en carton préformé (multi-doses) ;
- Les pots flacons en polyéthylène haute densité (HDPE) avec capuchon à clipser (multi-doses, conditionnement provisoire des préparations magistrales en attente de conditionnement en doses unitaires) ;
- Les sachets unidoses de surconditionnement fabriqués par le robot PillPick Swisslog® (film en polypropylène soudé et percé d'un trou pour être positionné sur les pics de prélèvement) ;
- Les blisters unitaires Medi-Dose® (PVC / papier + aluminium collé) ;
- Les blisters unitaires Pentapack® (PVC/PVdC + aluminium soudé).

Pour mener l'étude de stabilité « température » onze matières avec une étendue large de points de goutte/fusion ont été utilisés :

- Eau ppi 10 ml (BBraun) : lot 25014014 – exp. : 12/2027
- Huile de jojoba (Pranarôm) : lot 0F008986
- Huile de noix de coco raffinée (VWR) : lot A0469764
- Acide undécanoïque (VWR) : lot T07G068
- Acide décanoïque (VWR) : lot 10243907
- Ovucire 3460® (Gattefossé) : lot 24E4106 – exp. 10/2027
- Suppocire CM® (Gattefossé) : lot 22E2507 – exp. 06/2026
- Tefose 1500® (Gattefossé) : lot 200329 – exp. 03/2027
- Sedefos 75® (Gattefossé) : lot 195451 – exp. : 05/2026

- Precirol Ato 5® (Gattefossé) : lot 199538 – exp. : 02/2026
- Compritol 888® (Gattefossé) : lot 202148 – exp. : 07/2027

4.2 Méthode

Pour l'étude de stabilité « humidité » une masse exactement pesée d'environ 500 mg de matière fraîchement dessiquée a été conditionnée dans les différents contenants unidoses, soit sous forme de poudre vrac soit dans des gélules ; pour les contenants multidoses, seules les gélules ont été préparées. Pour les matières premières hygroscopiques et faiblement hygroscopiques, seuls les conditionnements Pentapack® ont été testés.

Pour chaque condition expérimentale, 20 unités ont été réalisées.

La Figure 148 illustre l'ensemble des conditions expérimentales soit 12 séries de 20 gélules.

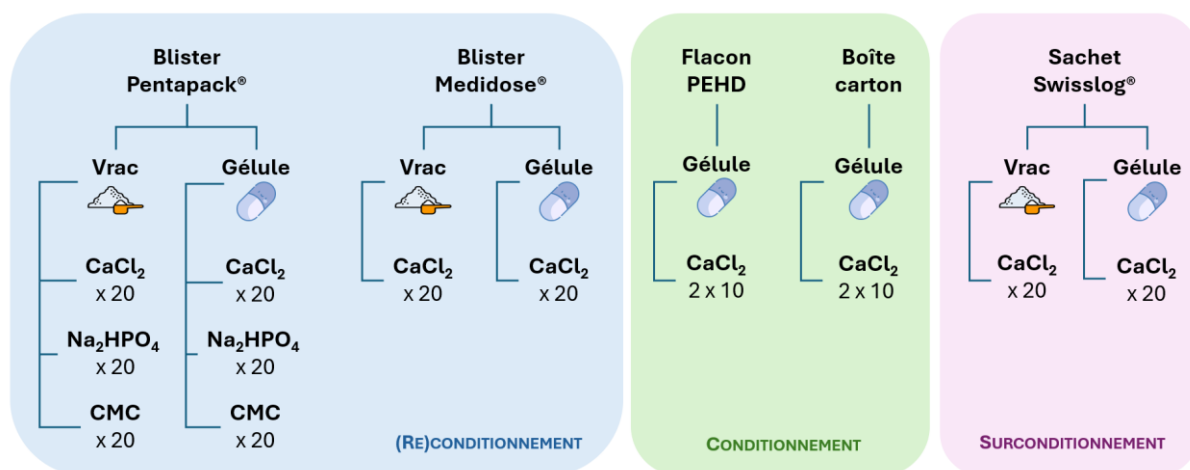


Figure 148 : Schéma d'expérience en vue de la détermination d'une date de péremption des différents (sur)(re)conditionnements.

Aux intervalles définis, chaque unité a été pesée à la balance de précision Secura224-1CEU (Sartorius) et la prise de masse a été calculée. Les masses ont été mesurées toutes les semaines pendant 6 mois puis tous les mois pendant 12 mois et fait toujours l'objet d'une pesée bimestrielle. Les conditionnements ont été stockés en dehors de la zone à atmosphère contrôlée, pour mimer les conditions rencontrées dans les zones de stockage de l'officine de distribution ou les armoires informatisées dans les étages.

Pour l'étude de stabilité « température », l'étude s'est déroulée en 2 temps. Une première phase a consisté en l'observation du comportement lors du reconditionnement de matières dont le point de fusion se situe dans une large gamme de température (de 23.0°C à 72.4°C). Lors de la seconde phase, des matières dont le point de fusion est proche de la valeur pivot ont été ajoutées pour affiner le résultat (Tableau 32).

Des pellets de +/- 500µl ont été formés en coulant la matière première telle quelle ou fondue au bain-marie dans les alvéoles d'un moule alimentaire (DuoYif, moule silicone 228 alvéoles) (Tableau 32). Lors de la phase 2 les pellets sont conservés sur pain de glace jusqu'à blistérisation.

Tableau 32 : Modalités de préparation des pellets de matériaux (a = phase 1, b = phase 2).

Substance	État à t° ambiante	Formation des pellets
Eau ^b	Liquide	Goutte à goutte
Huile de jojoba ^b		
Huile de coco raffinée ^{ab}	Semi-solide	Fusion et coulage
Acide undécanoïque ^b	Solide	
Acide décanoïque ^b		
Ovucire 3460 ^{®a}		
Suppocire NAS ^{®a}		
Adeps solidus ^a		
Suppocire CM ^{®a}		
Tefose 1500 ^{®a}		
Sedefos 75 ^{®a}		
Precirol ATO 5 ^{®a}		
Compritol 888 ATO ^{®a}		

Un test d'uniformité de masse est réalisé sur les échantillons avec une tolérance de +/- 10% autour de la masse moyenne. Les échantillons non conformes sont écartés. Les pellets sont examinés à la recherche de toute déformation ou altération de la surface et seules les unités parfaitement intègres sont conservées au congélateur.

Trois vitesses de scellage sont sélectionnées afin de représenter les conditions opérationnelles rencontrées :

- vitesse lente à 12 cycles/minute (48 unités/minute) ;
- vitesse intermédiaire à 20 cycles/minute (80 unités/minute) ;
- vitesse rapide à 28 cycles/minute (112 unités/minute).

Trois moules de forme différente sont sélectionnés afin de représenter les conditions opérationnelles rencontrées :

- moule « tablet »  (Ø x h) : 16 x 8mm (1608mm³) ;
- moule « capsule »  (L x l x h) : 25 x 10 x 10mm (≈ 2500mm³) ;
- moule « oblong »  (L x l x h) : 24 x 16 x 9mm (≈ 3456mm³).

Pour chaque condition expérimentale deux blisters sont formés ; dans la phase 2, 2 pellets témoins non blistérés sont également observés simultanément pour s'affranchir de biais liés à la manipulation du pellet ou à l'environnement.

Une échelle d'appréciation de l'atteinte du pellets, à 5 niveaux, est définie pour évaluer l'intégrité du pellet (Tableau 33).

Tableau 33 : Échelle d'appréciation de l'intégrité des pellets.

	Description
0	Pas de détérioration observée
1	Dépôt de matière sur l'alvéole
2	Adhérence d'un pellet
3	Adhérence sur 2 pellets
4	Fonte partielle ou totale

La température de fusion des matières de test a été mesurée selon la méthode Pharmacopée européenne au moyen de l'équipement M565 (Buchi®)[188]. Trois échantillons de chaque matériau ont été traités.

4.3 Résultats

4.3.1 Stabilité à l'humidité

Avec la substance déliquescente, la prise en eau au cours du temps au sein des présentations multidoses utilisés pour le conditionnement varie très fortement selon le matériau (Figure 149). La boîte en carton s'avère être de piètre qualité avec une augmentation de masse de près de 13mg/jour ; l'expérience a d'ailleurs dû être interrompue au bout de 4 semaines en raison de la perte d'intégrité des gélules. Les flacons scellés en PEHD maintiennent une protection haute barrière pendant au moins 6 mois.

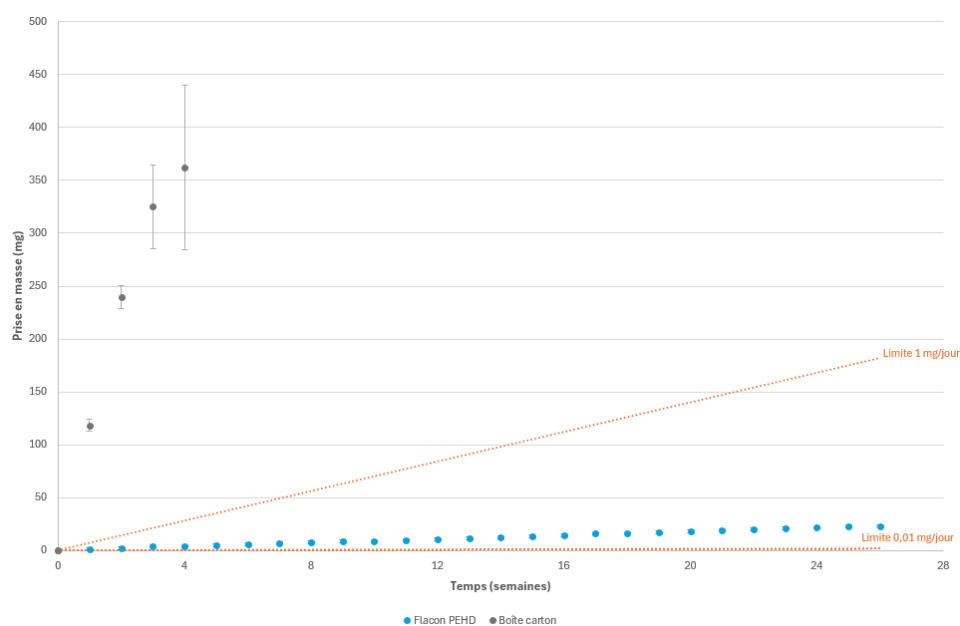


Figure 149 : Prise en masse au cours du temps des gélules de CaCl_2 dans les conditionnements multidoses.

Les trois différents types de conditionnement unidoses utilisés (MediDose®, Swisslog®, Pentapack®) ont fait l'objet d'une étude en mode worst case : utilisation d'une substance hygroscopique, en vrac (Figure 150) ou en gélule (Figure 151), et stockage en atmosphère non contrôlée pour mimer les conditions réelles d'utilisation. Il ressort de cette étude que seul le blister formé par la Pentapack® maintient des conditions « haute barrière » ; les blisters MediDose® ne tiennent pas leurs promesses dans nos conditions expérimentales.

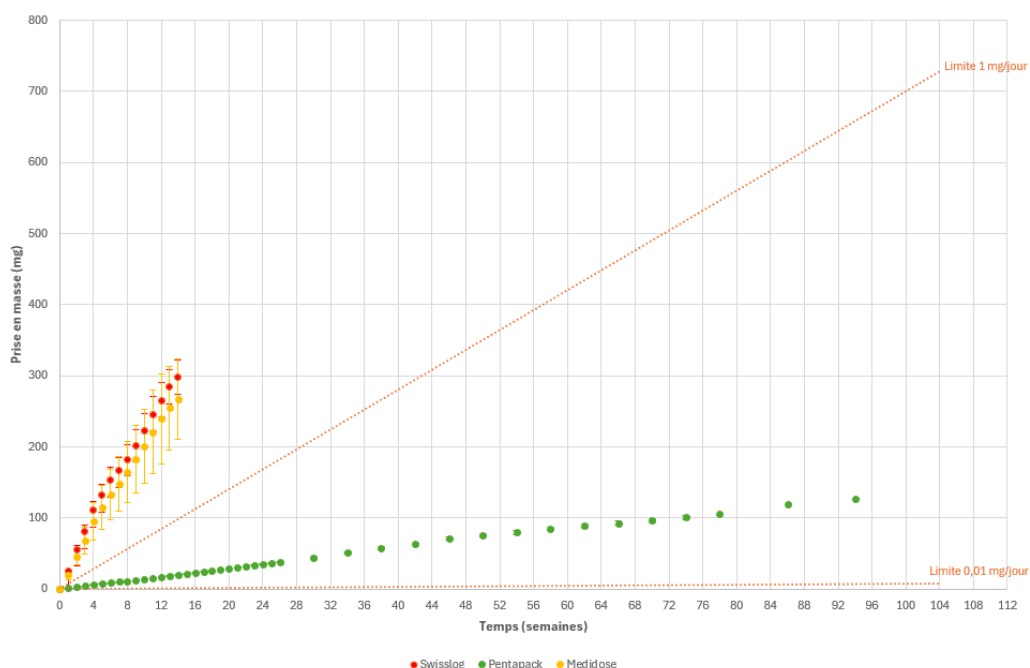


Figure 150 : Prise en masse au cours du temps de la poudre de CaCl_2 dans les conditionnements unidoses.

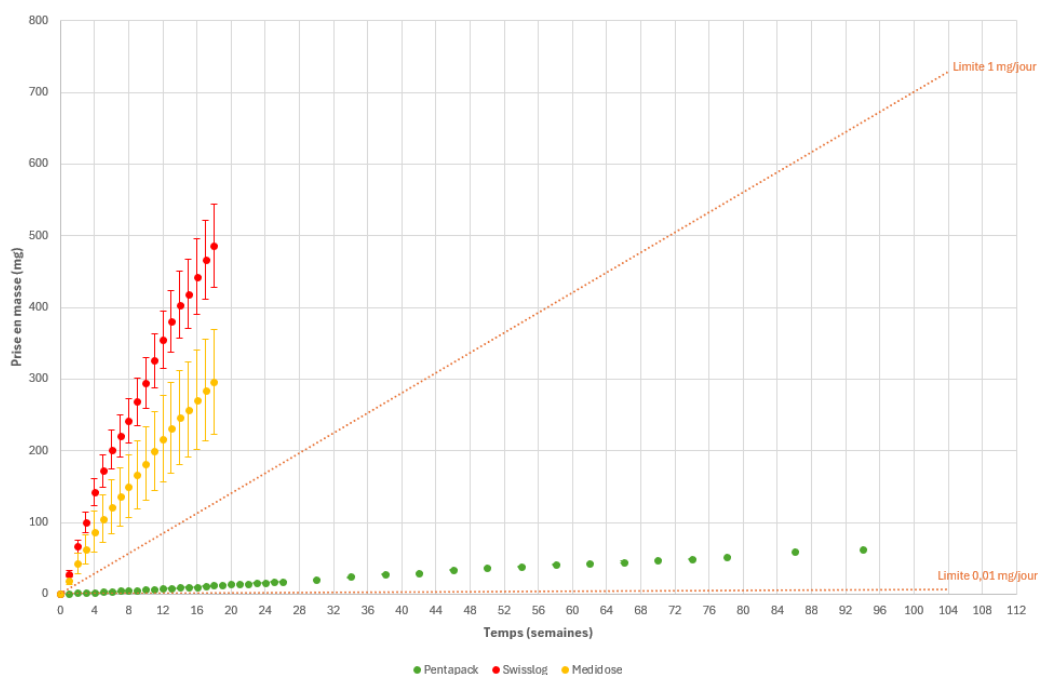


Figure 151 : Prise en masse au cours du temps des gélules de CaCl_2 dans les conditionnements unidoses.

Le chlorure de calcium anhydre a été choisi compte tenu de ses caractéristiques déliquescentes et de notre souhait de mener l'expérience dans les pires conditions et dans l'esprit des recommandations de l'USP. L'expérience a été complétée par l'observation du comportement de poudres hygroscopiques et faiblement hygroscopiques, dans les mêmes conditions (Figures 152 et 153).

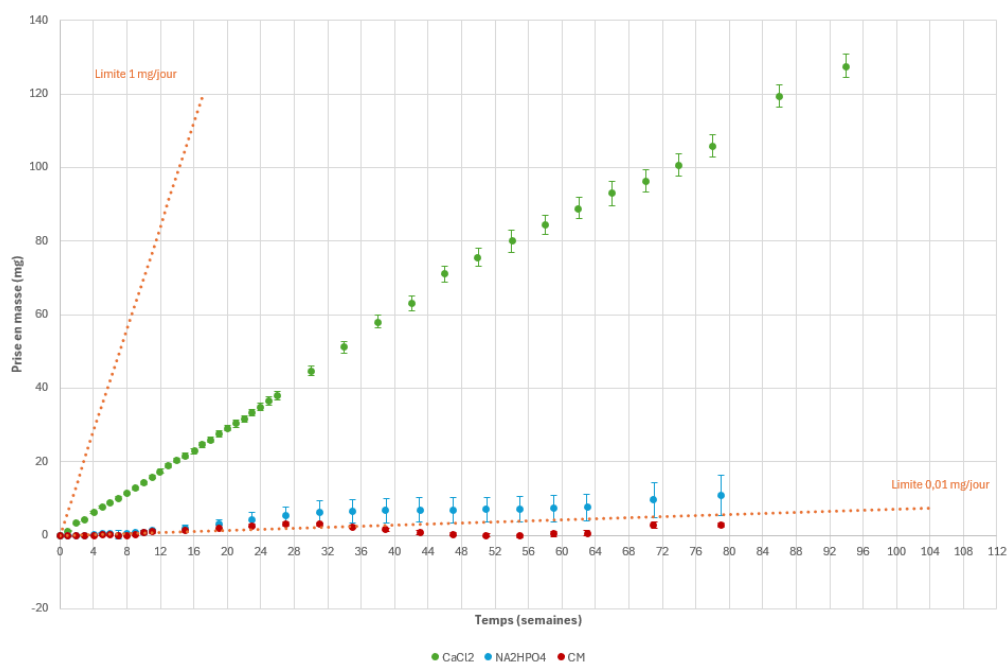


Figure 152 : Prise en masse au cours du temps de poudres de CaCl₂, Na₂HPO₄ et de cellulose microcristalline (CM) dans un conditionnement Pentapack® PVC/PVDC/alu.

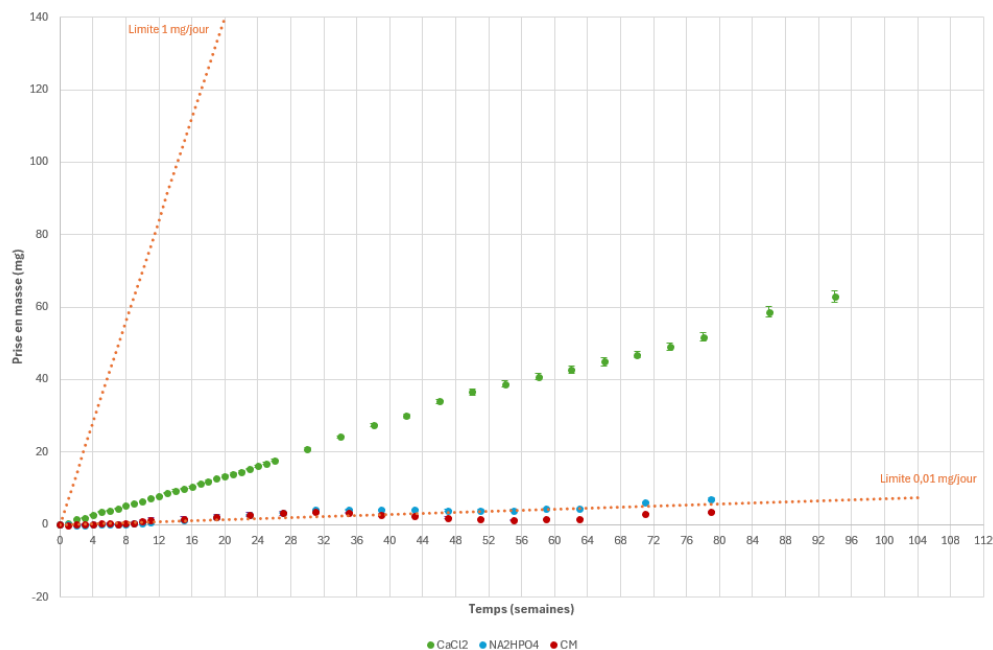


Figure 153 : Prise en masse au cours du temps de gélules renfermant du CaCl₂, du Na₂HPO₄ et de la cellulose microcristalline (CM) dans un conditionnement Pentapack® PVC/PVDC/alu.

La différence de comportement entre les substances est nette et les variations de masse observées avec les substances hygroscopique et faiblement hygroscopique sont faibles. De même, ces dernières semblent fluctuer au cours du temps et ne pas présenter le comportement linéaire observé avec le CaCl_2 . Étant donné que notre étude a été menée en atmosphère non contrôlée, nous avons fait appel à l'Institut Royal Météorologique (IRM) pour nous fournir le relevé horaire de l'hygrométrie à la station météorologique de Bierset pour l'année 2024 (Figure 154). Les variations de l'humidité relative extérieure ne permettent pas d'établir une relation directe entre les observations météorologiques et le comportement de nos substances témoins dans les blisters.

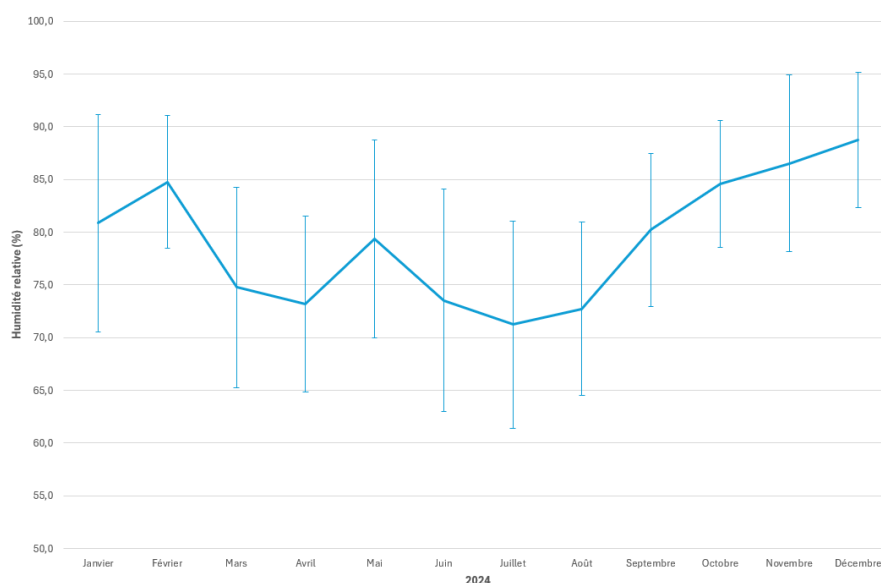


Figure 154 : Humidité relative relevée à Bierset en 2024 (données IRM).

4.3.2 Exposition à la chaleur

Les températures de fusion mesurées sont réparties dans une large gamme. En raison d'un point de fusion bas (huile de jojoba, huile de coco raffinée, acide undécanoïque, acide décanoïque) ou d'une impossibilité à insérer le matériau dans le capillaire (Tefose 1500®), les données du fournisseur ont dû être exploitées en lieu et place des valeurs mesurées pour ces substances (Tableau 34).

Tableau 34 : Points de fusion des différentes matières testées.

	Point de goutte/fusion selon le fournisseur	Point de fusion mesuré (n = 3)
Huile de jojoba	14.0°C	NA
Huile de coco raffinée	23.0 – 26.0°C	NA
Acide undécanoïque	26.0 – 29.0°C	NA
Acide décanoïque	29.0 – 33.0°C	NA
Ovucire 3460®	33.4°C	33.9°C ± 0.4°C
Adeps solidus®	36.0°C	36.9°C ± 0.2°C
Suppocire NAS®	33.5 – 35.5°C	37.7°C ± 0.2°C
Suppocire CM®	39.1°C	40.4°C ± 0.1°C
Tefose 1500®	41.9°C	NA
Sedefos 75®	48.3°C	51.0°C ± 0.2°C
Precirol ATO 5®	55.9°C	56.5°C ± 0.2°C
Compritol 888 ATO®	72.7°C	72.4°C ± 0.4°C

Lors de la phase 1, les résultats suivants sont obtenus (Tableau 35). Aucune altération n'est visible pour l'ensemble des matériaux testés hormis pour l'huile de coco. Pour cette dernière, il n'y a pas d'altération dans le moule de calibre « Tablet » et ce à toutes les vitesses. Des altérations à des degrés divers sont observées dans les autres conditions opératoires cependant, dans aucun cas, une détérioration totale n'est observée.

Tableau 35 : Résultats des expérimentations de la Phase 1.

Matériau testé	T° critique	12 cycles/min			20 cycles/min			28 cycles/min		
		T	C	O	T	C	O	T	C	O
Huile de coco raffinée	23 – 26°C	0	1	3	0	2	2	0	3	3
Ovucire 3460®	33.9°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adeps solidus®	36.9°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suppocire NAS®	37.7°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suppocire CM®	40.4°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tefose 1500®	41.9°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sedefos 75®	51.0°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Precirol ATO 5®	56.5°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Compritol 888 ATO®	72.4°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pour affiner les résultats obtenus, de nouvelles substances dont le point de fusion se situe autour de 23°C – 26°C ont été sélectionnées. Étant donné la difficulté de manipuler les pellets de ces substances à bas point de fusion, les pellets ont été maintenus au froid sur un pain de glace. En effet, compte tenu du faible volume de matière et du mode de manipulation (manuelle, avec des gants – pour reproduire les conditions opérationnelles –), l'échauffement subi par le pellet, avant même d'être introduit dans la machine, altère déjà son aspect. Pour s'affranchir de ce biais, en plus de la réfrigération, 2 pellets comparateurs ont été observés au même moment en dehors de la machine.

Lors de la phase 2, les résultats suivants sont obtenus (Tableau 36). Sans surprise les pellets d'eau sont totalement détruits. Tous les pellets d'huile de jojoba subissent une altération de leur intégrité et ils présentent des signes d'adhérence aux surfaces et ce à toutes les vitesses de manipulation et pour tous les calibres de moule. Dans ces conditions, l'huile de coco présente moins d'altérations et seul un pellet adhère à l'alvéole dans les moules oblongs à la plus faible vitesse de manipulation. Les références au point de fusion supérieur à 26°C restent intègres.

Tableau 36 : résultat des expérimentations de la Phase 2

Matériau testé	T° critique	12 cycles/min			20 cycles/min			28 cycles/min		
		T	C	O	T	C	O	T	C	O
Eau	0°C	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Huile de jojoba	14°C	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Huile de coco raffinée	23 – 26°C	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Acide undécanoïque	26 – 29°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acide décanoïque	29 – 33°C	0	0	0	0	0	0	0	0	0

4.4 Discussion

Après cette étude les boîtes en carton, déjà largement délaissées, ont été complètement bannies de la pharmacie du CHU de Liège, même pour le conditionnement des préparations magistrales.

Les flacons en PEHD sont uniquement utilisés pour stocker les préparations de gélules réalisées en série et ce, jusqu'à leur conditionnement en doses unitaires par la Pentapack®. Au terme de 6 mois le conditionnement maintient un niveau de conditionnement « haute barrière » selon l'USP. Cela suffit largement à l'usage au sein de notre pharmacie de ce type de conditionnement.

Avant notre étude les médicaments à reconditionner l'étaient soit dans des blisters de type MediDose® soit à la Pentapack®, selon les volumes à traiter. Certains médicaments commercialisés sous forme de « vrac » (des flacons à visser) étaient quant à eux placés directement dans les sachets de surconditionnement. Notre étude démontre la piètre performance de barrière des blisters MediDose® et, sans surprise, des sachets du robot Swisslog. Ces pratiques sont désormais révolues et chaque médicament à (re)conditionner fait l'objet d'une analyse minutieuse selon l'algorithme mis au point (Figure 155).

S'il s'agit d'une préparation magistrale, le conditionnement en MediDose® peut être réalisé, pour autant qu'une date de péremption de maximum 30 jours soit apposée.

Pour les préparations officinales, le conditionnement PentaPack® s'impose. L'attribution de la date de péremption de la dose unitaire formée dépend de la présence, ou non, d'une matière première sensible à l'humidité. Cette information est aisément disponible.

Pour les spécialités pharmaceutiques, plusieurs questions doivent être posées. La première repose sur l'existence d'une alternative commerciale disponible sous forme de dose unitaire *ad hoc*. Compte tenu des nombreuses ruptures de stock et de l'agitation du marché générique belge, il est utile de vérifier cet aspect à chaque demande de reconditionnement.

Pour les médicaments présentés en vrac, il existe parfois une DLUO mentionnée dans le RCP de la spécialité, au point 6.3 « Durée de conservation ». Dans ce cas, la date de péremption du conditionnement correspond aux directives du fabricant. C'est le cas de l'emtricine 200mg + ténofovir disoproxil 245mg, comprimés pelliculés de chez Mylan dont la présentation en blister OPA/Alu/PVC a une péremption de 2 ans comme la présentation en flacon PEHD mais pour le conditionnement en flacon, il y a une mention spéciale « à utiliser dans les 90 jours suivant la première ouverture ». Pour une même molécule du même fabricant, la DLUO peut varier en fonction du dosage. C'est le cas du Mestinon® (pyridostigmine) de chez Viatris dont la composition en excipients varie entre le comprimé dosé à 10mg et celui à 60mg. Les comprimés à 10mg et les comprimés enrobés à 60mg sont tous les 2 stockés dans des flacons bruns de matériau non spécifié ; pour le dosage à 10mg, la conservation est de 3 ans avec une DLUO de 6 mois tandis que pour le dosage à 60mg, la conservation est de 4 ans mais la DLUO est réduite à 3 mois. Ces exemples illustrent l'absolue nécessité de consulter les données du RCP à chaque nouveau reconditionnement.

Une autre information importante à connaître est la sensibilité à la lumière ou à l'oxygène de certaines spécialités pharmaceutiques. Ces informations peuvent être trouvées dans le RCP, à la rubrique 6.4 Précautions particulières de conservation.

Pour les spécialités présentées sous forme de blisters non conformes pour l'usage hospitalier, il faut d'abord s'assurer que la forme galénique est compatible avec le reconditionnement en blisters Pentapack. Pour des raisons évidentes, les comprimés effervescents, les comprimés sublinguaux sont d'office exclus du reconditionnement et doivent faire l'objet d'un surétiquetage ou d'un suremballage. Avant de s'assurer que le conditionnement du fabricant n'est pas plus protecteur que celui que le PVC/PVDC/alu de notre équipement. Pour ce faire, un examen attentif du RCP, à la rubrique 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur, est mené. Sur base de la littérature mentionnée précédemment, il est possible de connaître si le matériau initial est plus ou moins protecteur. En l'absence d'information dans le RCP, la firme est interrogée. En l'absence de réponse du fabricant, le principe de précaution prévaut et la spécialité pharmaceutique n'est pas reconditionnée. Heureusement ce cas de figure est plutôt rare. L'opération de reconditionnement est relativement coûteuse et le vide de ligne imposé par notre procédure de sécurisation du processus engendre des pertes de matériau. Dès lors, pour de très petites

productions (inférieures à 140 unités et/ou d'une valeur de moins de 40€), seuls les médicaments à statut particulier sont reconditionnés. Les statuts particuliers que nous avons définis sont d'une part les psychotropes et stupéfiants, pour les aspects réglementaires et les dérives qui pourraient être induites par des blisters non entièrement utilisés et d'autre part les médicaments utilisés dans la prise en charge des cancers, pour l'aspect écologique et financier (Figure 155).

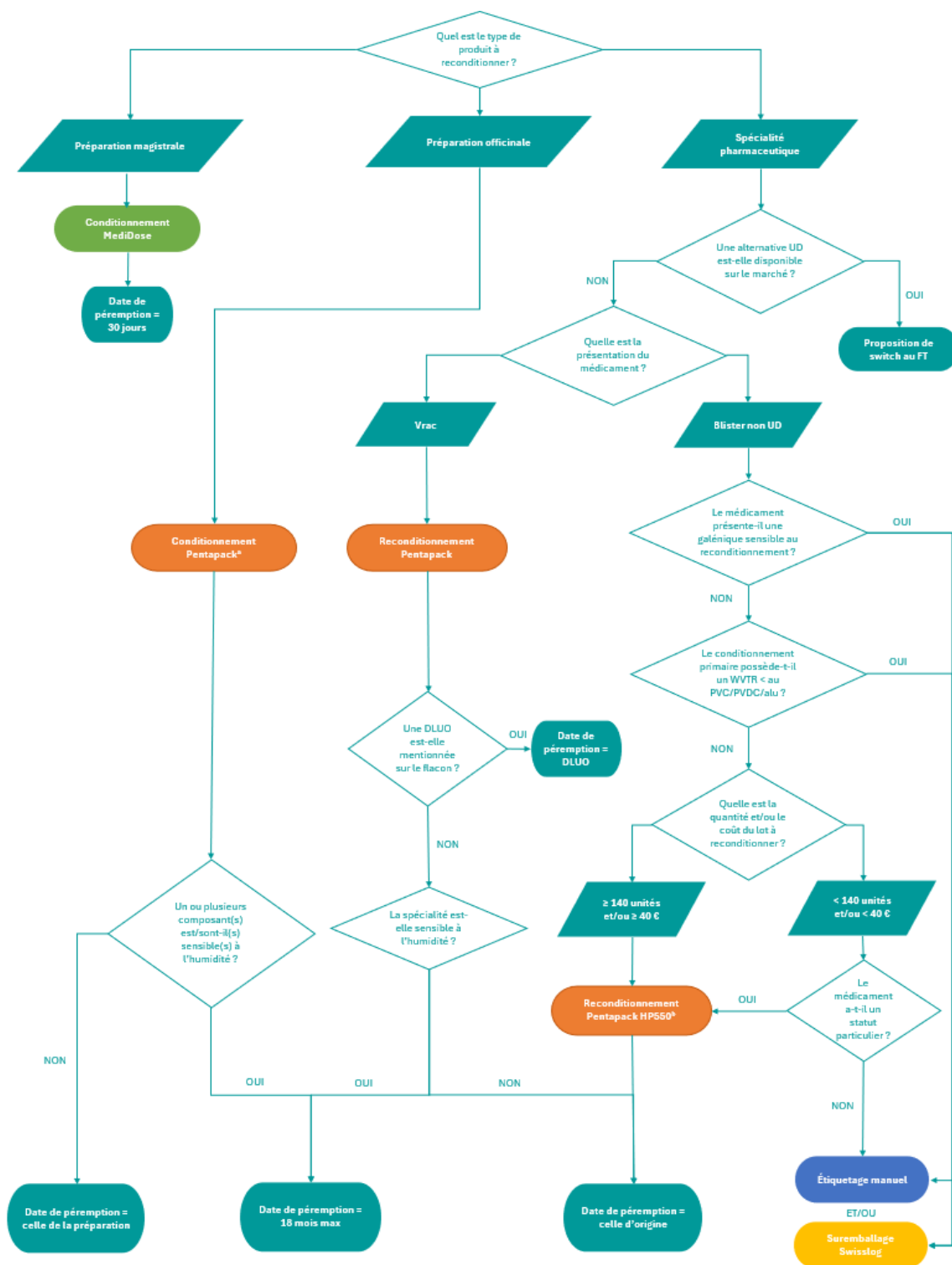


Figure 155 : Algorithme décisionnel pour les médicaments à (re)conditionner au CHU de Liège

Avec cette expérience simple à mener et inspirée d'une méthode pharmacopée de référence, nous démontrons que les blisters PVC/PVDC/alu fabriqués au sein de notre officine hospitalière maintiennent une protection haute-barrière pendant plus de 20 mois, ce qui permet de reconditionner les spécialités pharmaceutiques finement sélectionnées en leur apposant une péremption reposant sur une démarche scientifique. L'étude sera poursuivie jusqu'à 3 voire 5 ans. En effet, si pour l'immense majorité des références utilisées à l'hôpital les données actuelles suffisent en raison de la rotation intense des stocks, il ne faut pas oublier qu'un CHU détient des molécules plus confidentielles, notamment certains antidotes et médicaments orphelins utilisés dans des maladies métaboliques rares, entre autres.

D'autres équipes de pharmaciens abordent la problématique du (re)conditionnement des médicaments. D'après Albert huit critères isolés de la Pharmacopée internationale permettent d'apprécier l'altération d'une formulation pharmaceutique solide reconditionnée dans un pilulier ; il s'agit de l'apparition (1) d'une surface rugueuse, (2) d'une ébréchure, (3) de fissures, (4) d'une déformation, (5) de mouchetures, (6) d'une décoloration, (7) d'un gonflement et (8) d'un émiettement. Cette étude, menée en conditions réelles et en dégradation accélérée (40°C, 75%RH), compare différentes références de systèmes d'assistance aux patients et a pour but de sensibiliser les pharmaciens d'officine sur l'attitude à adopter lorsqu'ils préparent des piluliers pour les patients polymédiqués[189]. De façon moins empirique, plusieurs équipes étudient la stabilité des spécialités pharmaceutiques dans des emballages de reconditionnement ou dans des piluliers. Chaque étude fait appel à des méthodologies variées et des référentiels divers. La stabilité de comprimés de clozapine reconditionnés et stockés dans 5 conditions expérimentales a été évaluée par Emonet en se basant sur des tests physiques de la Pharmacopée européenne (uniformité de masse, friabilité et résistance à la rupture) et sur l'apparition de produits de dégradation du principe actif. Leurs résultats ont permis d'assigner une péremption de 84 jours aux comprimés reconditionnés en raison d'altérations physiques affectant la friabilité et la dureté des comprimés[190]. Une autre équipe a étudié la stabilité de la doravarine (Pifeltro®), dont le conditionnement n'est pas du tout adapté à l'usage dans les hôpitaux français, avec un focus particulier sur la teneur en principe actif, le profil des impuretés générées et le maintien des capacités de dissolution[191]. Une revue menée par Garcia sur la stabilité des médicaments dans les systèmes d'aide à l'administration tels que les piluliers, reflète le besoin d'un plus grand nombre d'études de stabilité standardisées pour garantir la qualité des médicaments reconditionnés[192]. C'est également la conclusion d'une large revue de 29 articles menée par Lim en 2022, recommandant la création d'une banque de données à ce sujet[193]. Le NHS a mis en ligne il y a peu un outil pilote en ligne pour évaluer la compatibilité des spécialités

pharmaceutiques avec les piluliers et ce en 4 catégories : (1) compatible, (2) compatible avec mesures spécifiques, (3) incompatible ou (4) pas d'information disponible[194]. En Belgique il n'y a pas beaucoup de préoccupation au sujet de la date de péremption que le pharmacien appose sur les doses unitaires qu'il prépare. La pratique courante est de retranscrire la date de péremption annoncée par le fournisseur, quel que soit le conditionnement industriel et la présentation finale. Avec les PIC/S010.4 d'application en janvier 2026 et la description détaillée du reconditionnement en doses unitaires dans l'AR du 30 septembre 2020 lui conférant le statut de préparation, il est souhaitable de sensibiliser les pharmaciens à la stabilité du médicament sous forme unitaire.

5 Perspectives

5.1 Doses unitaires de liquides

Certaines spécialités pharmaceutiques sous forme liquide sont commercialisées avec des présentations multidoses ; il en est de même pour certaines préparations magistrales. Pour des raisons d'hygiène, notamment, ces conditionnements devraient être destinés à un seul patient mais la pratique déviante fait souvent de ces présentations des traitements multidoses – multipatients. L'exemple le plus fréquemment rencontré au sein des hôpitaux est celui de la supplémentation potassique (Ultra-K® - gluconate de potassium 20mEq/15ml).

Le souhait de la pharmacie du CHU de Liège est de proposer des doses unitaires de médicaments liquides multidoses.

Pour ce faire, il faut :

- trouver le conditionnement adéquat ;
- tester la compatibilité physico-chimique du contenu avec le contenant et s'assurer qu'il n'y a pas de relargage de matériaux dans le médicament ;
- s'assurer que la qualité microbiologique de la préparation est inchangée ;
- s'assurer que les caractères organoleptiques restent inchangés.

5.1.1 Le conditionnement adéquat

Deux possibilités sont envisageables :

- Concevoir le moule de thermoformage pour assurer les productions par la Pentapack® : il est nécessaire de former une alvéole d'un volume défini (5 ou/et 15ml) dont le contenu est facilement et complètement prélevable. L'idée est de s'inspirer des ampoules de D-Cure®

25 000UI/1ml (SMB) en créant un modèle constitué d'un réservoir et d'un embout permettant de prélever complètement et relativement aisément le contenu de l'alvéole.



Figure 156 : Dose unitaire renfermant un liquide (D-Cure®, SMB).

- Acquérir une machine de conditionnement de doses unitaires liquides : des équipements plus ou moins complexes permettent de conditionner en série des solutions dans des godets. Le principe de fonctionnement de ces machines est simple : dispenser des volumes précis de liquides au moyen d'une pompe péristaltique dans des godets thermoformés qui sont ensuite scellés et imprimés. Certains équipements permettent la réalisation de doses unitaires nominatives interfacée avec un module de prescription (Figure 157). Dans notre cas il s'agit plus simplement de réaliser en lot des doses unitaires de volume standardisé pour une référence.



Figure 157 : Robot de préparation ADP-20L (Noodis)(équipement, têtes de distribution, godet nominatif)[195].

5.1.2 La compatibilité contenu/contenant

Selon la nature du matériau utilisé pour le conditionnement et le scellage, une analyse de risque doit être menée pour identifier les potentiels relargables et trouver une méthode pour les détecter sur une période maximale de 6 mois.

Les solutions à tester sont :

- Eau ;
- Eau à pH 4,5 ;
- Eau à pH 8,5 ;
- Eau + glycérol 10% ;
- Eau + éthanol 10% ;
- Huile arachide + polysorbate 80 10%.

et ce dans les conditions de stockage préconisées pour la conservation du médicament.

Le protocole d'analyse doit être construit selon la méthodologie de l'USP<1664> dont le chapitre complémentaire <1664.5> traite particulièrement du sujet. La méthodologie utilise des technologies analytiques sensibles (GC-MS, LC-MS, ICP-MS).

5.1.3 [La qualité microbiologique](#)

Le pharmacien doit garantir la qualité microbiologique des préparations réalisées. Bien que préparées sous atmosphère contrôlée de grade D peu propice à la contamination microbiologique par des espèces pathogènes telles que décrites dans la monographie 5.1.4 [196] et sachant que les médicaments manipulés doivent déjà répondre à la monographie 5.1.3. de la Pharmacopée européenne[197], le risque de contamination lors de la manipulation doit être évalué et contrôlé. La méthode dépend de la configuration de l'équipement. Si la technique de répartition fait appel à des articles disposables alors le risque est nettement moindre que s'il faut assurer le nettoyage de l'équipement ; c'est un élément à considérer lors de l'acquisition de l'équipement.

5.1.4 [Les caractères organoleptiques](#)

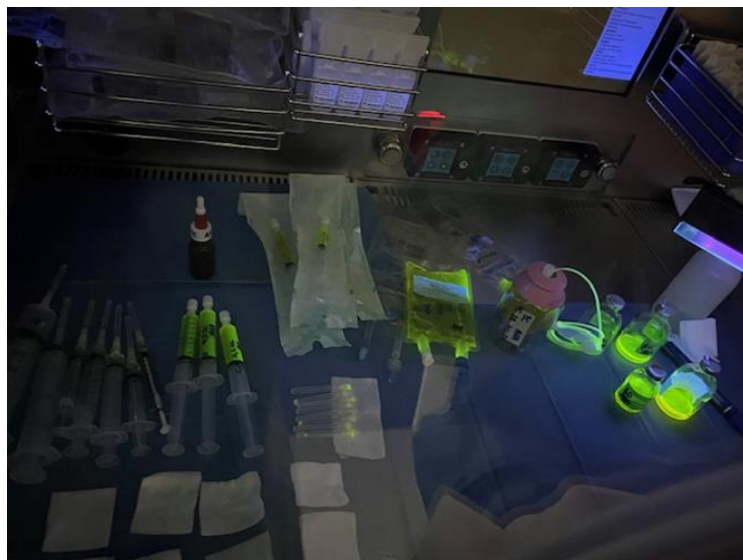
Le maintien des caractères organoleptiques des médicaments conditionnés en doses unitaires doit également être assuré. Les solutions utilisées pour le test « contenant – contenu » doivent être également examinées sur le plan organoleptique.

5.2 [Blisters alu / alu](#)

Pour répondre aux besoins non rencontrés par la prise en charge actuelle, l'option de réaliser des blisters alu/alu doit être envisagée.

La difficulté réside dans le choix de l'équipement car il n'existe pas de machine destinée à l'usage hospitalier. Soit ce sont des modèles industriels qui traitent plusieurs milliers d'unités par heure, soit il s'agit de modules destinés à produire des lots pilotes pour la recherche et le développement et il faut produire un à un les blisters, manuellement.

Kit TRA/TCC



XII. TEST COMBINÉ TRAC/TCC

1 Introduction

La préparation de médicaments anticancéreux injectables est considérée comme une activité à haut risque tant pour le patient que pour l'opérateur. La centralisation des préparations dans les pharmacies hospitalières, en particulier dans les zones à atmosphère contrôlée, a permis d'améliorer le contrôle de la qualité, de l'asepsie et des risques chimiques associés à la réalisation de ces préparations. Des normes réglementaires de plus en plus strictes, spécifiques à ce type d'activité, ont vu le jour au cours des dernières décennies. En 2007 les bonnes pratiques de préparation ont vu le jour en France et ont été révisées en profondeur dans la version de 2023 ; les PIC/S quant à elles ont édité des recommandations pour la préparation des médicaments dans les établissements de soins et la dernière version date de 2014.

Dans un contexte où les normes réglementaires sont de plus en plus strictes et où les produits à manipuler et les processus de préparation sont de plus en plus complexes, l'importance accordée à la conformité exige un niveau d'organisation de la qualité plus élevé que par le passé. Dans ces cas, en particulier dans l'environnement unique de la production de médicaments hospitaliers où certaines mesures issues des GMP ne sont pas toujours implémentables, la gestion de la qualité est essentielle. Le non-respect des normes de qualité et des recommandations de bonnes pratiques par le personnel pharmaceutique entraîne un risque élevé de contamination. Watson et al. a examiné le sujet de la préparation pharmaceutique aux États-Unis et a passé au crible 2 155 rapports publiés sur des erreurs de préparation, identifiant 63 erreurs qui ont nui à 1 155 patients. Ventilées par type, la contamination (microbiologique ou toxique) et les erreurs de concentration étaient les écarts les plus fréquemment signalés avec des fréquences identifiées, respectivement de 43% et de 33% [198]. Il est donc très important de former le personnel de manière appropriée. Les référentiels traitant de la préparation de médicaments dans les établissements de soins mettent particulièrement l'accent sur la formation initiale et continue ainsi que sur la qualification des opérateurs chargés des préparations[199], [200].

Afin de répondre à ces exigences légales, un programme de formation initiale et continue est en cours d'implémentation au sein du service de production de la pharmacie hospitalières du CHU de Liège. Dans le cadre de leur qualification initiale et périodique pour effectuer des préparations aseptiques, le personnel doit réaliser un test de remplissage aseptique (TRA) simulant le plus fidèlement les processus réalisés dans l'unité. Le TRA est une méthode utilisée pour évaluer le risque microbiologique associé à la préparation ; le principe consiste à remplacer les solutions

réelles par un milieu de culture et à reproduire les différentes opérations de production dans les conditions réelles[201], [202], [203]. De plus, et en particulier lorsque les produits manipulés sont toxiques, il est également essentiel de réaliser une analyse de la contamination chimique générée dans l'environnement de travail lors de la réalisation de la préparation[204]. Nous avons souhaité mettre en place une méthode combinant à la fois le TRA, tel qu'exigé par les PIC/S010.4 et un test de contamination chimique (TCC) en couplant un milieu de culture à un fluorophore, selon une méthode adaptée de Fersing et al. qui a qualifié des opérateurs en radiopharmacie[205]. Afin de gagner en indépendance, de réduire les coûts et de permettre au plus grand nombre de pharmacies hospitalières belges de reproduire notre démarche, nous avons produit nos propres poches et flacons de milieu de culture en les personnalisant sous forme d'un kit appelé « kit TRA ». Afin de combiner le TRA avec le TCC, un fluorophore est requis. Notre approche s'est concentrée sur des traceurs fluorescents disponibles sur le marché sous une forme pharmaceutique prête à l'emploi et détectables à des longueurs d'onde couramment utilisées, toujours dans le but de proposer une solution la plus transposable qu'il soit. Une revue de la littérature relative aux TCC a été effectuée afin d'identifier les molécules candidates et il s'avère que ce sont la quinine et la fluorescéine qui remplissent nos conditions. Pour les TCC avec de la quinine, la visualisation de la fluorescence nécessite l'ajout d'acide citrique à un pH < 4,0 à la solution du fluorophore. La fluorescence optimale est décrite pour une concentration finale de 5,0mg/ml de quinine HCl et de 2,5mg/ml d'acide citrique[204]. Pour les TCC avec la fluorescéine, la concentration finale optimale décrite pour la détection UV est de 0,1mg/ml de fluorescéine sodique[205]. L'avantage de la solution de quinine sur la fluorescéine est qu'elle est transparente et quasi incolore, de sorte que la contamination ne peut être visualisée à l'œil nu durant les manipulations, contrairement à la solution de fluorescéine sodique qui est de couleur jaune-orange et peut donc être directement visualisée par l'opérateur en cas de contamination[206].

Avant de combiner le TCC au TRA, la fertilité du milieu de culture a été évaluée afin de s'assurer que les traceurs fluorescents n'affectent pas la croissance des microorganismes et la fluorescence des mélanges ont été également vérifiées.

2 Matériel et méthode

2.1 Production du kit combiné TRA/TCC

Le milieu de culture utilisé pour le test de remplissage aseptique répond aux prescriptions de la monographie 2.6.1. (Stérilité) de la Pharmacopée Européenne. Il s'agit d'un bouillon de culture tryptone – caséine – soja, communément dénommé TSB (tryptone-soy broth), qui est recommandé comme milieu de croissance non sélectif à usage général favorisant la croissance

de la plupart des bactéries Gram-négatives et Gram-positives non exigeantes ainsi que de nombreuses levures et moisissures. La référence choisie pour mener les tests est un milieu TSB conditionné en bouteilles de 1 litre (Tritium Microbiology, Pays-Bas). Les agents fluorescents sélectionnés sont des ampoules de quinine HCl dosées à 300mg/ml (Sterop, Belgique) et des ampoules de fluorescéine Faure dosées à 10% (500mg/5ml) (SERB, France). La lampe UV portable utilisée pour la détection des fluorophores émet à 366nm (VWR, Belgique).

La solution de quinine est acidifiée au moyen d'une solution stérile d'acide citrique à la concentration de 25mg/ml, préparée par nos soins à partir d'acide citrique anhydre (Magis Pharma, Belgique) et d'eau pour préparations injectables (Baxter, Belgique) puis stérilisée au moyen d'un filtre Mediakap2® 0,2µm (Repligen, USA). Des flacons de verre blanc de type 1 de 50ml (Pontos, Belgique) stérilisés par nos soins sont remplis avec la solution et obturés par des bouchons de 20mm en butyle (Derco, Belgique) puis sertis par une capsule en aluminium (Pontos, Belgique). La préparation est libérée une fois le test de stérilité mené en routine est déclaré conforme.

La préparation aseptique des kits est réalisée sous PSM2b (Bernier International GmbH, Allemagne), à partir du milieu TSB en utilisant un set de transfert et une pompe Baxa Repeater® (Baxter, Belgique). Les poches utilisées sont des poches pour perfusion Freeflex® de 100ml de NaCl 0.9%, vidées préalablement de leur contenu (Fresenius, Allemagne). Des flacons de verre blanc de type 1 de 20ml et de 50ml (Pontos, Belgique) stérilisés par nos soins sont remplis avec respectivement 18ml et 45ml de milieu de culture et obturés par des bouchons de 20mm en butyle (Derco, Belgique) puis sertis par une capsule en aluminium (Pontos, Belgique). Chaque élément est ensuite conservé pendant 14 jours à la température de 22,5°C ± 2,5°C dans un incubateur (Evermed, Italie). Au terme de la période de quarantaine, une analyse visuelle à la recherche d'une quelconque turbidité est menée afin de s'assurer de la stérilité des milieux. Les kits exempts de turbidité sont considérés comme conformes aux prescriptions et libérés.

Les diffuseurs élastomères utilisés sont des pompes Folfusor® 120ml 2 jours (Baxter, Belgique) et les flacons collyres sont des flacons de verre avec embout à visser, stériles (Pontos, Belgique). Les seringues sont des seringues 3 pièces (Becton Dickinson, Belgique). Les poches vides de 100ml en EVA sont de marque Easyflex® (Macopharma, France). Un kit est formé de l'assemblage d'une poche MFT❶ et de 4 vials (2 MFT❷, 1 MFT❸ et 1 CCT). La composition détaillée du kit est disponible dans le Tableau 37 et illustrée par la Figure 158.

Tableau 37 : Composition détaillée du kit TRA/TCC.

		Présentation	Contenu	Quantité	Libellé	
Milieu de culture		Poche	100 ml	104 ml TSB	1	MFT ^①
	Vial		45 ml	45 ml TSB	2	MFT ^②
			18 ml	18 ml TSB	1	MFT ^③
Traceur UV	Vial	30 ml	30 ml traceur UV	1	CCT	

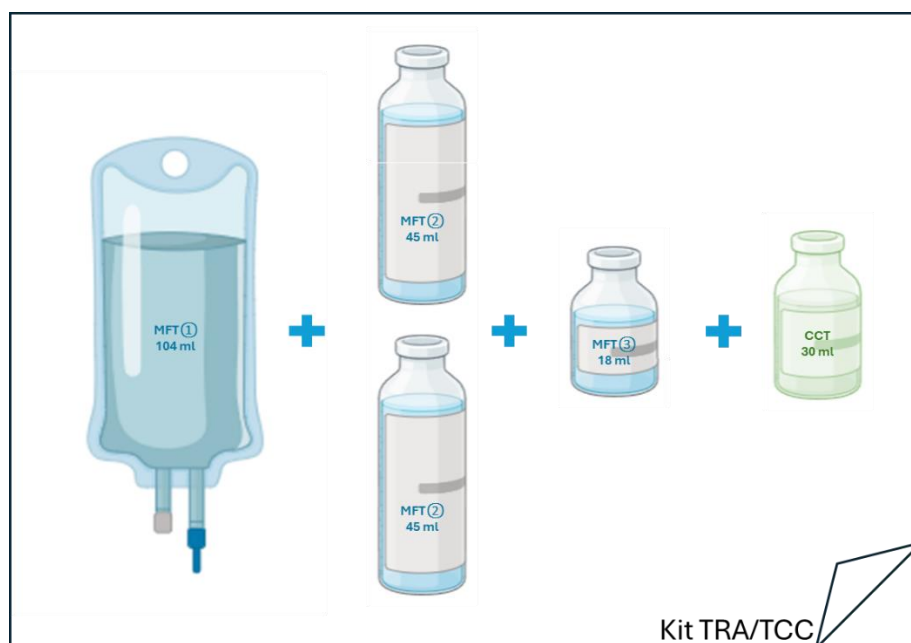


Figure 158 : Composition du Kit TRA/TCC proposé aux opérateurs.

2.2 Vérification de la fertilité et de la fluorescence du milieu combiné

Afin de s'assurer que l'absorbance UV du traceur fluorescent dans le milieu TSB n'est pas inhibée, un test d'absorbance UV à 366nm est effectué sur le TSB seul et sur le traceur UV dilué à 1:10 dans le TSB (concentration finale).

Les tests de fertilité ont été réalisés conformément au chapitre 2.6.1. de la Pharmacopée européenne « Stérilité - Test de promotion de la croissance des aérobies, des anaérobies et des champignons ». Ce test permet de démontrer la capacité des milieux à soutenir la croissance microbienne à partir d'un inoculum ≤ 100 UFC, après incubation à 35 °C pendant moins de 3 jours pour les bactéries et moins de 5 jours pour les champignons, et atteste de la persistance de la fertilité à la fin des processus appliqués. La méthode utilisée pour les tests de fertilité est l'inoculation directe.

Après dilution du traceur UV à 1:10 dans du TSB, un inoculum d'un petit nombre de micro-organismes viables (pas plus de 100 UFC) est ajouté au milieu. Les micro-organismes utilisés sont : *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Candida albicans* (ATCC 10231) (Oxoid, Thermoscientific). L'inoculation est suivie d'une période d'incubation de moins de 3 jours pour les bactéries et de moins de 5 jours pour les champignons à 35 °C.

Un contrôle positif est également effectué à l'aide d'un milieu TSB sans traceur UV. Après incubation, si une croissance microbienne visible est observée, comparable à celle du contrôle positif, cela indique que le produit n'a pas d'activité antimicrobienne ou que cette activité a été efficacement neutralisée. Cependant, si la croissance est réduite ou absente, cela signifie que le traceur UV présente une activité antimicrobienne dans les conditions d'essai.

2.3 Qualification des opérateurs au moyen du TRA/TCC

L'activité de qualification est menée dans un isolateur stérile à pression positive pour imiter les préparations stériles non toxiques et dans un isolateur stérile à pression négative pour imiter les préparations stériles cytotoxiques (JCE Biotechnology, France).

Les 20 opérateurs travaillant dans le département ont tous participé à cette activité de formation, dans le cadre de leur formation initiale ou continue.

Les manipulations effectuées régulièrement par le personnel chargé de la production cytotoxique ont été répertoriées. L'activité de préparation nominative consiste principalement en des poches, des seringues, des diffuseurs élastomères et des flacons de collyre. La liste des manipulations à soumettre au TRA/TCC est représentative des préparations effectuées de manière routinière dans le service.

Les solutions ont été retirées ou transférées de manière aseptique des poches et des flacons afin d'obtenir des produits finaux définis selon le protocole établi, en simulant autant que possible une session de travail.

2.3.1 Transfert aseptique d'une solution dans une poche de 100 ml

- 10,0 ml de milieu de culture sont retirés de la poche MFT❶ et sont injectés dans une poche vide (S1)
- 10,0 ml de traceur sont ajoutés dans la poche MFT❶.

On obtient de la sorte la poche finale renfermant le MFT et le TCC et appelée S2.

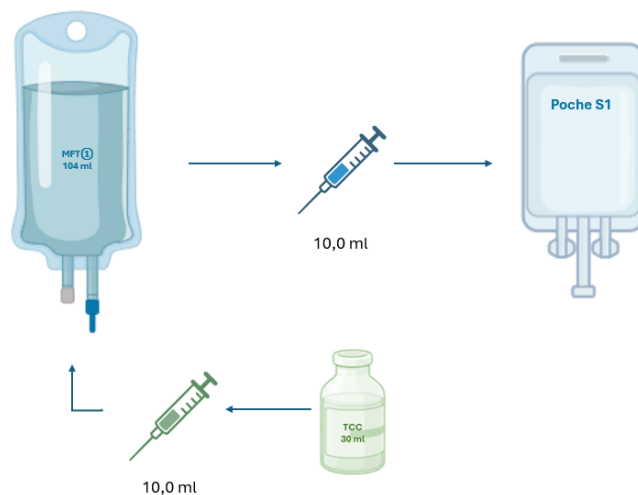


Figure 159 : Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique dans une poche de 100 ml.

2.3.2 Transfert aseptique d'une solution dans un flacon collyre de 10 ml

- 9,0 ml de solution sont retirés de S1 et transférés dans un flacon collyre.
- 1,0 ml de traceur est ajouté dans le flacon collyre.

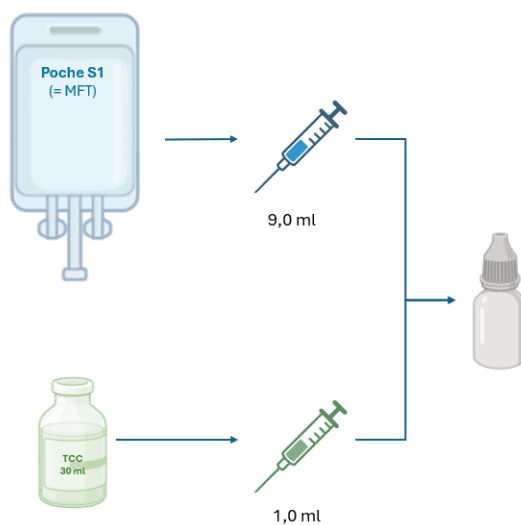


Figure 160: Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique pour réaliser un collyre.

2.3.3 Répartition aseptique d'une solution dans des seringues avec pose d'un bouchon

- 5,0 ml de traceur sont ajoutés dans le flacon renfermant 45 ml de TSB (MFT) et l'on obtient 50 ml d'une solution dénommée S3 renfermant le MFT et le TCC.

De la solution S3, 3 seringues de volume différent sont préparés :

- 7,2 ml
- 8,3 ml

- 9,5 ml
- 2,0 ml de traceur sont ajoutés dans le flacon renfermant 18 ml de TSB (MFT③) et l'on obtient 20 ml d'une solution dénommée S4 renfermant le MFT et le TCC.

De la solution S4, 3 seringues de volume différent sont préparées :

- 1,5 ml
- 2,2 ml
- 2,9 ml

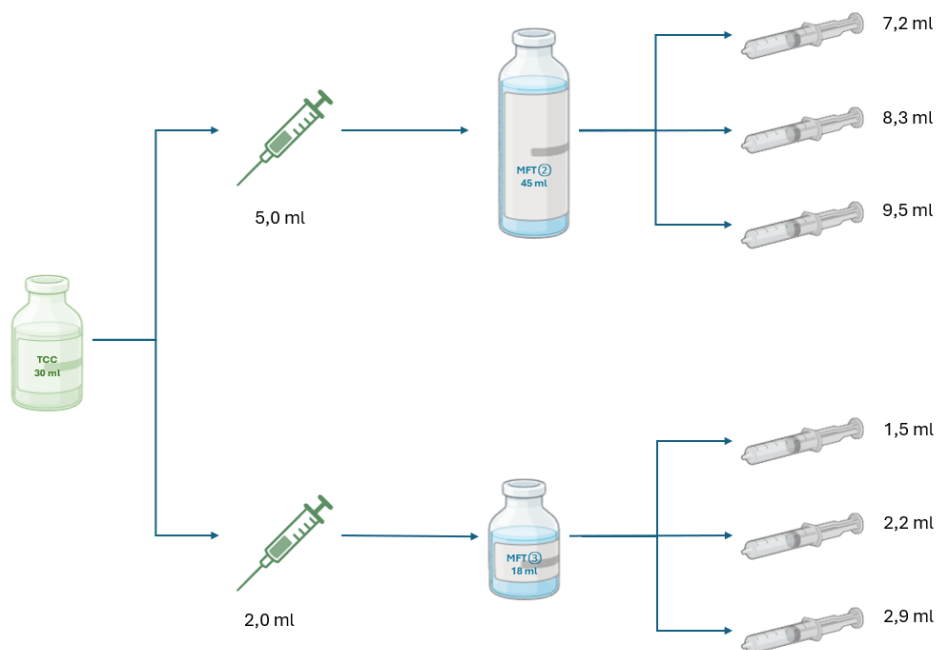


Figure 161 : Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique dans des seringues.

2.3.4 Transfert aseptique d'une solution dans une pompe élastomérique de 10 ml

- 5,0 ml de traceur sont ajoutés dans le flacon de MFT② de façon à obtenir 50 ml de solution dénommée S3'.
- 45,0 ml de la poche S2, 20,0 ml de S3 et 50,0 ml de S3' sont transférés dans la pompe élastomérique.

Préalablement au remplissage l'infuseur est connecté à une poche vide de façon à permettre l'écoulement et l'examen de la turbidité éventuelle par la suite.

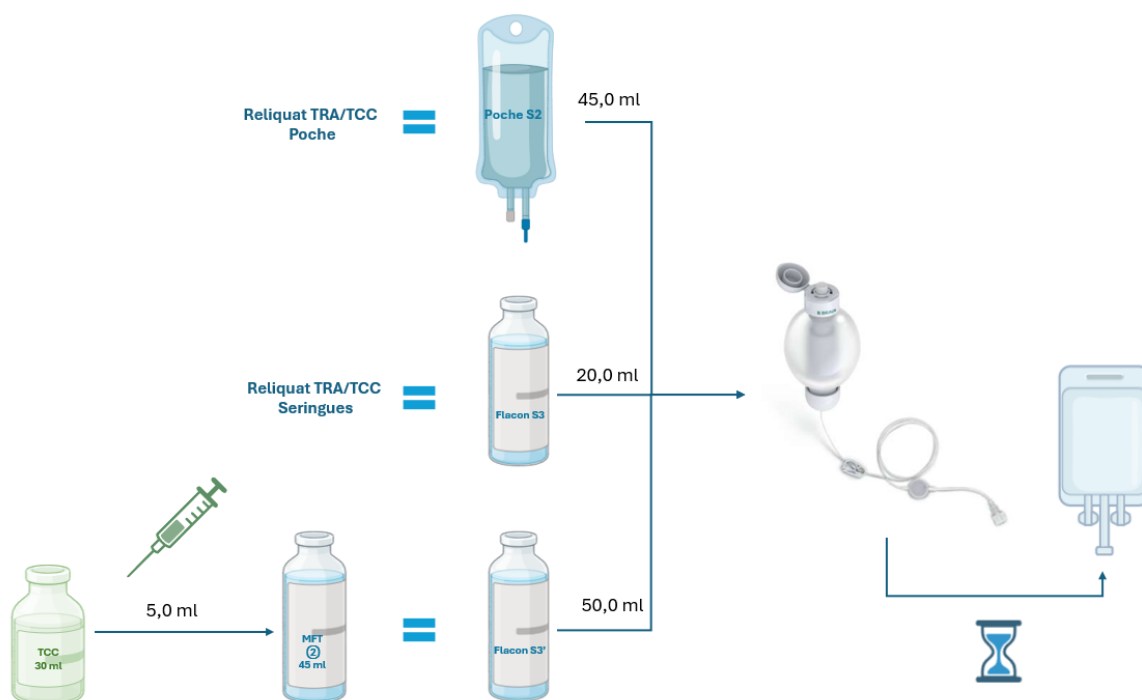


Figure 162 : Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique dans un infuseur portable élastomérique.

La détection des points de fluorescence est réalisée au moyen d'une lampe UV émettant à 366nm. C'est l'opérateur, immédiatement après la production et sous la supervision directe du pharmacien superviseur, qui examine les zones suivantes : champ de travail, gants, couvre-aiguille, flacons, compresses et poches (Figure 163).



Figure 163 : Examen de la zone de travail d'un opérateur après complétion du test combiné TRA/TCC[207].

Les préparations sont ensuite identifiées pour chaque opérateur et placées en incubation pour 14 jours selon notre pratique courante (7 jours à 20°C – 25°C suivis de 7 jours à 30°C – 35°C) avec un examen visuel régulier à la recherche de toute présence de turbidité.

Le test combiné TRA/TCC est considéré comme conforme s'il y a au maximum 2 marques de fluorescence et que tous les milieux de culture restent limpides.

3 Résultats

La fluorescence est vérifiée visuellement dans les différents milieux traceurs : solution de quinine, solution de fluorescéine, solution de quinine dans le milieu de culture et solution de fluorescéine dans le milieu de culture. Aucune modification de la fluorescence n'est constatée à l'œil nu ; les solutions de quinine émettent une lumière légèrement bleutée tandis que les solutions de fluorescéine émettent une lumière jaune verte intense.

Les tests de fertilité des milieux, menés selon les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, chapitre 2.6.1., montrent que la quinine inhibe la croissance bactérienne et n'est donc pas adaptée à l'expérience à mener. Le protocole n'a donc pas pu être mené avec la quinine et n'a été poursuivi qu'avec la fluorescéine. En effet, les tests de fertilité avec la fluorescéine se sont avérés, eux, conformes. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 38.

Tableau 38 : Résultats du test de fertilité des milieux.

Germe	Milieu de croissance	Croissance bactérienne visible à l'œil nu après inoculation de 10 CFU
Staphylococcus aureus (ATCC 29213)	TSB	Positive (24 h)
	TSB + Fluorescéine	Positive (24 h)
	TSB + Quinine	Négative (72 h)
Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27853)	TSB	Positive (24 h)
	TSB + Fluorescéine	Positive (24 h)
	TSB + Quinine	Négative (72 h)
Bacillus subtilis (ATCC 6633)	TSB	Positive (24 h)
	TSB + Fluorescéine	Positive (24 h)
	TSB + Quinine	Négative (72 h)
Candida albicans (ATCC 10231)	TSB	Positive (24 h)
	TSB + Fluorescéine	Positive (24 h)
	TSB + Quinine	Positive (24 h)
Aspergillus niger (QCE NEQAS 1517)	TSB	Positive (24 h)
	TSB + Fluorescéine	Positive (24 h)
	TSB + Quinine	Positive (24 h)

Quarante kits ont été préparés au sein de la pharmacie hospitalière du CHU de Liège. Après une quarantaine de 14 jours en incubation, tous les kits sont déclarés conformes et libérés pour les tests chez les opérateurs.

Le protocole TRA/TCC développé a été soumis à 20 assistants pharmaceutico-techniques du service de production (80% de femmes, âge moyen de 33,2 ans [23 – 55 ans] présentant une expérience moyenne de 6.1 ans [0,3 – 20,1 an(s)]).

Aucune turbidité post-incubation n'a été observée.

La révélation UV post-manipulation a révélé une moyenne de 2.2 points de contamination par technicien [1.0 – 4.0], ce qui exclut 30% des opérateurs de l'obtention de la qualification. Ces préparateurs ont du repasser le test. Le nombre moyen de taches de contamination chez les agents qui ont repassé le test est de 1.6. La distribution des zones contaminées par les préparateurs est détaillée dans la Figure 164.

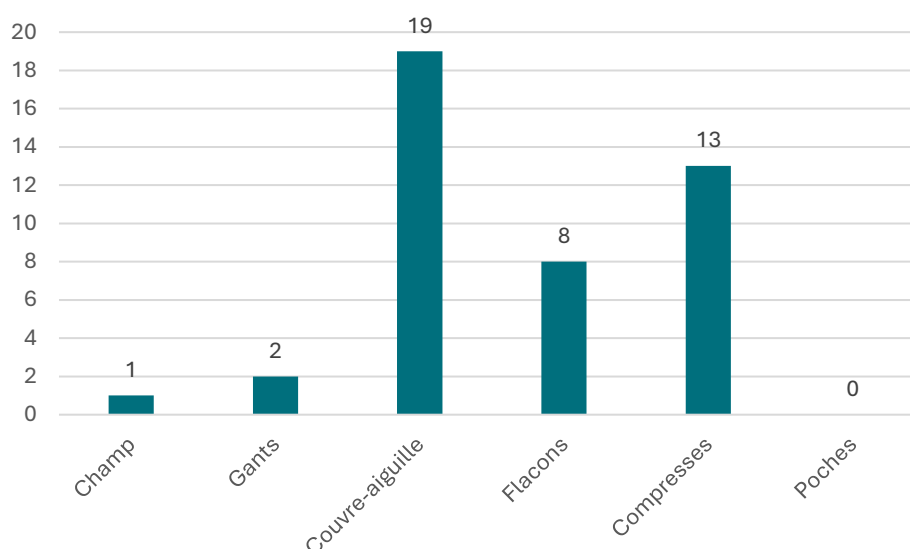


Figure 164 : Localisation des contaminations observées durant le test combiné TRA/TCC (n = 20 préparateurs).

4 Discussion

Le développement de ce protocole de test combiné TRA/TCC est prometteur et laisse entrevoir de belles perspectives pour la formation et la (re)qualification des opérateurs réalisant des préparations aseptiques.

Cette étude révèle l'inhibition de la fertilité du milieu TSB par la solution acidifiée de quinine, raison pour laquelle le traceur fluorescéine doit être privilégié. Comme attendu, la contamination chimique est plus présente sur les septums des flacons, les couvre-aiguilles et les compressees utilisées pour la décontamination lors de la préparation. Lors d'épreuves précédentes de tests de

contamination chimique au sein de nos équipes, mais également dans la littérature, ce sont des résultats fréquemment rencontrés[204], [208].

Il est important de souligner le manque de sensibilité de l'approche TRA bien que ce soit celle privilégiée dans les référentiels[209]. Certains auteurs tels que Sigward et al. ont d'ailleurs implémenté le test en contaminant délibérément les bouchons des flacons de milieu de culture par *Enterococcus faecalis* et ont observé une non-conformité chez 40% des opérateurs, avec 2,3% de préparations contaminées[210].

5 Conclusions et perspectives

Les projets de développement de cette approche méthodologique concernent notamment le choix du traceur ; il serait utile de choisir un fluorophore invisible à l'œil nu. Dans cette perspective, les blanchissants optiques utilisés dans l'industrie des lessives est une option intéressante. En 2009, Mosset et al. a d'ailleurs travaillé sur le Tinopal® pour simuler la propagation de la contamination chimique dont l'origine est un flacon contaminé en surface[211]. L'intérêt de ces produits et qu'ils sont non toxiques, peu coûteux et qu'ils présentent une fluorescence intense tout en étant incolores. Pour autant qu'ils n'inhibent pas la fertilité des milieux de culture, cette perspective est à envisager.

Un autre axe de développement est de considérer les résultats du TCC avec une approche semi-quantitative et une analyse de risque des zones critiques telle que l'a publiée Sadeghipour et al[200].

Pour chaque opérateur il est nécessaire de consigner toutes les résultats et il serait utile de suivre leur tendance de façon à pouvoir identifier une éventuelle déviation dans les comportements adoptés. Il doit en être de même lorsqu'un nouveau dispositif médical d'aide à la reconstitution ou un nouveau procédé de fabrication est mis en place. Une grille de pondération des points de contamination devrait être également construite sur base d'une analyse de risque. Actuellement, quel que soit le point de contamination, il est valorisé de la même façon. Bien que l'onirisme soit d'atteindre des niveaux nuls de dispersion des toxiques, la présence de fluorescence dans le capuchon d'une aiguille n'a pas, à priori, les mêmes conséquences qu'une contamination sur le gant du manipulateur voire sur la vitre de protection de l'équipement de production.

Le coût de production des flacons et poches TRA par nos soins est nettement inférieur à celui pratiqué dans le commerce et facilite les perspectives d'un usage régulier des TRA/TCC au sein des équipes de production. Une étude de stabilité des kits préparés devrait être menée afin de

pouvoir les produire à plus large échelle et proposer cette méthodologie aux pharmaciens hospitaliers concernés par la production aseptique.

Notre approche combinée TRA/TCC permet de qualifier les processus de préparation et les opérateurs sur les plans microbiologique et chimique en une seule étape, rendant ainsi les exigences des textes réglementaires accessibles à tous les pharmaciens hospitaliers impliqués dans la production de préparations aseptiques.

Se préparer au futur

Assurance Qualité dans la gestion pharmaceutique des Essais cliniques



XIII. ASSURANCE-QUALITÉ AUX ESSAIS CLINIQUES

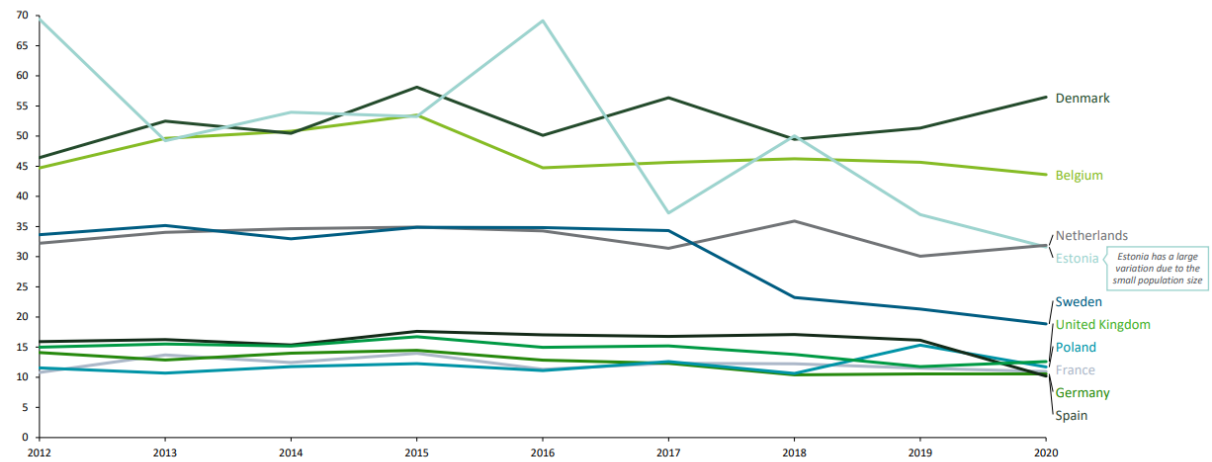
1 Les essais cliniques au CHU de Liège

1.1 Quelques chiffres

La mise à disposition des patients d'un médicament est le résultat d'un processus long et complexe, que ce soit dans des centres de recherche académiques ou dans l'industrie pharmaceutique. Il est essentiel de réaliser des essais cliniques chez l'être humain afin de caractériser la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le profil de tolérance d'un candidat médicament, ainsi que d'évaluer son efficacité thérapeutique dans des conditions cliniques contrôlées. Jusqu'à présent, notre pays dispose de 7 hôpitaux universitaires, 12 universités dotées de départements de sciences de la Vie et d'équipes de recherche de renommée internationale, 14 bio-incubateurs et plus de 50 entreprises sont engagées dans la recherche et développement clinique[212]. Seuls des centres cliniques agréés par les autorités peuvent effectuer des études, en respectant un protocole clairement défini et validé et approuvé par les autorités compétentes.

La Belgique est l'endroit où il y a le plus d'études cliniques pour tester des médicaments innovants en Europe. Avec 503 nouvelles études cliniques validées en 2020, la Belgique se positionne en tant que leader européen, se classant troisième au classement européen lorsque l'on calcule le nombre d'essais cliniques autorisés par habitant (Figure 165)[213]. La proportion belge d'essais de phase 1 reste supérieure à la cohorte européenne au fil des ans, signe d'une forte expertise dans ce domaine (Figure 166)[213]. De nombreux médicaments et thérapies de pointe utilisés dans la lutte contre le cancer sont créés ou testés en Belgique avec une proportion de l'ordre de 30% (Figure 167)[212]. En 2021, la Belgique a accueilli près de 20 % des essais cliniques européens portant sur de nouveaux traitements contre le cancer, bien que sa population ne constitue qu'environ 2,6 % de la population totale européenne, soulignant ainsi la position centrale du pays dans la recherche clinique en oncologie[212].

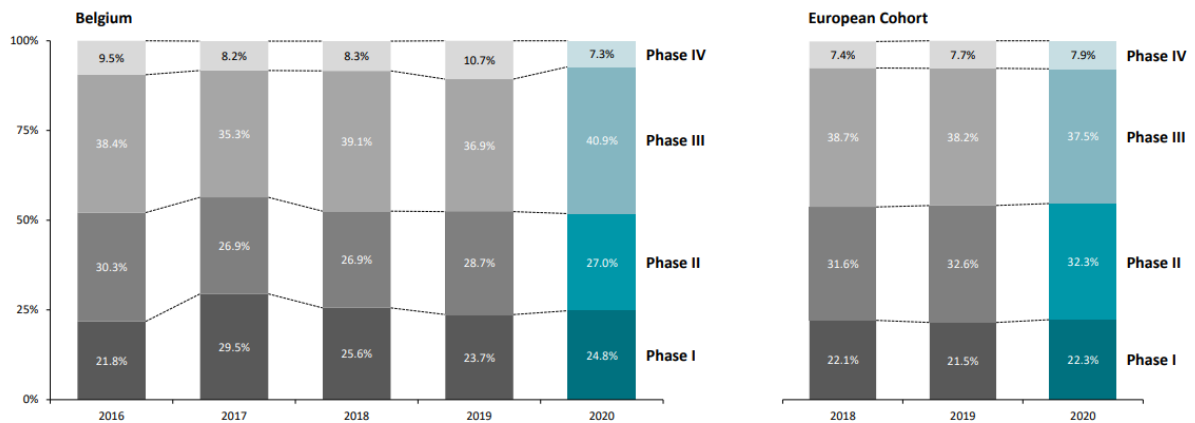
Evolution of CTAs per 1 million capita in cohort countries, 2012-2020



Source: Monitor Deloitte analyses based on National Medicines Agency's reports, FAMHP data, and Eurostat

Figure 165 : Évolution du nombre d'essais cliniques autorisés par habitant des pays européens[213].

Percentage of CTAs per phase in Belgium (2016-2020) compared to European cohort (2018-2020)



Source: Monitor Deloitte analyses based on FAMHP data

Figure 166 : Répartition par phase d'essais cliniques autorisés en Belgique, en comparaison avec la cohorte européenne.[213]

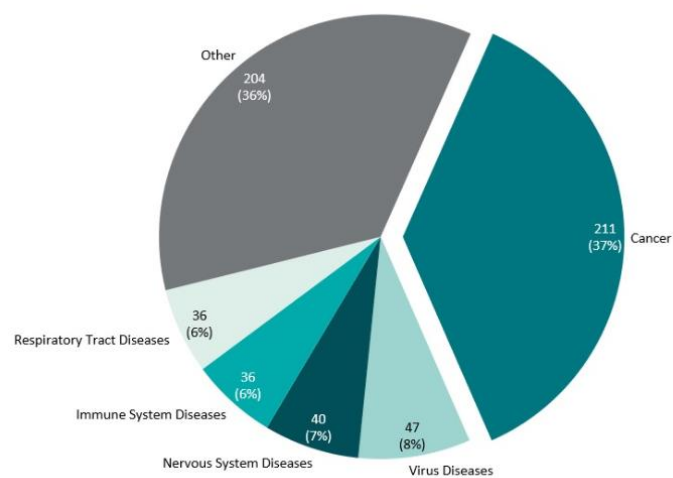


Figure 167 : Répartition des essais cliniques par classe de maladie en Belgique (2021)[212].

Les contrats engageant le **CHU de Liège** dans des essais cliniques entre 2016 et 2024 ont fait l'objet d'une analyse de contenu. Le nombre d'études est relativement constant ces dernières années avec plus d'une centaine de dossiers annuels ; 2024 est marquée par une augmentation du nombre d'études autres qu'interventionnelles médicamenteuses (Figure 168). À noter qu'au CHU de Liège, en 2020, ce pôle d'activités a été maintenu à un niveau notoire. En effet, durant la crise sanitaire, l'AFMPS a, dès fin mars, encouragé le raccourcissement du délai pour traiter les dossiers relatifs à la prise en charge (tant thérapeutique que prophylactique) des infections au COVID-19[214]. Cette disposition a été retranscrite dans une Circulaire en juillet 2020 ; les dossiers sont alors traités dans les 4 jours ouvrables (10 jours ouvrables pour les médicaments de thérapie innovante et les OGM)[215].

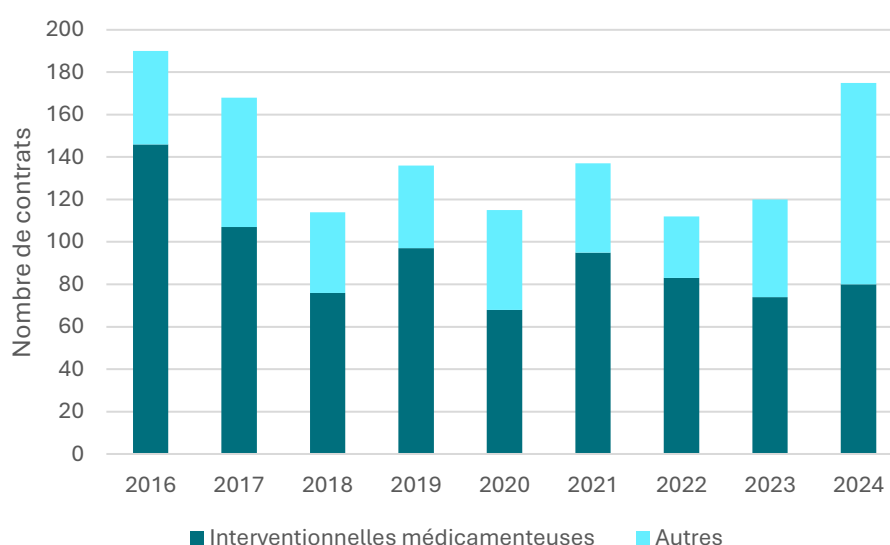


Figure 168 : Évolution du nombre de dossiers d'études cliniques au CHU de Liège.

Lors de l'analyse les dossiers concernant les études rétrospectives, la création de registres, les études observationnelles, la collecte de MCH,... sont identifiés et les dossiers d'études interventionnelles médicamenteuses sont eux classés selon la phase de recherche à laquelle ils appartiennent (Figure 169). Lorsque 2 phases sont réunies au sein d'un seul dossier (phases 1 – 2a), l'appartenance à la phase la plus précoce a été accordée.

Conformément à la répartition observée au niveau national, les essais cliniques réalisés au CHU de Liège sont majoritairement des études de phase III, axées sur l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des traitements à large échelle. (Figure 169).

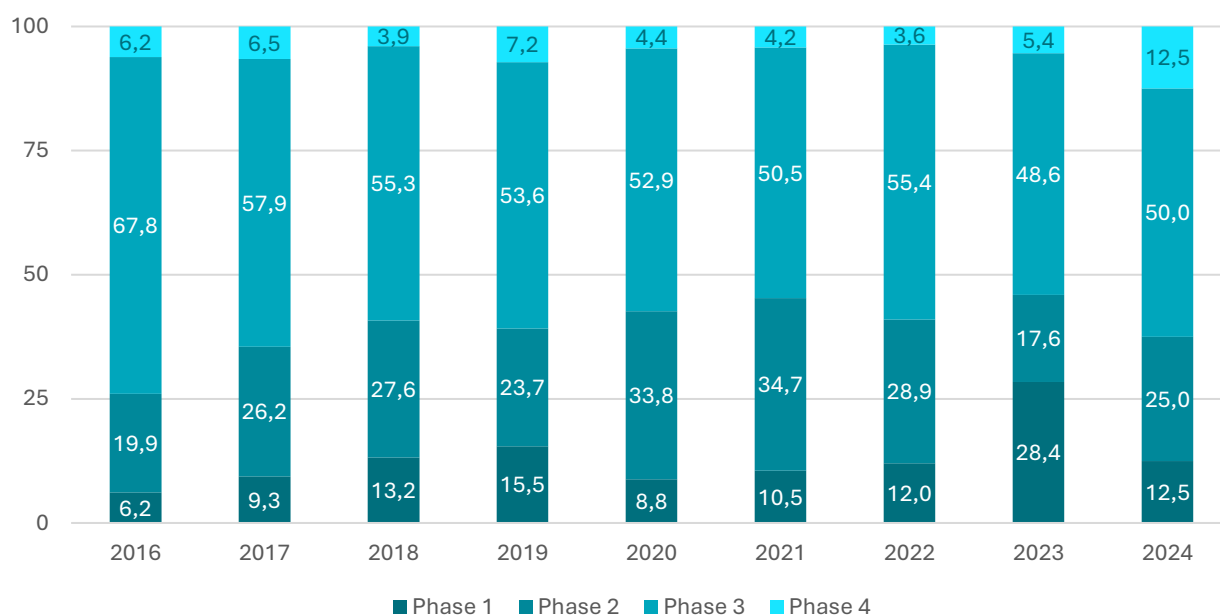


Figure 169 : Répartition (en%) par phase des essais cliniques interventionnels médicamenteux.

La répartition des essais cliniques selon le type de pathologie reflète étroitement les domaines d'expertise et l'activité médicale de l'établissement. Au CHU de Liège, la recherche clinique dans le domaine de l'oncologie est fort importante (Figure 170). En effet l'Institut de Cancérologie Arsène Burny est un des leaders en Belgique francophone pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer. En mettant à disposition des patients la possibilité de recevoir de nouvelles molécules et des protocoles innovants, le CHU de Liège propose aux patients malades une offre de soins de pointe. Citons par ailleurs d'autres pôles d'activité remarquable en gastro-entérologie, en rhumatologie, en pneumologie et en néphrologie où les essais cliniques disponibles pour les patients sont également nombreux.

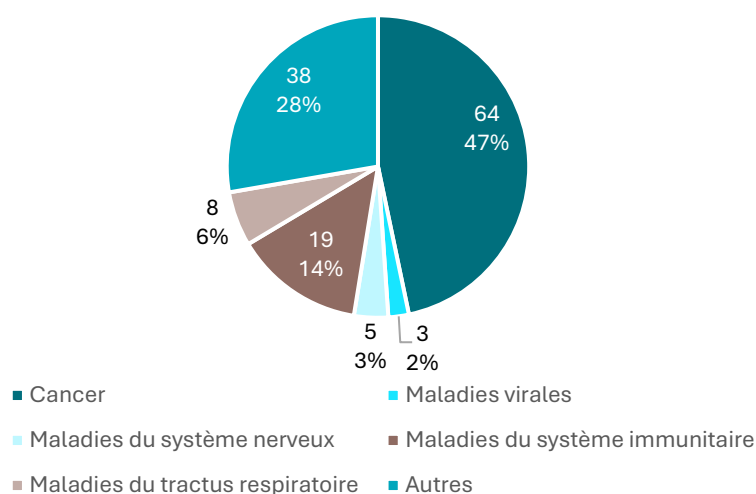


Figure 170 : Répartition des essais cliniques par classe de maladie au CHU de Liège en 2021.

Au début des années 2000, la recherche clinique était encore peu développée au sein de la pharmacie du CHU de Liège. Environ une vingtaine d'études étaient alors en cours, leur stockage étant assuré dans des espaces spécifiques de la pharmacie, mais avec une ségrégation sommaire, généralement limitée à de simples délimitations sur les étagères. La gestion des dossiers d'études était assurée à tour de rôle par l'ensemble des pharmaciens. À cette période, les exigences des firmes investigatrices demeuraient modestes et les protocoles expérimentaux présentaient une complexité relativement faible. En 2009 la création d'une équipe constituée d'un pharmacien et d'assistants pharmaceutico-techniques (0.8 + 1.5 ETP) s'accompagne de l'attribution d'un local dédié au stockage des médicaments expérimentaux et des dossiers d'études. Il s'agit d'un local séparé des autres lieux de stockage de la pharmacie pour les médicaments non cytotoxiques. Il est constitué d'une chambre froide, d'étagères de stockage à température ambiante et de 3 bureaux. Les dossiers d'études deviennent plus complexes et les exigences plus nombreuses. Le secteur « Essais cliniques » est né. En raison des espaces disponibles et de leur nature, les médicaments cytotoxiques sont gérés sur le lieu de leur préparation.

En 2015 lors d'un audit mené à la demande de la direction générale par la société Möbius, la nécessité d'un réaménagement en profondeur du secteur « Essais cliniques » est mise en avant. De nouvelles surfaces s'avèrent nécessaires et un aménagement conséquent est programmé.

C'est depuis juin 2018 que de nouveaux locaux abritent le secteur « Essais cliniques » constitué d'une zone de stockage pour tous les médicaments avec 10 enceintes climatisées (4° et 17°C), 2 congélateurs (-20° et -80°C), d'une zone de stockage des dossiers propres aux études, d'une zone administrative de 4 bureaux et d'une zone d'accueil pour 3 visiteurs simultanés. À ce jour 220 études sont gérées à la pharmacie par un pharmacien, deux assistants pharmaceutico-techniques et une data manager dédiés.

1.2 Les activités pharmaceutiques

Le secteur « Essais cliniques » assure la gestion des produits de recherche au sein de l'hôpital. La gestion consiste en 4 processus (Figure 171).

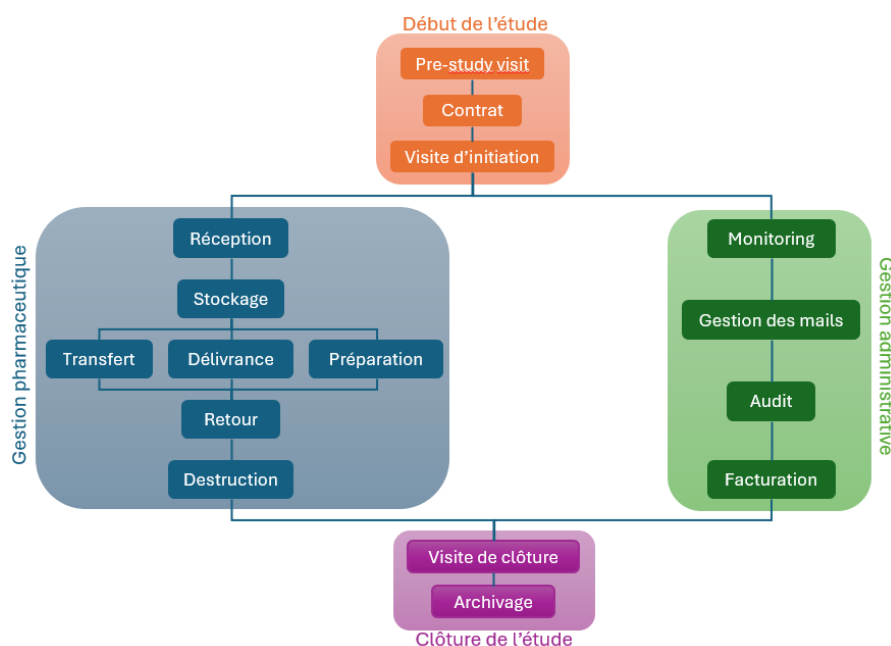


Figure 171 : Processus de gestion d'un médicament expérimental.

1.2.1 Début de l'étude

La **pre-study visit**, abrégée PSV, est une étape facultative bien que très utile. Lorsque le sponsor démarque le site investigateur, il examine les facultés du site à mener l'étude à bien. Pour la pharmacie, cela signifie que le sponsor s'enquiert de sa capacité à gérer le protocole tant sur les aspects techniques qu'organisationnels. Cette étape est rarement rédhibitoire, elle permet plutôt d'anticiper les aménagements à prévoir et fait évoluer le service au fil des innovations.

L'existence d'un **contrat** engageant la pharmacie dans l'étude et la négociation des honoraires sont des étapes obligatoires, préalables à toute prestation. Les contrats sont obligatoirement signés par l'Administrateur délégué de l'hôpital et la direction de la pharmacie.

Une fois le contrat signé une **visite d'initiation** est programmée par le sponsor. Lors de la visite d'initiation le sponsor parcourt avec le pharmacien le protocole de l'étude et les documents spécifiques au médicament expérimental. Tous les aspects de la gestion quotidienne, mais aussi les cas exceptionnels (excursion de température, levée de l'aveugle,...) sont abordés. À l'issue de cette rencontre le pharmacien rédige une procédure générale interne pour cette étude et une fiche informative par produit. Lorsque le médicament est préparé à la pharmacie, le pharmacien rédige également une fiche de préparation.

1.2.2 Gestion pharmaceutique de l'étude

Le circuit pharmaceutique du médicament expérimental est assuré principalement par les assistants pharmaceutico-techniques.

La **réception** des médicaments expérimentaux fait l'objet de nombreuses attentions. Il s'agit de vérifier l'intégrité de la livraison et d'assurer la mise en stock, conditionnement par conditionnement (ils sont la plupart du temps uniques, identifiés par « un n° de kit »), au sein de la pharmacie.

Le **stockage** des médicaments expérimentaux se fait dans des zones dédiées, à accès restreint, sous contrôle continu strict des températures définies par le sponsor.

La sortie du stock est documentée. Les sorties de stock sont de 3 natures.

Le stock des médicaments expérimentaux peut faire l'objet d'un **transfert** vers le service investigateur. Dans ces cas, le stock reçu, dans son intégralité, est récupéré par un représentant de l'investigateur qui assure, aux conditions fixées par le sponsor, le stockage avant la dispensation aux sujets.

La **délivrance nominative** consiste en la délivrance d'un ou plusieurs conditionnement(s) du médicament expérimental à un représentant de l'investigateur en vue de la dispensation à un sujet par une « *study nurse* ». Au CHU de Liège les patients ne viennent pas retirer les médicaments expérimentaux à la pharmacie.

Lorsqu'une **préparation** au sein de la pharmacie est requise avant l'administration au patient, le médicament expérimental entre, au moment de la réalisation de la préparation, dans le stock de l'unité de préparation (toxique ou non toxique, stérile ou non stérile) pour y suivre le circuit des autres préparations. Tout produit expérimental est accompagné d'une fiche de préparation qui est intégrée dans le dossier de l'étude.

En fonction des prescriptions définies par le sponsor, le **retour** des médicaments usagés, partiellement ou totalement, est organisé par le service investigateur vers la pharmacie. Pour des raisons de sécurité les présentations ayant été au contact des fluides du patient (seringue, aérosol-doseur), de même que les reliquats de médicaments cytotoxiques, sont exclus *de facto*. Les médicaments retournés sont comptabilisés et les quantités sont documentées dans le dossier de chaque étude. Certains médicaments sont retournés chez le sponsor, d'autres sont détruits sur site.

La **destruction** des médicaments expérimentaux, usagés, périmés ou obsolètes, est une activité menée à la pharmacie et documentée. Certains sponsors assistent à la destruction.

1.2.3 **Gestion administrative de l'étude**

Les visites de **monitoring** sont des visites organisées par le sponsor sur le site investigateur afin de s'assurer que l'étude est menée conformément aux prescriptions du protocole et dans le

respect des GCP. Au sein de la pharmacie, le moniteur, en général le CRA (*contract research associate*), vérifie la comptabilisation des stocks (entrants, présents, sortants), les prescriptions et les fiches de préparation, le cas échéant.

À notre époque la majorité des échanges se fait par mail. La [gestion des mails](#) est cruciale : il faut gérer le très abondant flux d'informations mais surtout gérer les priorités. En effet, arrivent chez les destinataires tant des informations promotionnelles¹²² que des informations cruciales de sécurité.

Que ce soit de la part des Autorités, nationales ou internationales, ou de l'initiative du sponsor, le site investigateur fait parfois l'objet d'un [audit](#). Cette inspection peut porter sur toutes les parties participant à l'étude sur un site investigateur ou sur certains points précis. Les audits ne sont pas fréquents (2 – 3x/an).

Les services prestés par la Pharmacie dans le cadre des essais cliniques sont des activités rémunérées. La [facturation](#), basée sur une grille d'honoraires conçue par l'AFPHB, est un relevé exhaustif des actes prestés, à l'unité, au taux horaire ou sur base forfaitaire. Une facture *pro forma* est envoyée pour accord au CRA avant l'émission de la facture par le service « comptabilité » de l'hôpital. C'est le service financier qui gère les créances et impute les recettes au bon domaine financier du budget global de la Pharmacie.

1.2.4 [Clôture de l'étude](#)

À la fin de l'étude le dossier complet de l'étude, avec ses pièces justificatives, fait l'objet d'une révision par le sponsor et la pharmacie avant l'archivage des documents. Cette démarche fait l'objet d'une [visite de clôture](#).

L'[archivage](#) des dossiers d'études cliniques est une opération minutieuse qui se déroule en 2 temps. Pendant les 2 premières années les dossiers sont conservés à la pharmacie avant d'être acheminés sur un lieu de stockage externe sécurisé pour les 23 années suivantes. Un dossier doit pouvoir être retrouvé en 7 jours ouvrés.

1.2.5 [Suivi de l'activité](#)

Un relevé quotidien des prestations est réalisé depuis début 2013.

Les prestations pharmaceutiques réalisées principalement par les assistants pharmaceutico-techniques représentent une activité quotidienne d'environ 25 actes par jour. Depuis le 4^{ème} trimestre 2022, une augmentation de l'activité semble constante, principalement en raison du nombre de préparations réalisées (Figure 172). En 2020 et 2021, des dispositions ont été prises

¹²² « Félicitations, la Belgique a inclus le 42^{ème} patient de l'étude Magic123 » .

pour, parfois, organiser directement la livraison de certains traitements au domicile des patients[216].

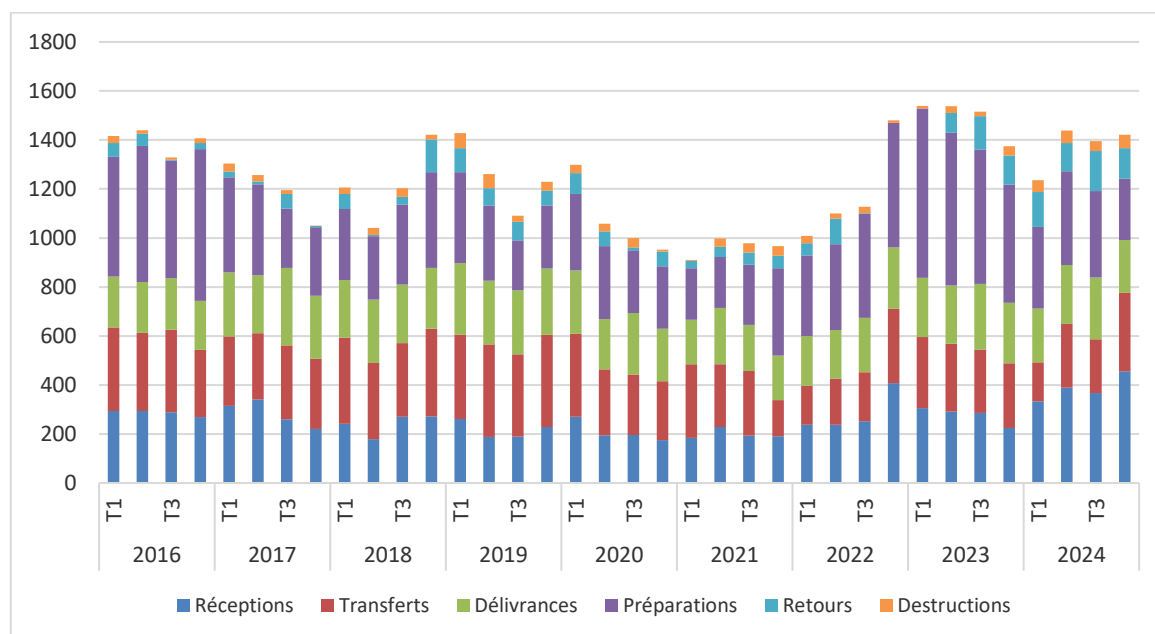


Figure 172 : Évolution des prestations pharmaceutiques réalisées dans le secteur "Essais cliniques".

Ce relevé ne tient pas compte de lourdeur des tâches. Si, il y a quelques années, une réception était un acte simple consistant à consigner le nombre d'unités reçues dans un fichier après vérification de la conformité de l'envoi, aujourd'hui les exigences de documentation se multiplient et allongent considérablement la durée de la tâche. Le groupe de travail « Essais cliniques » de l'AFPHB s'est accordé sur le fait de facturer aux sponsors des honoraires répétés quand ils exigent une prestation redondante (par exemple une réception physique, confirmée par mail et encodée dans un système IXRS). Pour l'heure cela ne dissuade pas les sponsors...

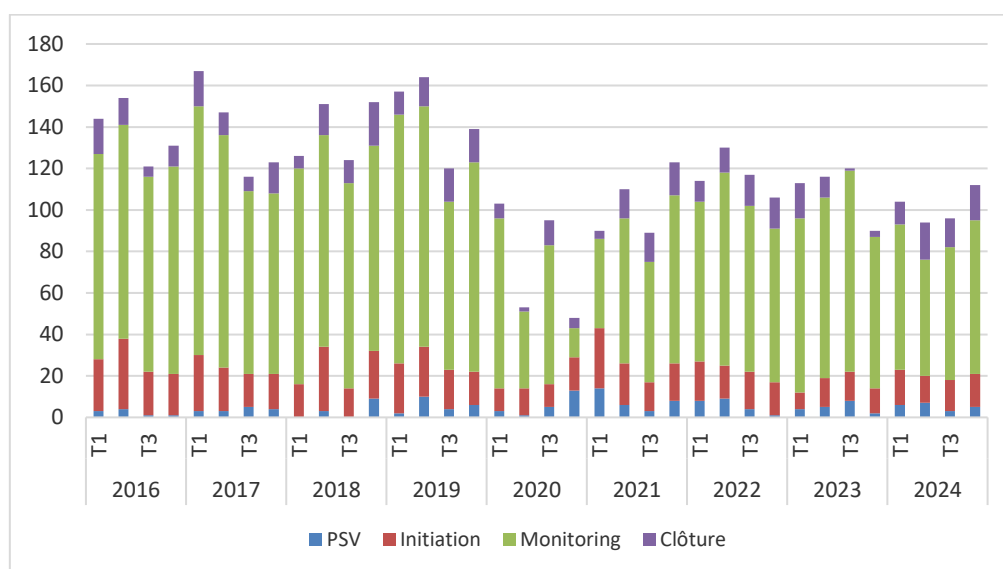


Figure 173 : Évolution du nombre de visites réalisées dans le secteur "Essais cliniques".

Sur le relevé du nombre de visites réalisées dans le secteur « Essais cliniques » de 2016 à 2024, les répercussions des démarches prises lors de la crise sanitaire sont clairement visibles (Figure 173). En effet, en 2020 et 2021, à plusieurs reprises, les visites extérieures dans l'hôpital n'étaient possibles que sur motif impérieux et les mesures de distanciation sociale ont réduit les déplacements à l'hôpital. En lieu et place des entretiens de monitoring à distance ont été mis en place, avec l'envoi de preuves scannées vers les CRA. Ce mode de fonctionnement ne devrait plus être d'actualité mais, pour leur confort, les CRA les sollicitent souvent. Désormais, s'ils doivent avoir lieu, ces monitorages à distance font l'objet d'une facturation.

2 Le système Assurance-Qualité

2.1 Définition

Le système Assurance-Qualité (QA) fait référence aux processus et procédures systématiques adoptés pour s'assurer que les essais cliniques répondent à des normes de qualité élevées. Il s'agit de planifier, de gérer et d'exécuter des procédures de contrôle de la qualité pour vérifier l'intégrité des données, la conformité à la réglementation ainsi que la sécurité et le bien-être des patients. Le système assurance-qualité dans les essais cliniques comprend un large éventail des processus tels que les audits, la formation et l'élaboration de procédures opérationnelles. Sa mise en place est importante pour plusieurs raisons :

- protéger les patients en garantissant leur sécurité ;
- garantir la fiabilité des données générées grâce à l'exactitude et la crédibilité des données ;
- respecter les réglementations.

Pour les essais cliniques, il est important de disposer d'une documentation détaillée et d'un système permettant d'enregistrer correctement les procédures et les résultats des essais, en veillant à ce que toute la documentation nécessaire soit complète, précise et disponible. Les audits, quant à eux, permettent d'identifier et de corriger les problèmes de conformité avant qu'ils ne prennent de l'ampleur, contribuant ainsi au respect des normes réglementaires. Ils préparent également aux inspections externes des organismes de réglementation.

Pour construire un système assurance-qualité robuste, il faut intégrer plusieurs pratiques :

- la rédaction de procédures et modes opératoires pour former un système documentaire ;
- la formation et l'éducation du personnel ;
- la gestion des risques.

2.2 Système documentaire

Le système documentaire permet de guider les essais cliniques et de s'assurer que tous les processus sont exécutés de manière cohérente.

Le système documentaire du secteur Essais cliniques de la Pharmacie du CHU de Liège est construit selon le système de management de la qualité mis en place au niveau de l'Institution[217].

2.2.1 Gestion documentaire du CHU de Liège

La gestion documentaire au CHU de Liège est intégrée dans un logiciel appelé « QualiT® » de la société BlueKanGo. C'est une solution SaaS (*Software as a Service*) qui intègre outils pour la gestion des processus RSE (Responsabilité Sociale des Entreprises), QHSE (Qualité, Hygiène, Sécurité, Environnement) et GED (Gestion documentaire)[218].

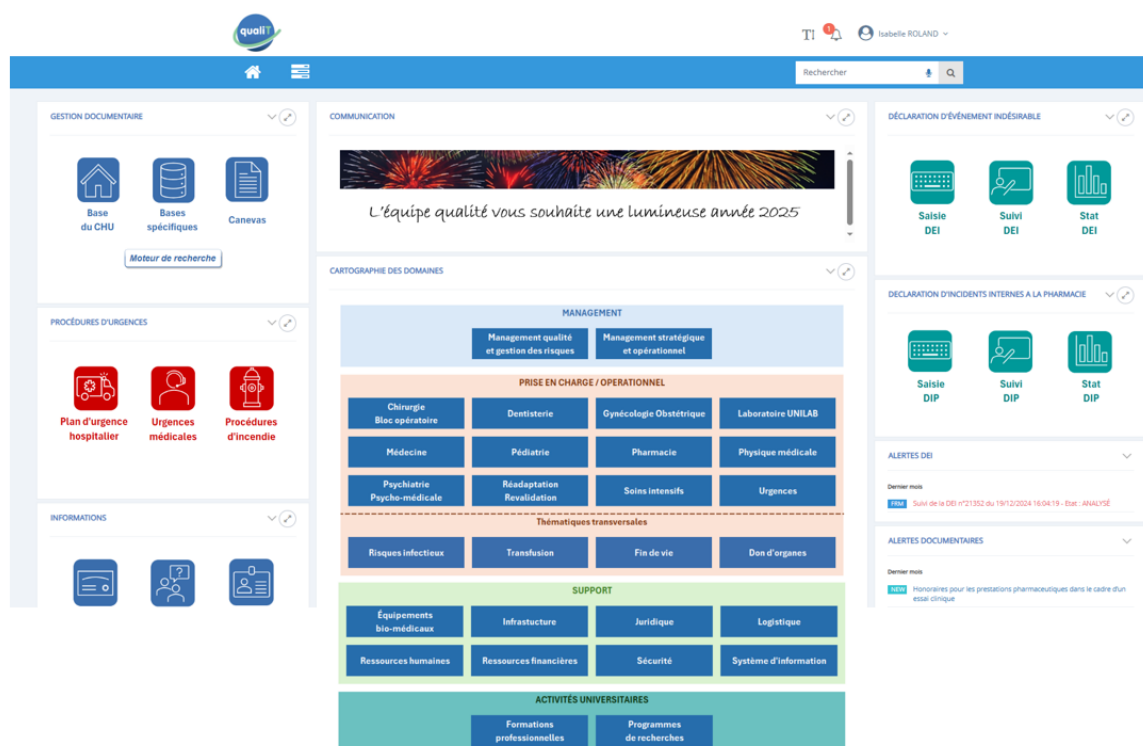


Figure 174 : Capture d'écran de la page d'accueil du logiciel QualiT®.

Plusieurs bases documentaires peuvent être créées dans le même logiciel. Le service « Production et Essais cliniques » dispose d'une base documentaire spécifique, personnalisée, en vue de répondre aux exigences propres au secteur.

La pyramide documentaire est construite sur 4 niveaux (Figure 175).

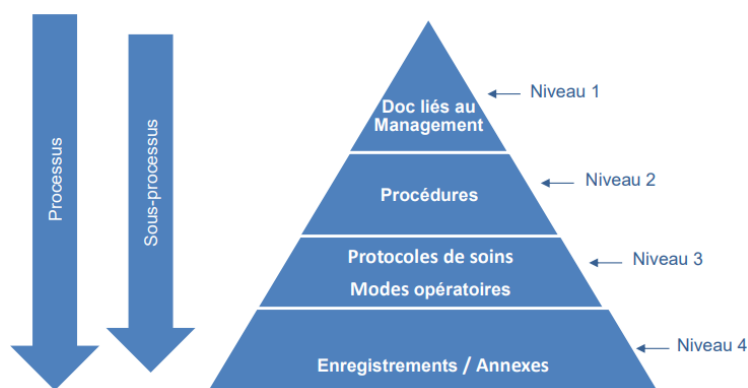


Figure 175 : Les 4 niveaux de la pyramide documentaire du système Qualité du CHU de Liège.

Les **processus** sont « un ensemble d'activités liées entre elles et des moyens qui leurs sont alloués, qui transforme des éléments entrants en éléments sortants, afin de produire un résultat donné ou d'atteindre une certaine finalité de manière plus rationnelle et efficace »[217]. Il existe 4 types de processus majeurs identifiés dans les activités du CHU de Liège :

- processus de management ;
- processus opérationnels ;
- processus de supports transversaux ;
- processus liés à l'activité universitaire.

Un processus peut être divisé en plusieurs sous-processus.

Les **documents liés au management** sont présentés au sommet de la pyramide documentaire car ils décrivent le système de gestion d'une structure, tout en restant généraux. Ces documents sont directement attachés aux différents (sous-) processus.

Les **procédures** sont des documents décrivant de manière spécifiée la façon dont les différentes activités d'un processus sont réalisées étape par étape. Elles décrivent les règles d'organisation formelles dont le respect garantit le fonctionnement normal des activités d'un processus.

Les **modes opératoires** sont des documents opérationnels détaillant précisément la manière de réaliser une des tâches décrites dans la procédure (descriptif technique, consignes, chronologie,...) et spécifiant les moyens nécessaires pour réaliser l'opération (matériel et méthode).

Les **enregistrements** sont des documents faisant état de résultats obtenus ou apportant la preuve tangible de l'exécution d'une tâche, activité, opération. Ils permettent de conserver, de valider et/ou de protéger les données relatives à une action. Les enregistrements assurent la traçabilité de tout le système et ils permettent d'alimenter les indicateurs. Ils ne doivent pas être intégrés dans le système de gestion documentaire qualiT®.

Les **annexes** sont des documents outils dans l'exécution d'une tâche ou documents de référence lié à un document de niveau plus élevé.

Un document QualiT® suit un cycle de vie décrit dans le logigramme en Figure 176.

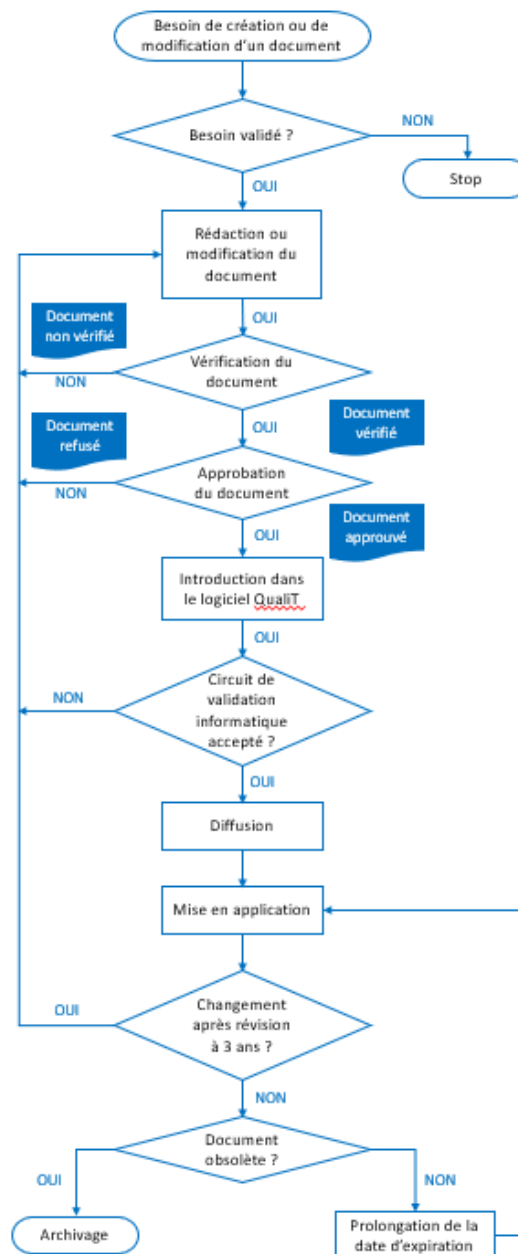


Figure 176 : Cycle de vie des documents Qualité au CHU de Liège.

Le contenu d'un document QualiT® est structuré comme suit :

1. Objet
2. Domaine d'application
3. Définitions et abréviations
4. Références
5. Mots clés

6. Description
7. Système de suivi et d'évaluation
8. Historique
9. Annexes

2.2.2 [Gestion documentaire du secteur Essais cliniques](#)

La base documentaire du secteur Essais cliniques est hébergée sur l'Intranet institutionnel, dans le programme QualiT®.

Afin de rendre possible la consultation des documents depuis l'extérieur sans corrompre la sécurité, une copie des documents en format .pdf est enregistrée dans un Cloud mis à disposition par l'ULiège. Au moyen d'un lien public tout membre extérieur à l'institution peut consulter les documents. C'est également sur ce site, appelé DoX®, que l'ensemble des enregistrements utiles pour les membres extérieurs au CHU (graphes de température, CV,...) sont rendus consultables.

Depuis juillet 2022, tous les documents sont traduits en anglais.

Le Tableau 39 rassemble l'ensemble des documents rédigés et classés selon le processus auquel ils appartiennent. Par souci de concision le texte complet n'est pas repris dans ce travail mais chaque document est consultable au moyen du QR code apposé à côté du résumé du document.

Le résumé de chaque document est détaillé en Annexe 3.

Tableau 39 : Documents "Essais cliniques" du système Qualité du CHU de Liège – Pharmacie (MAN = management, OP = opérationnel, SUP= supervision).

Processus et sous processus		Titre	Document consultable
MAN	-	Politique de prise en charge des médicaments expérimentales par la pharmacie hospitalière <i>Policy for the management of experimental drugs by the hospital pharmacy</i>	
SUP	Qualité	Assurance qualité dans la gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Quality Assurance in Clinical Trial Management in Hospital Pharmacy</i>	
SUP	Qualité	Instructions pour la rédaction d'une « note to file » <i>Instructions for writing a « note to file »</i>	
SUP	Personnel	Personnel impliqué dans la gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Personnel involved in the management of clinical trials within the hospital pharmacy</i>	
SUP	Locaux et équipements	Locaux et équipements utilisés pour gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Premises and equipment used for clinical trial management within the hospital pharmacy</i>	

SUP	Locaux et équipements	Édition des données de surveillance des températures de conservation <i>Issuing of storage temperature monitoring data</i>	
SUP	Locaux et équipements	Gestion des excursions de température dans les enceintes de stockage des médicaments expérimentales <i>Management of temperature excursions in experimental drug storage areas</i>	
SUP	Documentation	Gestion des documents relatifs aux essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Clinical trial document management within the hospital pharmacy</i>	
SUP	Documentation	Directives pour la consignation de l'information dans les documents d'un essai clinique <i>Guidelines for Documenting Clinical Trial Information</i>	
OP	Activités	Activités relatives aux essais cliniques menées au sein de la pharmacie hospitalière <i>Clinical trial activities conducted within the hospital pharmacy</i>	

OP	Activités	Instructions relatives à la confidentialité <i>Confidentiality guidelines</i>	
OP	Activités	Analyse de la faisabilité d'une étude clinique par la pharmacie hospitalière <i>Analysis of the feasibility of a clinical study by the hospital pharmacy</i>	
OP	Visites	Déroulement d'une visite de présélection <i>Conduct of a pre-study visit</i>	
OP	Contrats et honoraires	Instructions pour la rédaction du contrat « Pharmacie » <i>Instructions for drafting the "Pharmacy" contract</i>	
OP	Contrats et honoraires	Instructions pour l'application des honoraires « Pharmacie » <i>Instructions for the application of the "Pharmacy" fee</i>	

OP	Réception et stockage	Réception de produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Receipt of experimental medication</i>	
OP	Réception et stockage	Stockage des produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Storage of experimental drugs</i>	
OP	Réception et stockage	Consignes de rangement pour les produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Storage instructions for experimental medications</i>	
OP	Prescriptions	Prescription de produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Prescription of experimental drugs</i>	
OP	Péréptions et destruction	Gestion des péremptions <i>Shelf life management</i>	

OP	Péréptions et destruction	Destruction des produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Destruction of experimental drugs</i>	
OP	Archivage	Archivage des dossiers pharmaceutiques d'études cliniques <i>Archiving of clinical trial pharmaceutical records</i>	

2.3 Formation et éducation du personnel

La formation continue du personnel impliqué dans les essais cliniques est essentielle au maintien de normes de qualité élevées et à la promotion de la sécurité et de l'efficacité des essais. Le développement professionnel continu aide le personnel à se tenir informé des dernières directives, technologies et meilleures pratiques.

En 2023 un programme de formation continue est développé au sein du service ProdEC pour se mettre en conformité avec les normes PIC/S. Le premier axe conçu et implémenté concerne le personnel affecté aux préparations. Plusieurs modules théoriques sont développés au moyen d'un LMS appelé Moodle® et installé au CHU sous le nom de MAEL. C'est un logiciel qui aide à créer, gérer, organiser et fournir du matériel d'apprentissage en ligne aux apprenants. En hébergeant MAEL dans l'Intranet de l'hôpital, la participation de chaque apprenant est tracée et consignée dans le dossier administratif de chaque agent à des fins documentaires.

Pour le personnel des essais cliniques, un module d'apprentissage spécifique est construit. Le contenu se veut formatif mais aussi ludique. Ses finalités sont de former le personnel, de qualifier périodiquement ses aptitudes à maîtriser le système documentaire mais aussi d'éduquer les apprenants sur le domaine si spécifique des essais cliniques médicamenteux.

Pour accéder au module de formation¹²³ :



2.3.1 Cours GCP

Le module GCP renferme :

- le document original des GCP de l'ICH ;
- une version traduite en français par nos soins ;
- un lien vers un site pour obtenir un certificat GCP en français.

¹²³ Pour les membres extérieurs au CHU de Liège et à l'ULiège, introduisez le matricule f qui vous a été envoyé précédemment et le mot de passe correspondant. Pour les membres de la communauté ULiège, introduisez votre matricule u et le mot de passe correspondant. Pour les membres de la communauté CHU, introduisez votre matricule c et le mot de passe correspondant.

La participation est obligatoire pour les membres du personnel « Essais cliniques », les pharmaciens ProdEC, les stagiaires pharmaciens MSPH. La participation pour les autres membres de la pharmacie est libre.

L'évaluation des connaissances est réalisée au moyen d'un questionnaire de 20 questions et d'une grille de mots croisés (thématique : le vocabulaire des GCP). Le seuil de réussite est fixé à 16/20.

2.3.2 Dispositions légales dans les Essais cliniques

Ce module est exclusivement théorique et informatif.

La cours aborde les sujets suivants :

- Principes généraux
- Le Code de Nuremberg
- La déclaration d'Helsinki
- Loi du 22 août 2002 relative aux droits des patients
- Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine
- Loi du 18 décembre 2008 relative à l'obtention et l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique
- Règlement européen n° 536/2014 du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain
- Règlement européen n°745/2017 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux à usage humain
- Loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain
- Loi du 22 décembre 2020 relative aux dispositifs médicaux

2.3.3 La vie du médicament

Cette section renferme un cours théorique et une évaluation des connaissances.

La participation est obligatoire pour les membres du personnel « Essais cliniques », les pharmaciens ProdEC, les stagiaires pharmaciens MSPH. La participation pour les autres membres est libre.

Le cours théorique renferme les sections suivantes :

- Historique
- De l'éprouvette à la pharmacie
- Les grandes étapes de la vie d'un médicament :
 - La recherche de molécules

- La phase préclinique
- Les phases d'évaluation clinique
- L'autorisation de mise sur le marché
- La phase de suivi, phase 4
- Quand les génériques (et les biosimilaires) prennent le relais
- Actualités
- Bibliographie

L'évaluation des connaissances est réalisée au moyen de 10 questions :

- de type « vrai / faux »
- avec des textes « à trous »
- de type QCM.

Le seuil de réussite est fixé à 16/20.

2.3.4 Conception des études cliniques

Cette section renferme un cours théorique et une évaluation des connaissances.

La participation est libre.

Le cours théorique renferme les sections suivantes :

- Phases des études
 - Études précliniques
 - Études de phase 1
 - Études de phase 2
 - Études de phase 3
 - Études de phase 4
 - Résumé
- Types d'études et niveaux de preuve
- Définition des objectifs d'une étude clinique
- Types d'études
 - Études de faisabilité, pilote ou pivot ?
 - Mono- ou multicentrique ?
 - Schéma expérimental
 - Randomisation
 - Utilisation de contrôles
 - Aveugle

- Sélection des sujets
- Les données d'une étude clinique
 - Biais dans les études cliniques
 - Importance de la rigueur
- Quelques chiffres relatifs à la Recherche et Développement (R&D)
- Actualités
- Bibliographie

L'auto-évaluation des connaissances est réalisée au moyen de 6 questions :

- de type « vrai / faux »
- avec des textes « à trous »
- de type QCM
- avec des étapes à remettre dans l'ordre.

2.3.5 Système qualité

Le module Système Qualité renferme l'ensemble des documents Qualité internes au service, structurés selon les processus et sous-processus mis en place par le CHU de Liège.

La participation est obligatoire pour les membres du personnel « Essais cliniques », les pharmaciens ProDEC, les stagiaires pharmaciens MSPH. La participation pour les autres membres est libre.

L'évaluation des connaissances est réalisée au moyen d'un questionnaire de 30 questions. Le seuil de réussite est fixé à 16/20.

2.4 Auto-évaluation

Des stratégies proactives de gestion des risques permettent de garantir la sécurité des participants et l'intégrité des données de l'essai. La gestion des risques consiste en l'identification des risques et l'élaboration de stratégies de leur atténuation. Une connaissance précise des exigences opposables et la position du service proposé par rapport à chacun des éléments examinés permettent de dresser un inventaire des actions à mener pour répondre aux besoins stricts inhérents à la gestion des médicaments de recherche dans une institution hospitalière.

2.4.1 Définition de l'outil

Outil MAEIA

L'outil MAEIA, acronyme de « Manuel francophone d'auto évaluation et d'audit inter collégial d'une Pharmacie hospitalière », a été développé par deux pharmaciens férus de Qualité, Jacques Douchamps¹²⁴ et Michel Courtois¹²⁵, en juin 2010, sous l'égide de l'AFPHB.

L'audit inter-collégial est une procédure d'évaluation :

- externe à un établissement de santé,
- effectuée par des professionnels,
- indépendante de l'établissement de santé et de ses organes de tutelle,
- qui concerne son fonctionnement et ses pratiques générales ou particulières.

Il vise à s'assurer que la législation pharmaceutique en vigueur, les règles et les recommandations de bonnes pratiques en pharmacie hospitalière sont respectées, notamment au plan de la sécurité et de la qualité de la prise en charge du traitement médicamenteux.

La 1^{ère} version francophone explore, sous forme d'un questionnaire de type « check-list », 25 processus de pharmacie hospitalière (13 processus-clés et 12 processus-supports) avec environ 2700 questions. La 2^{ème} version de mars 2012 est enrichie et renferme 3800 questions portant sur 30 processus. Les réponses possibles aux questions de la check-list sont :

- Oui
- Non
- Sans objet (s'il s'agit d'une sous-question qui n'a pas d'objet compte tenu de la réponse à la question principale)
- Non applicable quand la question ne s'applique pas à la situation et que la réponse non est inappropriée

En 2023 une version 3 est publiée par la VZA ; il s'agit d'une refonte du document, disponible en néerlandais.

Onglet « études cliniques »

La dernière version francophone de 2012 renferme un onglet « b05 – études cliniques ».

La checklist est composée de 56 questions réparties comme suit :

¹²⁴ Pharmacien industriel et hospitalier, radiopharmacien ; PhD, bachelier en psychologie ; ex-chef du service de pharmacie au CHU de Charleroi

¹²⁵ Pharmacien hospitalier au CHU de Charleroi

- Gestion des processus (2)
- Personnel (9)
- Aménagement et appareils (18)
- Accord (9)
- Procédure (18)

Cet outil a le mérite d'exister mais il n'a plus jamais été mis à jour alors que, en un peu plus de 10 ans, le cadre et les exigences relatives à la gestion des médicaments expérimentaux ont nettement évolué.

Un nouvel outil a donc été mis au point au sein du secteur « Essais cliniques », en respectant la trame de MAIEA et en intégrant d'une part les exigences légales mais également les textes de référence en termes de recommandations relatives à la pratique[219].

Outil d'auto-évaluation « essais cliniques »

La nouvelle checklist est composée de 250 questions réparties comme suit :

- Personnel (24)
- Locaux et équipements (31)
- Comité d'éthique (2)
- Mise en place (39)
- Gestion de la médication (92)
- Prescription de la médication (16)
- Gestion des risques (5)
- Documentation et réglementation (24)
- Gestion des processus (7)
- Plaintes, rappels, quarantaine (10)

Les modalités de réponse restent identiques à l'outil original.

Avant complétion, l'outil a été testé auprès de l'équipe des essais cliniques pour s'assurer que la formulation des questions est compréhensible.

2.4.2 Résultats

2012 – 2019

L'auto-évaluation du secteur est menée en 2012 lorsque l'outil MAIEA est confié aux pharmaciens. L'étude est menée en interne et en binôme de pharmaciens.

Les premiers résultats ne sont guère bons avec une conformité globale de 56.6% ; la marge de progression est faible en raison de l'organisation (tâches accomplies par une équipe sans véritable référent) et des locaux inadaptés à l'évolution de ce secteur.

C'est après le déménagement dans les nouvelles zones en juin 2018 que l'équipe dédiée peut réellement faire évoluer le secteur vers une conformité globalement bonne de 94.6% lors d'une nouvelle auto-évaluation en 2019 (Figure 177).



Figure 177 : Conformité du secteur Essais cliniques du CHU de Liège au référentiel MAIEA (analyse comparative 2012 - 2019).

L'évolution est spectaculaire sur la majorité des domaines évalués.

- Gestion des processus : la différence notable provient du fait qu'en 2012 aucun audit préalable n'a été mené et qu'il n'y a, *de facto*, pas de suivi des points d'attention.
- Personnel : le suivi de la formation du personnel et la fiche de définition de fonction sont des éléments toujours manquants en 2019.
- Aménagement et appareils : le déménagement dans des zones dédiées est l'avancée la plus remarquable.
- Accord : ce point souffrait de peu de manquements dès le début du suivi.
- Procédure : l'équipe dédiée à la gestion des essais cliniques s'est pleinement investie dans la rédaction de documents *ad hoc*.

Il faut cependant rester attentif au fait qu'en 2019 le questionnaire a déjà 7 ans et que bien des évolutions ont été implémentées dans le domaine de la gestion pharmaceutique des essais cliniques.

L'amélioration remarquable sur base de cet outil doit donc être nuancée au regard des exigences nouvellement attendues et donne une fausse idée de « perfection ».

2023 – 2024

Le nouvel outil est structuré différemment ; la complétion du questionnaire en 2023 ne permet pas d'apporter une comparaison superposable aux auto-évaluations menées précédemment. Le questionnaire a été rempli à deux reprises.

En 2023 les résultats obtenus sont satisfaisants avec une conformité globale de 67%.

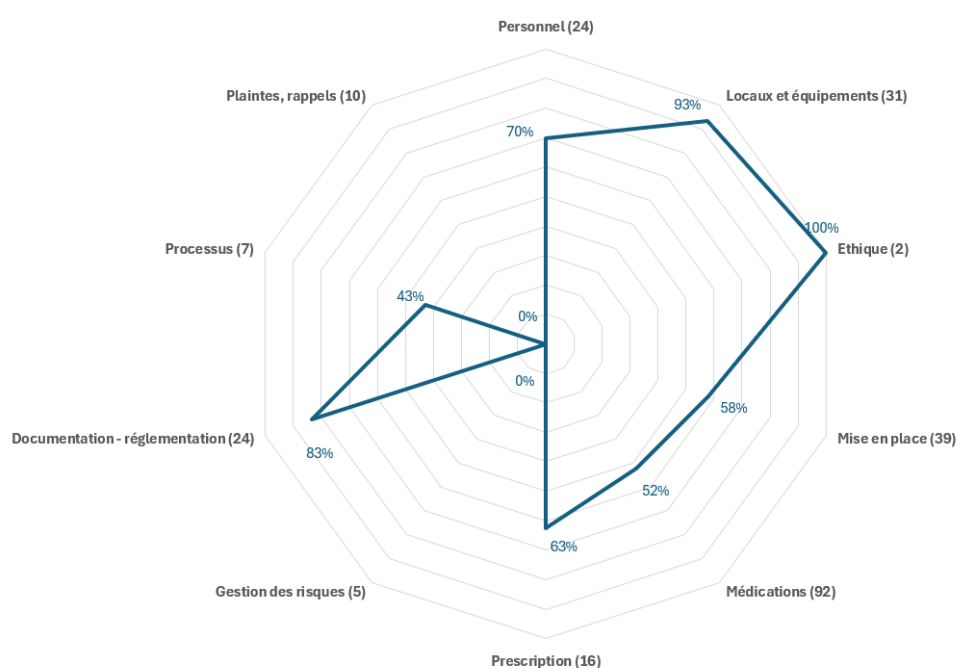


Figure 178 : Conformité du secteur Essais cliniques du CHU de Liège au nouveau référentiel en 2023.

Plusieurs questions ont reçu des réponses négatives car le support documentaire manquait pour prouver que le sujet était traité conformément aux attentes.

Une série de « Quick Win » a donc été mise en place afin d'améliorer la conformité globale du secteur aux prescriptions. Les actions menées portent sur 4 domaines examinés : « Personnel », « Locaux et équipements », « Mise en place », « Médications » (Figure 179). En 2024, le questionnaire a été à nouveau complété et l'amélioration apportée grâce aux points documentés est appréciable, portant la conformité globale à 72%.

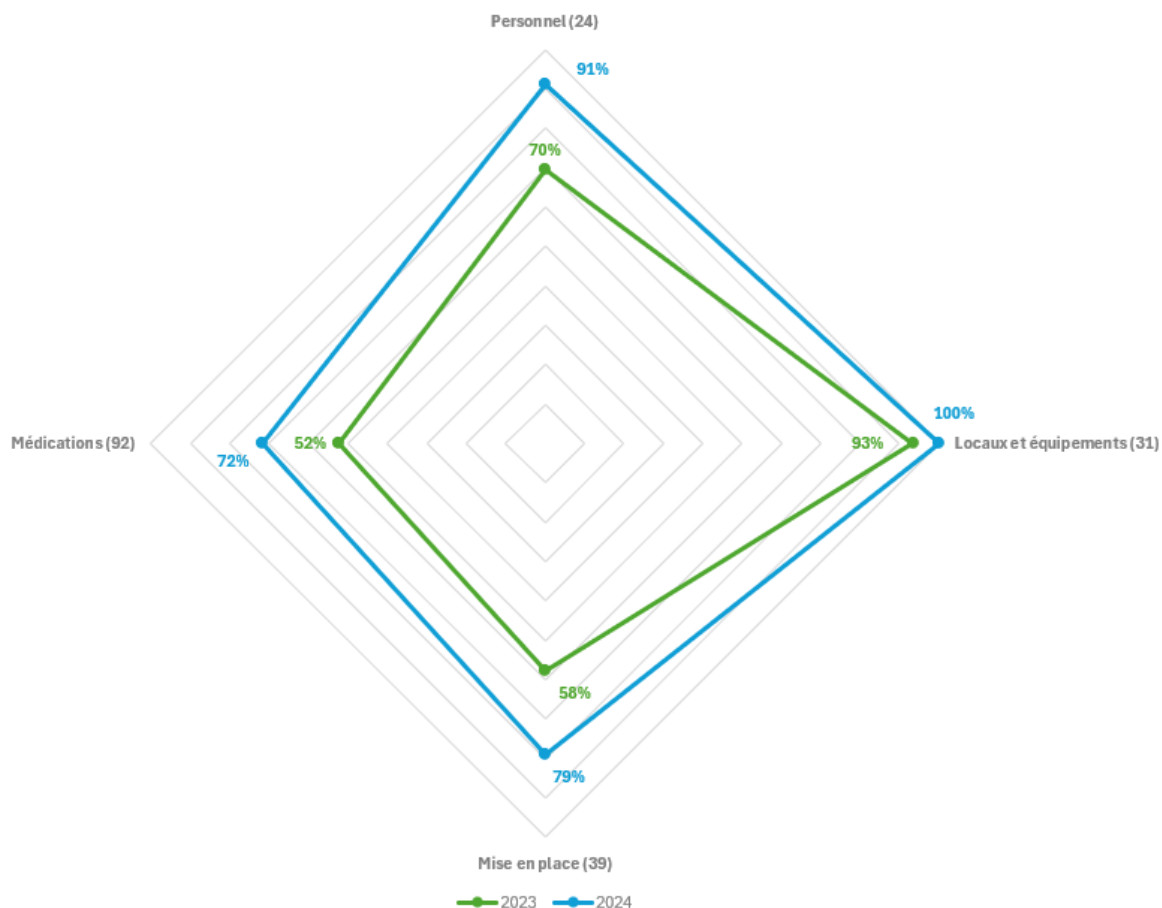


Figure 179 : Conformité du secteur Essais cliniques du CHU de Liège au nouveau référentiel (analyse comparative 2023 - 2024).

Une amélioration doit être menée sur les chapitres « Plaintes et rappels » et « Gestion des risques » pour lesquels la conformité au questionnaire est nulle. Le chapitre « Plaintes et rappels » est en cours de développement. Les considérations relatives à la gestion des risques ne sont pas décrites dans un document mais elles sont abordées dans chaque sujet faisant l'objet d'une procédure normalisée. À l'avenir il faut modifier notre attitude et intégrer l'analyse de risques dans une documentation spécifique.

2.4.3 Évolutions futures de l'outil

Restructuration

La catégorisation des activités telle que prévue dans MAIEA et reproduite partiellement dans la nouvelle version est aisée pour l'auditeur car elle aborde le questionnement par sujets mais cela peut induire d'une part des redondances et d'autre part une perte d'informations lors de la récolte des réponses aux questions.

À l'avenir il faut mener une restructuration du questionnaire basée sur des systèmes déjà éprouvés.

Le système existant dans les PIC/S et les GMP propose une structure sur base de thématiques bien décrites. Un tel référencement pourrait être appliqué de façon à mieux couvrir l'ensemble du système évalué.

De la sorte, la checklist pourrait adopter la matrice suivante :

1. Système Qualité : description de la manière dont il est mis en place, organisé et surveillé.
2. Personnel : sélection, formation, évaluation, adéquation au regard des tâches à accomplir.
3. Locaux et équipements : description, surveillance.
4. Documentation : qualification périodique des équipements, système mis en place.
5. Processus
 - a. Instauration d'une étude
 - b. Réception des médicaments expérimentales
 - c. Stockage
 - d. Prescription
 - e. Préparation
 - f. Délivrance
 - g. Retour des médicaments expérimentales
 - h. Destruction de médicaments expérimentales
 - i. Clôture d'une étude
6. Contrôle de la qualité
7. Activités externalisées
8. Réclamations et rappels
9. Auto-Inspection

Une alternative est d'aborder le processus d'examen de l'activité « Essais cliniques » selon la méthode des 5 (ou 6) M du diagramme d'Ishikawa, principalement utilisé pour identifier et organiser les causes potentielles d'un problème spécifique. Il est aussi utilisé dans les démarches de qualité pour améliorer les processus et prévenir les problèmes futur. Créé en 1962 par un ingénieur chimiste japonais appelé Kaoru Ishikawa, le diagramme qui porte son nom, aussi appelé diagramme en arête de poisson ou diagramme de causes et effets, permet de fournir une analyse exhaustive des causes d'un problème. Il est également utile pour analyser un processus et l'organiser de manière structurée.

Les « 5 – 6 M » sont :

- Matières : le médicament de recherche

- Matériel : les équipements
- Méthodes : les procédures
- Main-d'œuvre : le personnel
- Milieu : les locaux
- [Mesure : les indicateurs]

Référencement et pondération

Parmi les items listés dans le nouveau référentiel certains constituent des obligations légales. Avec la méthode actuelle, une non-conformité légale ou sur un point de détail renvoient le même résultat sur la conformité globale. Même s'il est peu probable qu'un secteur d'activité ne soit pas conforme en tous points à la législation, il serait utile, surtout pour accompagner les nouvelles structures, de distinguer les points réglementaires des recommandations. Parmi les recommandations, une pondération basée sur la robustesse du référentiel devrait permettre de cibler les actions prioritaires.

3 Évolution et perspectives

3.1 PDCA

Le cycle PDCA, également connu sous le nom de cycle de Deming, est un processus itératif en quatre étapes utilisé pour l'amélioration continue.

L'acronyme PDCA signifie :

- Plan (planifier) : identifier une opportunité et planifier le changement
- Do (faire) : mettre en œuvre le changement, à petite échelle
- Check (vérifier) : analyser les résultats du changement et déterminer s'il a amené une différence
- Act (agir) : si le changement a réussi, l'implémenter à plus grande échelle et évaluer continuellement les résultats. Si le changement n'a pas fonctionné, recommencer le cycle.

La démarche d'amélioration continue a débuté en créant l'outil d'auto-évaluation et en le mettant en place. En impliquant davantage l'équipe de terrain dans cette démarche et en mettant en avant les résultats obtenus, le processus d'amélioration continue est en bonne voie.

3.2 Certification ISO

La norme ISO 9001:2015 est une norme internationale qui définit les exigences pour un système de management de la qualité. Elle est conçue pour aider les organisations à s'assurer qu'elles répondent aux besoins de leurs clients et aux autres exigences réglementaires tout en améliorant en continu leurs performances.

Voici ce que signifie la norme ISO 9001:2015 en détail:

- Satisfaction des exigences des clients : la norme aide les organisations à répondre de manière cohérente et fiable aux attentes de leurs clients.
- Conformité réglementaire : elle garantit que les organisations respectent les lois et réglementations applicables à leurs produits ou services.
- Amélioration continue : la norme encourage les organisations à améliorer constamment leurs processus et systèmes pour améliorer la qualité et l'efficacité.
- Approche basée sur les processus : elle promeut l'adoption d'une approche systématique pour gérer les processus organisationnels afin d'atteindre les résultats escomptés de manière plus efficace.
- Engagement de la direction : la norme souligne l'importance de l'engagement et du leadership de la direction pour la mise en œuvre efficace d'un système de management de la qualité.
- Prise de décision basée sur des preuves : elle encourage l'utilisation de données et d'informations pour guider les décisions organisationnelles.
- Gestion des relations avec les partenaires : la norme reconnaît l'importance de gérer les relations avec les parties prenantes pour assurer le succès à long terme de l'organisation.

En résumé, ISO 9001:2015 est une certification qui atteste de la qualité et de la fiabilité des processus internes d'une organisation, renforçant ainsi la confiance des clients et des partenaires commerciaux.

4 Conclusion

La mise en place d'un système « Assurance – Qualité » dans le domaine spécifique de la gestion pharmaceutique des médicaments expérimentaux au sein d'une pharmacie hospitalière permet de démontrer aux sponsors notre capacité à maîtriser les processus et la qualité du service fourni. Bien que non requise à l'heure actuelle par les sociétés investigatrices ou les Autorités, cette démarche semble essentielle pour gérer correctement cette activité particulièrement sensible. La mise en place de ce système Qualité et sa maintenance sont particulièrement

consommateurs de ressources. La version 3 des GCP a été finalisée début janvier 2025 et est entrée en vigueur en Europe le 23 juillet 2025, rendant le module de formation « GCP » de la plateforme MAEL partiellement obsolète. Le travail de traduction et la création d'un nouveau questionnaire sont en cours d'élaboration et le module sera rendu opérationnel d'ici la fin du 1^{er} semestre 2026. Pour les aspects pharmaceutiques, les changements seront peu marqués car la nouvelle version des GCP concerne surtout les modalités de conception de l'essai et la gestion du risque associé ainsi que la mention des nouvelles technologies (supports électroniques, récolte de données issues de capteurs,...). Un accent tout particulier sur la gouvernance des données et la protection des données personnel est également mis dans ce nouveau référentiel.

En maintenant cet outil et en ayant pour ambition d'obtenir une certification ISO9001, la pharmacie du CHU de Liège démontre sa capacité à gérer les activités relatives aux médicaments expérimentaux et sa proactivité face aux sponsors et aux Autorités.

Sous-traitance des préparations de chimiothérapie



XIV. SOUS-TRAITANCE DES PRÉPARATIONS DE CHIMIOTHÉRAPIE

1 Définitions

En français la sous-traitance est définie de façon littéraire comme étant l'opération par laquelle un entrepreneur confie, sous sa responsabilité et sous son contrôle, à une autre personne (sous-traitant) tout ou une partie de l'exécution des tâches qui sont à sa charge[220].

Dans les PIC/S010.4, le terme « work contracting out » est traduit par « travaux externalisés ». Il y est stipulé : « en fonction de la situation locale et de la législation nationale, le travail externalisé par un établissement de soins peut inclure des activités directement liées à la préparation telles que la préparation, le conditionnement ou le contrôle qualité mais aussi les services qui, sans être directement liés à la préparation, sont susceptibles d'exercer une influence significative sur la qualité des produits préparés ou sur les résultats d'un contrôle qualité »[221]. Dans le texte détaillant ce sujet, il est fait mention de « donneur d'ordre » et de « receveur d'ordre ».

2 Cadre réglementaire

En Belgique l'article 22 de l'AR de 2020 détaille les aspects de sous-traitance au sein des pharmacies hospitalières et prévoit les dispositions suivantes.

§1^{er}. Le pharmacien hospitalier peut sous-traiter la préparation des préparations magistrales, la stérilisation des dispositifs médicaux ou la préparation des présentations unitaires à :

1° un autre pharmacien hospitalier [...]

2° un titulaire d'une autorisation de préparation [...]

§2. Le pharmacien hospitalier qui sous-traite et le pharmacien hospitalier [...] établissent un accord de collaboration qui contient au moins les éléments suivants :

1° des mesures adéquates pour les mesures techniques et organisationnelles relatives à la protection des données patients qui sont transmises dans le cadre de la sous-traitance ;

2° une description précise des tâches et des responsabilités de chacune des parties ;

3° une clause selon laquelle le pharmacien hospitalier [...] à qui la sous-traitance est confiée n'agit que sur instruction du pharmacien hospitalier qui confie la sous-traitance et, en sa qualité de responsable du traitement des données, agit exclusivement sur ordre du responsable du traitement et peut uniquement traiter des données aux fins desquelles il a été informé et ne peut fournir des données à des tiers.

§3. Le pharmacien hospitalier qui sous-traite, communique au moins les données suivantes au pharmacien hospitalier [...] auquel il demande la préparation [...] :

1° le nom du pharmacien hospitalier qui demande la sous-traitance, l'adresse et le numéro de téléphone de la pharmacie hospitalière ;

2° la date de la demande ;

3° [l'] indication du type de préparation [...] en indiquant, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative.

En cas de sous-traitance de préparations magistrales, celle-ci se fait sur base d'un ordre écrit pour un groupe de patients sur base de prescriptions individuelles ou d'une prescription pour un patient déterminé. L'ordre écrit doit porter les mêmes mentions obligatoires qu'une prescription.

§4. Le pharmacien hospitalier [...] à qui la préparation [...] est déléguée établit un protocole en deux exemplaires. Une copie du protocole signé par lui est fournie avec le résultat de son travail au pharmacien qui a demandé la sous-traitance.

Ce protocole mentionne au moins les données suivantes :

1° le nom du pharmacien hospitalier [...] qui établit la préparation [...] ainsi que l'adresse et numéro de téléphone de la pharmacie hospitalière [...] ;

2° la date de la préparation [...] ;

3° l'indication du type de préparation [...] en indiquant, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative et la forme pharmaceutique ;

4° les contrôles effectués ainsi que les données disponibles relatives à la date de péremption ;

5° les mesures de précaution à prendre, notamment des mesures de conservation, de manipulation, d'usage et de transport.

En France les dispositions relatives aux PUI sont encadrées par le Code de la Santé publique.

L'article R5126-9 détaille les autorisations dont doit disposer une PUI pour mener les activités spécifiques suivantes :

- la préparation des doses à administrer,
- la réalisation de préparations magistrales,
- la réalisation de préparations hospitalières,

- la reconstitution de spécialités pharmaceutiques (y compris celle concernant les médicaments de thérapie innovante),
- la mise sous forme appropriée de médicaments de thérapie innovante,
- la préparation des médicaments pharmaceutiques,
- la préparation des médicaments expérimentaux,
- l'importation de médicaments expérimentaux,
- l'importation de préparations,
- la préparation des dispositifs médicaux stériles.

L'article R5126-11 stipule que si une PUI n'est plus en mesure d'exercer une de ses missions et activités, elle peut en confier la mise en œuvre à d'autres PUI.

L'article R5126-21 prévoit qu'une PUI puisse faire assurer certaines opérations de contrôle relatives aux préparations par un laboratoire sous-traitant sous des conditions bien précises.

L'article R5126-22 définit les catégories de préparations qu'une PUI peut confier à un établissement pharmaceutique autorisé :

- les préparations hospitalières,
- les préparations magistrales,
- les préparations de médicaments radiopharmaceutiques,
- la reconstitution des spécialités pharmaceutiques.

L'article R5126-34 détaille comment les préparations susmentionnées peuvent être confiées à un autre établissement de santé. Il faut un contrat entre les parties qui doit être soumis au directeur général de l'ARS pour obtention d'un avis préalable[222].

Le référentiel PUI 2023 de l'Ordre national des pharmaciens accompagne les pharmaciens dans la démarche des demandes d'autorisation et détaille, références à l'appui, ce qu'il est opportun de consigner dans le dossier[223].

Ce sont les BPP 2023 qui régissent les principes des activités de sous-traitance dans le 7^{ème} chapitre qui lui est entièrement consacré.

La sous-traitance des préparations s'effectue dans un cadre contractuel et est envisageable pour les activités suivantes :

- la totalité des opérations (dont le conditionnement et l'étiquetage),
- le contrôle,
- le transport.

Les principes généraux sont :

- définition d'un cadre contractuel clairement défini entre les parties avec mention des responsabilités respectives.

- description détaillée des besoins, des exigences et des devoirs du donneur d'ordre.

Il doit s'assurer que le sous-traitant a les compétences pour mener à bien la mission et qu'il est titulaire d'une autorisation correspondant aux opérations à effectuer. Il doit également s'assurer que les tâches sous-traitées sont effectuées conformément aux textes en vigueur ; il doit s'assurer que le prestataire dispose d'un système assurance qualité approprié. C'est le pharmacien donneur d'ordre qui réalise les contrôles à la réception et dispense la préparation.

- description détaillée des obligations du prestataire.

Il doit disposer des autorisations, des locaux, de l'équipement, des connaissances appropriées et du personnel compétent pour accomplir la mission. Le prestataire ne peut pas lui-même sous-traiter à un tiers hormis pour les activités de contrôle et de transport. C'est le prestataire qui est responsable de la libération pharmaceutique et qui émet un certificat de libération, envoyé au donneur d'ordre[224].

En Suisse les conditions selon lesquelles la fabrication en sous-traitance peut être effectuée sont décrites dans la Pharmacopée helvétique 12^{ème} édition. Plusieurs chapitres traitent de la sous-traitance pour différents types de médicaments fabriqués :

- le chapitre 20.1.7 : médicaments fabriqués en petites quantités
- le chapitre 20.2.7 : médicaments stériles fabriqués en petites quantités
- le chapitre 20.3.7 : produits radiopharmaceutiques en petites quantités

Le chapitre 21.1. est consacré aux commentaires sur les règles de bonnes pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités et le chapitre 21.1.7. détaille la fabrication en sous-traitance.

Les principes généraux sont :

- l'existence d'un contrat écrit précisant clairement le mandant ainsi que le mandat, de même que les exigences, les tâches et les responsabilités dévolues à chaque partie afin de garantir la qualité requise du médicament fabriqué ;
- la description de la portée des prestations sous-traitées et des exigences qui s'appliquent ;
- le mandant est tenu de s'assurer que le mandataire est compétent ;

- Le mandataire doit disposer des locaux, de l'équipement, des connaissances et du personnel appropriés.

Dans le cas précis où une préparation doit être fabriquée de toute urgence et que la pharmacie n'est pas en mesure, pour une raison exceptionnelle, d'en assumer la fabrication (principe actif manquant), le pharmacien peut s'adresser à une autre pharmacie pour préparer cette préparation magistrale. Afin de garantir l'approvisionnement, aucun contrat de sous-traitance n'est requis dans ce cas de figure[225].

3 Contexte

Avec l'arrivée du référentiel PIC/S010.4 les unités de préparation des médicaments doivent désormais répondre de façon réglementaire aux exigences de qualité. La mise en œuvre de ces éléments, nous l'avons vu, engendre des coûts considérables et mobilise des moyens en personnel importants pour maintenir le niveau de qualité exigé, et ce, quel que soit le volume de production. Ce niveau d'activité est éminemment dépendant du nombre de patients dans la cohorte de patients traités en oncologie dans l'hôpital. En 2011 Galy a démontré que le prix d'une préparation de médicament anticancéreux stérile est directement lié au volume de production de l'unité de préparation. Ainsi, le coût théorique d'une préparation variait de 1 à 5 selon le nombre de préparations réalisées[226]. Dans le décours de cette publication, la SFPO (société française de pharmacie oncologique) a invité les établissements produisant moins de 5 000 préparations par an à étudier l'opportunité d'une sous-traitance[227], [228]. En mars 2024 le CHU de Liège a été sollicité par Vivalia Marche pour réaliser ses préparations de chimiothérapies.

Le Réseau Vivalia regroupe 7 sites hospitaliers dans la province du Luxembourg :

- l'hôpital d'Arlon,
- l'hôpital de Bastogne,
- l'hôpital de Libramont,
- l'hôpital de Marche,
- l'hôpital de Virton,
- la polyclinique de Vielsalm,
- l'hôpital psychiatrique de Bertrix.

Un nouvel hôpital est en construction à Houdemont.

À terme, seuls les hôpitaux de Marche et Houdemont co-existeront en tant que centres hospitaliers aigus ; les autres sites étant transformés en proxi-cliniques (Figure 180).

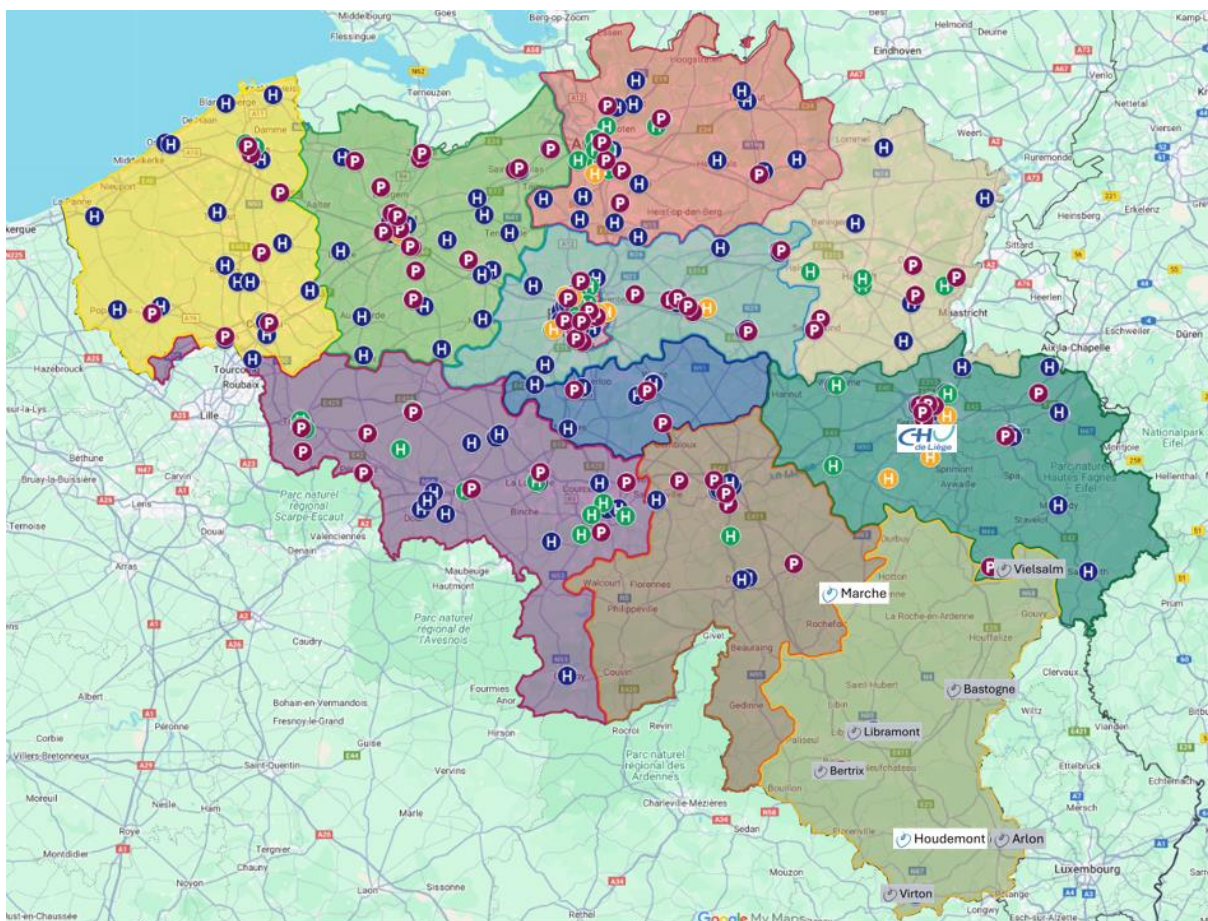


Figure 180 : Implantation géographique des sites du Réseau Vivalia et du CHU de Liège (Sart-Tilman)(d'après SPF Santé Publique[229]).

Entre la nouvelle implantation du Réseau Vivalia et le site de Marche, il y a 86 km qui sont parcourus en 1h20, ce qui rend la desserte du site périphérique compliquée pour la nouvelle pharmacie. Entre le CHU de Liège et Marche il y a 50 km parcourus en 40 minutes et, considération non négligeable, l'activité médicale de consultation en oncologie est déjà assurée par les médecins du CHU. Il était dès lors naturel d'envisager un nouvel axe de coopération. Dans ce contexte hautement favorable, la préparation de médicaments de chimiothérapie constitue en effet l'une des activités qui peut être mutualisée afin d'harmoniser et d'améliorer sa qualité, sa sécurité et son efficience. Néanmoins il ne faut pas occulter les contraintes qu'une telle démarche entraîne :

- la difficulté de coordonner l'activité de préparation des différents demandeurs ;
- la détermination précise du périmètre d'activités et de responsabilité de chaque partie ;
- les contraintes logistiques associées à la distance entre les établissements hospitaliers (délai d'acheminement – en tenant compte des embouteillages –, habilitation du moyen de transport – dont la maîtrise de la chaîne du froid –, incidents affectant le véhicule ou le chauffeur,...) ;

- les problèmes de compatibilité entre les systèmes informatiques des parties prenantes ;
- l'harmonisation des protocoles et des prémédications entre le donneur d'ordre et le prestataire ;
- la difficulté de gestion des essais cliniques.

Une organisation rigoureuse et une préparation minutieuse doivent permettre d'anticiper les problèmes liés à ces contraintes.

4 Étude d'opportunité

En France, l'ARS Île de France met à disposition des établissements de santé un outil d'analyse d'opportunité pour la mise en place d'une coopération de sous-traitance. L'outil permet :

- de déterminer la pertinence pour un établissement de santé de sous-traiter la production ;
- de déterminer la capacité de production pour un établissement de santé tiers ;
- d'analyser la pertinence du binôme pour travailler en sous-traitance, avec une visualisation des points forts et des points d'amélioration du partenariat.

Le donneur d'ordre doit fournir des données relatives à son activité de production, aux ressources humaines dont il dispose, aux locaux et équipements disponibles ainsi qu'aux systèmes de contrôle disponibles et le niveau d'informatisation du circuit de la préparation. Le prestataire doit fournir les mêmes informations. L'outil réalise l'analyse des données et génère un compte-rendu sur la pertinence du travail en binôme sur le plan administratif, la maturité des acteurs en jeu, la logistique, les systèmes d'information, les possibilités de validation et de production anticipées, le niveau d'harmonisation des protocoles[228].

Pour ce faire, il faut connaître les entités en présence.

La pharmacie de Marche, en 2023, a réalisé 3447 préparations dont 205 ne sont pas de préparations de chimiothérapie et ne feront pas partie du projet de sous-traitance, du moins dans un premier temps. Les traitements sont actuellement tous préparés extemporanément et la demande n'est pas lissée sur la semaine. En effet, l'activité est prédominante le mercredi alors que les demandes les mardis et vendredis sont plutôt rares (Tableau 41).

Tableau 40 : Nombre moyen de préparations de chimiothérapies réalisées par Vivalia Marche en 2023.

Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi ¹²⁶	Dimanche ¹²⁶
18.8 ± 5.9	1.6 ± 0.9	24.8 ± 8.1	18.0 ± 7.3	3.1 ± 1.4	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0

¹²⁶ Il n'y a pas d'activité le WE, hormis quelques cas exceptionnels (3 préparations réalisées le samedi, 1 préparation réalisée le dimanche)

Cette demande semble étroitement corrélée à la présence sur place des oncologues, au nombre de 4, qui se répartissent sur 3 jours de la semaine également (Tableau 42).

Tableau 41 : Répartition hebdomadaire des consultations d'oncologie à Vivalia Marche.

	Spécialité	Jour de consultation (AM et PM)
Dr A	Sein, peau	Lundi
Dr B	Sein, digestif	Mercredi
Dr C	Poumon, urologie, gynécologie	Jeudi
Dr D	Oncologie générale	Jeudi

Cette répartition sera sans aucun doute affectée par la nouvelle organisation mais cela démontre la capacité de l’HDJ de prendre en charge la patientèle majoritairement sur 3 jours, autorisant la perspective de ne mettre en place qu’un nombre limité de rotations hebdomadaires entre les 2 institutions hospitalières. Pour mettre cela en œuvre il est essentiel d’examiner de près la possibilité de réaliser les préparations à l’avance. Sur la même période, 36 molécules différentes ont été manipulées dont la grande majorité peut être préparée plus de 24 heures à l’avance. Les molécules dont la stabilité annoncée est égale à 24 heures sont : l’aflibercept, la bléomycine, l’ipilimumab, la panitumumab, le sacituzumab govitécan, le trastuzumab emtansine. C’est l’enfortumab védotin qui présente la stabilité physico-chimique la plus courte, avec une durée de16 heures. (Tableau 43)

Tableau 42 : Nombre de molécule(s) préparées réparties selon leur stabilité physico-chimique après dilution.

Stabilité physico-chimique	Nombre de molécule(s)
< 24 h	1
= 24 h	6
> 24 h	29

Concrètement 93.7% des traitements sont préparables plus de 24 heures à l’avance, 5,7% des préparations le sont 24 heures à l’avance et les 0,6% restant doivent être préparés moins de 24 heures à l’avance (Figure 181).

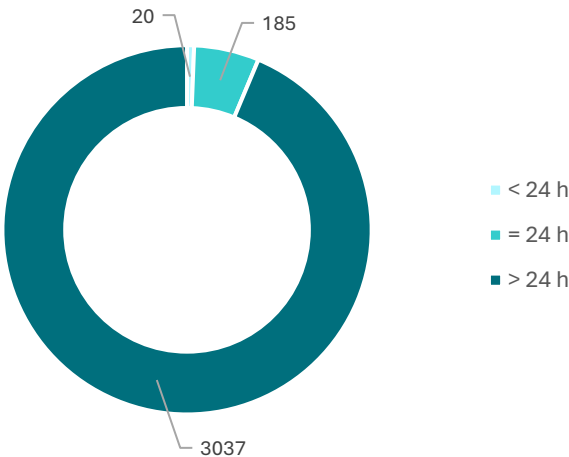


Figure 181 : Répartition du nombre de préparations en fonction de la durée de stabilité physico-chimique.

Autre fait à considérer, il n'y a pas de protocole expérimental en oncologie sur Vivalia – Marche.

Les informations renfermant les données sur le donneur d'ordre et le prestataire ont été consignées dans l'outil de l'ARS pour évaluer l'opportunité du projet de collaboration.

Pour le donneur d'ordre, 21 informations relatives à l'activité, aux ressources humaines, aux locaux et équipements, à la qualité des préparations et au système informatique sont à fournir. Pour le prestataire, 29 informations relatives aux mêmes sujets sont requises. Les catégories de critères décisionnels se décomposent en 4 pôles :

- activité : volume de production et, pour le prestataire, sa capacité résiduelle de production ;
- ressources humaines : moyens humains alloués à l'activité de production (pharmaciens et préparateurs) ;
- locaux et équipements : qualité des locaux et des équipements de production ;
- qualité de la préparation et des systèmes d'information : contrôles libérateurs et systèmes d'informations mis en place.

L'analyse du binôme et donc de l'opportunité de travailler en partenariat se décompose en 7 catégories de critères décisionnels :

- administratif : lien entre les établissements de soins et enjeux de facturation ;
- maturité des différents acteurs : directions, pharmaciens et prescripteurs ;
- logistique : temps de parcours entre les 2 établissements de soins ;
- systèmes d'information : hétérogénéité des systèmes d'information entre les 2 établissements de soins ;
- anticipation de la validation et de la production : aptitude à anticiper les productions à la fois pour le donneur d'ordre et pour le prestataire ;
- harmonisation des protocoles : hétérogénéité des protocoles de prescription ;
- besoins en formation : hétérogénéité des activités et des matériels impliquant une formation du personnel.

À l'issue de la complétion des formulaires, le binôme obtient une note globale du partenariat proposé et une visualisation des points forts et des points d'amélioration du partenariat[228].

L'analyse de l'opportunité du partenariat entre Vivalia et le CHU de Liège rend un résultat favorable (Figure 182) .

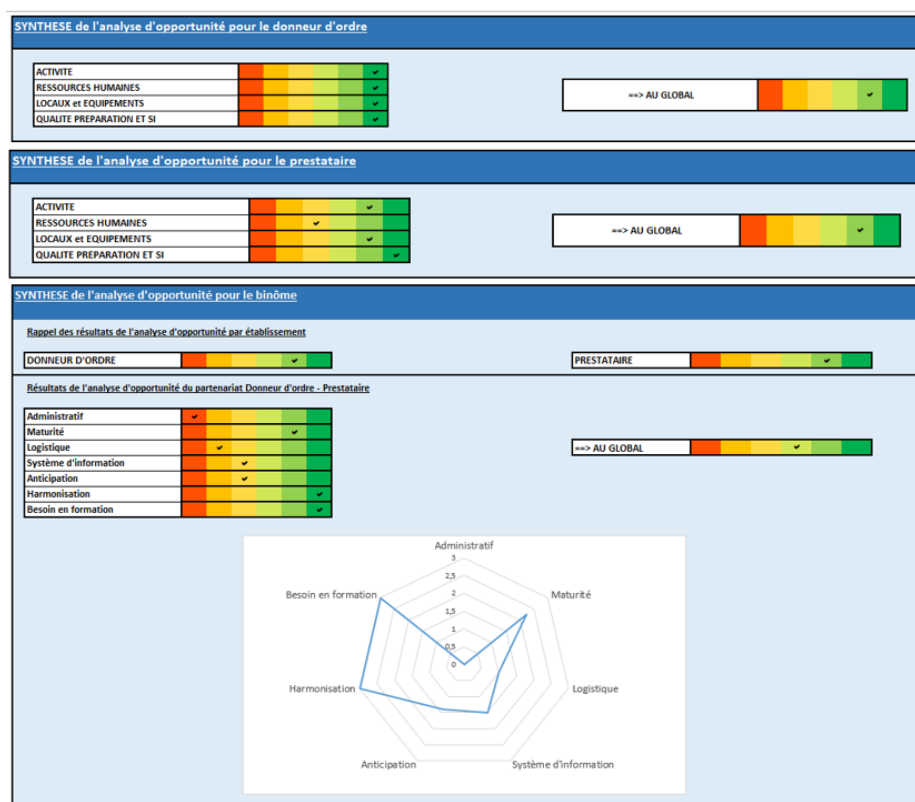


Figure 182 : Analyse d'opportunité pour le binôme Vivalia – CHU de Liège d'après l'outil d'analyse d'opportunité pour la mise en œuvre d'une sous-traitance de la production des préparations anticancéreuses entre 2 établissements de l'ARS[228].

Ceci conforte l'idée des parties à collaborer sur le projet de sous-traitance et les faiblesses du projet sont des éléments connus des parties.

5 Mise en œuvre de la collaboration de sous-traitance

Un lay-out général du processus de sous-traitance comporte 3 macro-étapes : la demande, la préparation et l'administration (Figure 183).

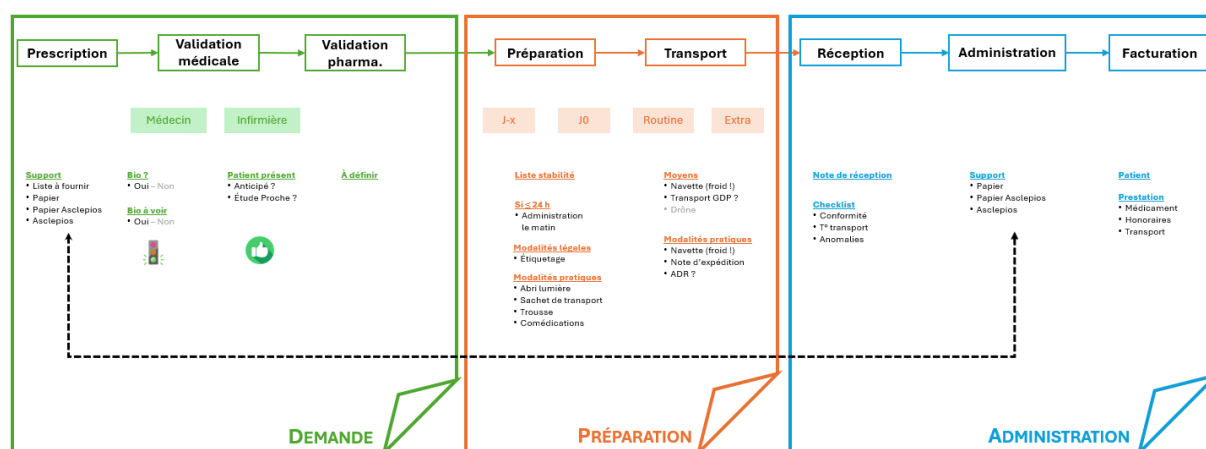


Figure 183 : Lay-out du processus de sous-traitance en 3 macro-étapes.

Chaque macro-étape détaille les étapes pour lesquelles une discussion doit être menée.

Au sein d'une étape, les différents éléments sont énumérés et sont déclinés, le cas échéant, en modalités qui doivent faire l'objet d'une analyse.

5.1 La demande

5.1.1 La prescription

Les modalités de fonctionnement sont :

- **Liste à fournir** : le donneur d'ordre envoie une liste des préparations à réaliser au receveur d'ordre. La liste renferme, à minima, la DCI du produit à préparer, son dosage et le soluté dans lequel il doit être réalisé (solvant, volume, forme pharmaceutique).
- **Format papier** : le donneur d'ordre envoie les ordonnances rédigées par le prescripteur dans le format existant au sein de l'institution du donneur d'ordre. Les ordonnances ne doivent pas être nominatives. L'ordonnance mentionne, à minima, la DCI du produit à préparer, son dosage et le soluté dans lequel il doit être réalisé (solvant, volume, forme pharmaceutique).
- **Papier Asclepios** : le prestataire met à disposition du donneur d'ordre des ordonnances préformatées, en support papier, que le prescripteur doit remplir.
- **Asclepios** : le logiciel Asclepios est installé au sein de l'institution du donneur d'ordre et communique avec le système du prestataire.

Une analyse rapide de ces scénarios identifie aisément la solution du logiciel informatique comme étant la plus adaptée à la situation, d'autant plus que les oncologues de Vivalia – Marche sont déjà familiers de cet outil au CHU de Liège et que la pratique d'oncologie sur ce site n'induit pas une refonte des protocoles de prise en charge (Tableau 44).

Tableau 43 : Analyse des inconvénients et avantages des options relatives aux modalités de prescription en cas de sous-traitance.

Modalité	Inconvénient(s)	Avantage(s)	Choix
Liste à fournir	Qualité Sécurité Traçabilité Recopiage	Moindre coût	④
Format papier	Validation du protocole Recopiage	Rien ne change (prescripteur)	③
Papier Asclepios	Recopiage	Protocoles Asclepios existants Médecins connaissent Asclepios	②
Asclepios	Acquisition Formation	Légalité Qualité Sécurité Traçabilité Facturation exhaustive Modularité	①

5.1.2 [La validation médicale](#)

Une validation médicale, consistant en un feu vert médical et (pour certains produits) un feu vert infirmier, doit être obtenue préalablement à la réalisation des préparations.

En l'état actuel des heures d'ouverture de la pharmacie du CHU de Liège, pour une préparation disponible à 9h00, le feu vert médical doit avoir été obtenu le jour ouvré précédent avant 15h30. Le feu vert infirmier est conçu pour être mis lorsque l'on a l'assurance que le patient est bien là et apte à recevoir le traitement. Dans la perspective de sous-traitance, il faut que le donneur d'ordre s'assure que le patient sera bien présent. Cette prise de risque est inhérente au système à mettre en place en raison de la sous-traitance et doit faire l'objet d'un suivi en termes d'indicateurs.

Le [feu vert médical](#) doit être mis par un médecin. Dans la perspective où les médecins spécialistes ne sont pas sur le site du donneur d'ordre tous les jours il faut :

- prévoir que le feu vert soit mis par un autre médecin ;
- pouvoir donner accès à distance au médecin spécialiste à l'environnement de prescription sur le site donneur d'ordre.

Si un produit est affublé d'un [feu vert infirmier](#), la levée du pouce est requise pour pouvoir réaliser la préparation.

Plusieurs cas de figure sont envisageables :

- tous les pouces requis pour les produits à préparer pour le site demandeur sont d'office levés au plus tard la veille de l'administration avant 15h30 ;
- les pouces requis pour les produits à préparer sont levés au plus tard la veille de l'administration avant 15h30 par le site demandeur :
 - o après contact téléphonique empirique ;
 - o après contact téléphonique structuré.

C'est au service demandeur d'ordre de définir la politique qu'il souhaite voir appliquée. Plusieurs études portent sur les possibilités de valider de façon anticipative les traitements des patients sans affecter leur sécurité[230], [231], [232], [233].

5.1.3 [La validation pharmaceutique](#)

Les modalités de réalisation de la validation pharmaceutique sont :

- [Site donneur d'ordre](#) : le donneur d'ordre est responsable de la validation pharmaceutique de la préparation sous-traitée.

- **Site receveur d'ordre** : le receveur d'ordre est responsable de la validation pharmaceutique de la préparation sous-traitée.
- **Les 2** : les donneur et receveur d'ordre sont responsables de la validation pharmaceutique de la préparation sous-traitée.

Les inconvénients et avantages de chaque scénario sont brièvement décrits ci-dessous (Tableau 45).

Dans tous les cas, la répartition des tâches et la responsabilité de chaque partie sur ce point précis doivent être mentionnées dans la convention (AR 30 septembre 2020, Article 22, §2. alinéas 2 et 3).

Tableau 44 : Analyse des options relatives aux modalités de validation pharmaceutique en cas de sous-traitance, leurs inconvénients et avantages.

Modalité	Inconvénient(s)	Avantage(s)	Choix
Donneur	Révision moins experte et compétente	Connaissances de l'historique Facilité de contact prescripteur	②
Receveur	Médecins / patients / infirmières inconnus + difficiles à joindre Travail plus important	Expertise des protocoles Routine	③
Les 2	Ressources x2 Définir responsabilité traçabilité (si informatique)	Revue exhaustive Continuité des pratiques	①

Il en ressort qu'une adaptation du schéma de fonctionnement « mono-établissement » doit être mise en place en optant pour une validation pharmaceutique portant sur 2 aspects distincts mais complémentaires :

- la validation pharmaceutique des aspects cliniques de la prescription ;
- la validation pharmaceutique des aspects technologiques de la demande.

Dans cette optique, la validation pharmaceutique clinique est effectuée par le pharmacien de l'établissement donneur d'ordre et la validation pharmaceutique technologique est assurée par le pharmacien du site prestataire. Le pharmacien donneur d'ordre effectue la validation pharmaceutique de la prescription dans le logiciel informatique et le pharmacien prestataire le contacte au moindre écart quant aux aspects technologiques (volume de dilution,...).

5.2 La préparation

5.2.1 Données de stabilité (physico-chimique) de la préparation

Beaucoup de préparations peuvent bénéficier d'une date de péremption supérieure à 24h après dilution, ce qui permet une organisation simplifiée en travaillant sur la planification.

Pour les produits qui présentent une instabilité relative (inférieure ou égale à 24h une fois préparés mais surtout inférieure à 8h), il faut prévoir un mode alternatif de fonctionnement :

- organisation particulière des RDV au niveau du site demandeur ;
- transport spécial exceptionnel ;
- transfert des patients vers le site receveur d'ordre.

Il est important de mentionner les responsabilités de chaque partie dans la convention au sujet des dates de péremption. Les données utilisées par le CHU de Liège sont de sa responsabilité ; le site donneur d'ordre doit les accepter et en conséquence les assumer.

5.2.2 Étiquetage de la préparation

L'étiquetage doit répondre aux critères suivants :

- répondre aux exigences du donneur d'ordre ;
- être compatible avec les possibilités du système existant chez le receveur d'ordre ;
- répondre aux exigences mentionnées dans l'AR du 21 mars 2003 ;
- répondre aux exigences mentionnées dans l'AR du 30 septembre 2020.

Un modèle de l'étiquette utilisée doit être joint à la convention de collaboration.

5.2.3 Trousse connectée à la préparation

Il y a lieu de définir entre le donneur et le receveur d'ordre les modalités selon lesquelles les dispositifs médicaux spécifiques sont connectés à la poche.

Le CHU de Liège manipule des poches en polyoléfine avec embout à piquer et connecteur Spike®. Le prestataire envisage la connexion d'une courte tubulure permettant la purge en liquide clair mais offrant la liberté au donneur d'ordre de continuer à utiliser ses propres références de tubulures. De la sorte, les pratiques d'administration au sein de l'hôpital donneur d'ordre ne sont pas affectées. En effet, pour les traitements administrés au moyen de pompes, le modèle de tubulure est souvent captif du modèle présent dans l'institution.

5.2.4 Protection de la préparation vis à vis de la lumière

Il y a lieu de définir entre le donneur et le receveur d'ordre les modalités selon lesquelles les préparations sont protégées de l'action des UV.

Le CHU de Liège achète des sachets avec protection UV. Lorsqu'une telle protection est requise par le RCP ou les données de stabilité utilisées, un double étiquetage est effectué : celui de la poche mais aussi celui de la protection UV.

5.2.5 Sachet de transport de la préparation

Il y a lieu de définir entre le donneur et le receveur d'ordre les modalités selon lesquelles les préparations sont emballées de façon hermétique.

Le sachet de transport utilisé par CHU de Liège est un sachet zippé sur lequel sont imprimées des mentions utilisées en interne afin d'acheminer la préparation dans la bonne unité de soins.

5.2.6 Co-médications du traitement

Lorsqu'un traitement renferme des co-médications spécifiques il y a lieu de définir quelles sont celles éventuellement dispensées par le prestataire. C'est le pharmacien du site donneur d'ordre qui doit vérifier la prescription médicale et adapter éventuellement les modalités de dispensation au moment de la validation pharmaceutique.

5.2.7 Transport de la préparation

Un système de **navettes** géré par le CHU de Liège semble le plus approprié à la situation.

Les besoins définis sont :

- 2 conditions de conservation à maintenir et contrôler tout au long du transport (2 à 8°C et 15 à 25°C¹²⁷) ;
- bac de transport séparé physiquement de tout autre flux de matière, même propre ;
- conteneur hermétique et sécurisé ;
- horaire à définir mais vraisemblablement matinal ;
- examiner la possibilité de faire une livraison « en extra », pour les produits dont la stabilité est courte et les cas d'urgence.

Les contraintes liées au transport sont de différents ordres.

Dans le cadre de la sous-traitance, les pharmaciens hospitaliers ne sont pas soumis aux GDP et ne doivent pas obtenir une autorisation de préparation et de distribution. Il faut par contre suivre les dispositions réglementaires de l'article 22 de l'arrêté royal du 30 septembre 2020 portant sur la préparation et la délivrance des médicaments et l'utilisation et la distribution des dispositifs médicaux dans les établissements de soins. Dans cet article, il est mentionné que le rapport de libération visé à l'alinéa 1^{er} comprend au moins les informations relatives aux précautions à prendre, notamment les dispositions relatives au stockage, à la manipulation, à l'utilisation et au transport. Il faut également suivre les dispositions relatives au transport reprises à l'annexe 1 de

¹²⁷ Cette condition est particulièrement critique pour les pompes élastomériques renfermant du 5-FU quasi pur à transporter en période hivernale. Ce médicament cristallise à 18°C et rend la pompe inopérante.

l'arrêté royal précité : « Les transports des médicaments et des dispositifs médicaux respectent les conditions de conservation, d'hygiène, de conformité et de sécurité (ex. : conditionnement fermé, protection contre le vol, ...). Les exigences et le suivi du transport sont repris dans une procédure validée par le pharmacien hospitalier. Le responsable du transport des médicaments et des dispositifs médicaux qui travaille sous la responsabilité du pharmacien hospitalier titulaire est nommément connu. Le personnel impliqué dispose des qualifications nécessaires. Des précautions particulières sont mises en place pour des produits à risque (ex. : les gaz médicaux, les produits radiopharmaceutiques). Le transport des stupéfiants entre les différents sites d'un même établissement de soins s'effectue sous la responsabilité du pharmacien hospitalier. La traçabilité du transport est assurée ». Ces obligations impliquent que les pharmaciens du site donneur d'ordre et receveur d'ordre documentent la sécurité, la traçabilité, la conformité, le maintien des conditions de conservation et l'hygiène des médicaments transportés[234].

Un autre point d'attention est le respect de la [législation ADR](#) (accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses). Le transport des matières premières de chimiothérapie est soumis aux prescriptions de l'ADR entraînant l'application des mesures du code UN-1851. Cependant, il existe une exemption pour les préparations de chimiothérapie. En effet, la disposition spéciale 601 de l'annexe A du code ADR mentionne textuellement : « les produits pharmaceutiques (médicaments) prêts à l'emploi, fabriqués et conditionnés pour la vente au détail ou la distribution pour un usage personnel ou domestique ne sont pas soumis aux prescriptions de l'ADR »[235]. La différence dans les mesures à mettre en œuvre lors du transport est notable (Tableau 46).

Tableau 45 : Comparatif des exigences de la législation ADR en fonction du statut du produit de chimiothérapie.

Médicaments de chimiothérapie	Préparations de chimiothérapie
Utilisation d'un conditionnement adapté au produit	Sans objet
Identification des colis avec le code « UN 1851 » et étiquette de danger spécifique	Sans objet
	
Documents de transport mentionnant la marchandise transportée et leur volume	Sans objet
Interdiction de chargement avec d'autres marchandises dangereuses ou des denrées alimentaires	Sans objet
Pose sur le véhicule effectuant le transport de la plaque-étiquette ad hoc	Sans objet
	
Obligation pour le chauffeur de disposer de la licence requise	Sans objet

5.3 L'administration

Afin de faciliter la démarche de **réception** du produit par la pharmacie du site demandeur, il faut pouvoir émettre une note d'envoi. Cette note d'envoi doit pouvoir être éditée sans l'identité des patients pour constituer la note d'envoi disponible pour le chauffeur ou les autorités en cas de contrôle.

Le site donneur d'ordre doit procéder à un examen des préparations réalisées par le receveur d'ordre et livrées. La checklist, non exhaustive, des contrôles à réaliser à la réception doit être conçue par les 2 parties et doit porter sur, à minima : la conformité des traitements préparés par rapport à ce qui a été prescrit (molécule prescrite, dose, solvant,...), le respect des consignes de transport et des températures durant le transport, la déclaration de non présence d'anomalies détectées. Les préparations sont alors réceptionnées par le site donneur d'ordre.

Les modalités d'**administration** sont intimement liées à la présence et à l'utilisation du logiciel ou non, Asclepios.

Dans tous les cas, c'est le centre donneur d'ordre qui gère cet aspect.

Cela n'a pas de répercussion sur l'activité du prestataire.

5.4 La facturation

Ces aspects sont déclinés sous 3 angles différents.

La **facturation des médicaments à l'organisme assureur** du patient est réalisée par le site donneur d'ordre, selon les modalités qu'il définit. Le logiciel Asclepios offre la possibilité de traiter les informations relatives à la préparation en éléments à facturer, solvants et solutés de dilution compris. Libre au site donneur d'ordre d'exploiter cette possibilité et de créer les passerelles informatiques requises avec son système d'exploitation pour la gestion de la facturation « patient » ou de poursuivre avec la pratique qu'il effectue actuellement.

La **facturation des médicaments utilisés par le prestataire à l'établissement donneur d'ordre** fait l'objet d'un accord entre les parties. Par principe de la part d'un hôpital académique public le calcul des coûts ne vise pas à générer des bénéfices mais cherche uniquement à représenter les coûts réels. C'est par ailleurs l'une des conditions *sine qua non* de la circulaire du SPF Finances 2022/C/46 du 6 mai 2022 qui stipule que, dans le cadre de la collaboration interhospitalière, l'exemption de la TVA est d'application si les conditions suivantes sont réunies :

- existence d'un contrat entre les 2 parties ;
- finalité thérapeutique de l'accord ;

- absence de distorsion de la concurrence ;
- revente au prix coûtant.

Ce dernier point à soumettre au SPF Finances pour justifier l'exemption de la TVA nécessite de démontrer que l'éventuelle marge appliquée ne sert à couvrir que tout ou une partie des frais généraux[236].

Pour le calcul du prix des spécialités, l'approche est différente selon que le prix soit négocié et selon qu'il soit ou non facturable à l'établissement tiers par fraction de flacon (au mg). Pour pouvoir gérer un produit de cette façon, il faut que la spécialité pharmaceutique soit utilisée constamment sur le site du prestataire, que le flacon à l'entame soit stable plus de 4 jours. Dans ces conditions, le produit sera facturé à l'entité facturée en considérant 25% de surcoût pour la gestion opérationnelle des reliquats (Figure 184).

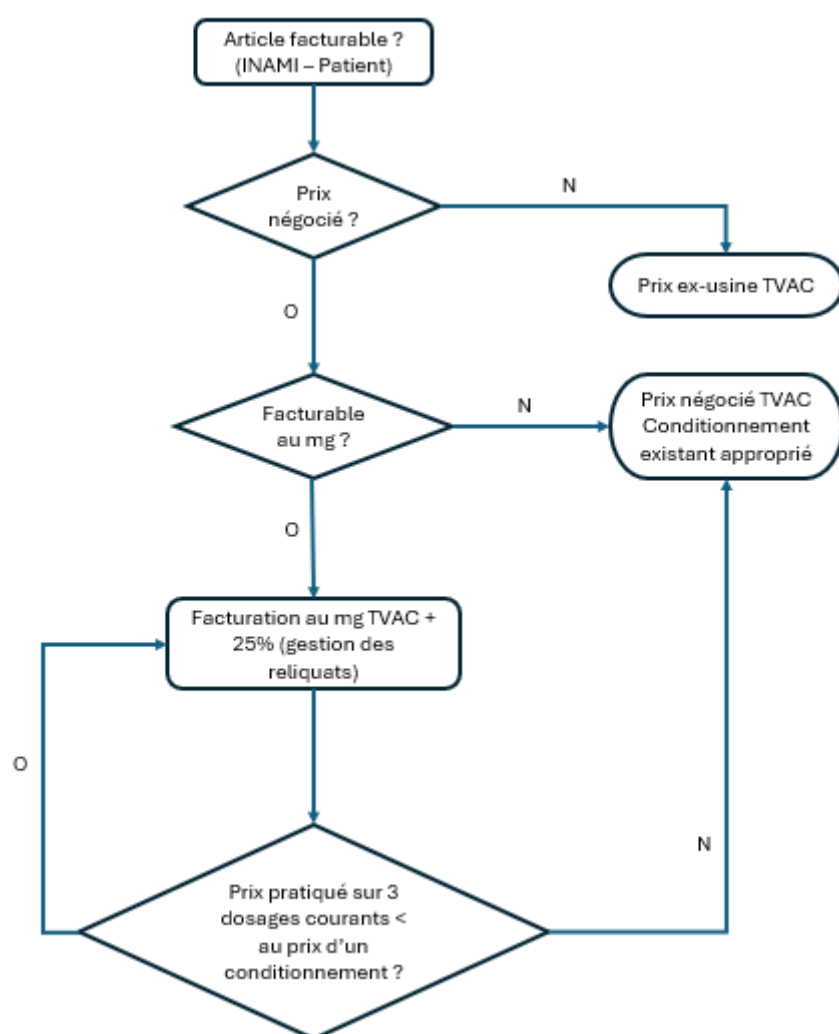


Figure 184 : Principe de facturation des spécialités pharmaceutiques utilisées dans les préparations de chimiothérapie en cas de sous-traitance.

La **facturation des prestations de préparation** est calculée sur base du prix de revient. Pour chaque préparation, une grille de cotation est utilisée et permet d'allouer un score. Le prix du point est défini et sera mis à jour annuellement en fonction de l'inflation. En 2024, le prix du point est fixé à 4,4505€. Les honoraires de préparation les moins onéreux (préparations à 5 points) sont de 22,2525€ et la préparation la plus complexe (22 points) revient à 97,9110 € (Figure 185).

Libellé préparation	Cotation	Prix HTVA	Libellé préparation	Cotation	Prix HTVA
5-Fluorouracile IV	7	31,1535	Méthotrexate IV	8	35,6040
5-Fluorouracile IV perfusion continue	15	66,7575	Méthotrexate SC	22	97,9110
Acide zolédronique IV	10	44,5050	Mitomycine collyre	12	53,4060
Aflibercept IV	10	44,5050	Mitomycine instillation ORL	9	40,0545
Alemtuzumab IV	7	31,1535	Mitomycine intra-vésicale	14	62,3070
Atézolizumab IV	9	40,0545	Mitomycine IV	8	35,6040
Avélumab IV	13	57,8565	Mitomycine instillation ophtalmique	12	53,4060
Azacitidine SC	15	66,7575	Mitoxantrone IV	7	31,1535
Bendamustine HCl IV	9	40,0545	Mogamulizumab IV	16	71,2080
Bévacizumab IV	11	48,9555	Mycophénolate Mofetil IV	14	62,3070
Bléomycine IV	8	35,6040	Nab-Paclitaxel IV	12	53,4060
Bortézomib SC	13	57,8565	Nal-Irinotécan IV	8	35,6040
Brentuximab Vedotin IV	8	35,6040	Nivolumab IV	14	62,3070
Cabazitaxel IV	10	44,5050	Nivolumab/Relatlimab IV	14	62,3070
Carboplatine IV	12	53,4060	Obinutuzumab IV	8	35,6040
Carfilzomib IV	14	62,3070	Ocrélizumab IV	12	53,4060
Cémiplimab IV	12	53,4060	Oxaliplatine IV	5	22,2525
Cétuximab IV	12	53,4060	Paclitaxel IV	9	40,0545
Cisplatine IV	12	53,4060	Panitumumab IV	11	48,9555
Cyclophosphamide IV	8	35,6040	Pembrolizumab IV	18	80,1090
Cytarabine IV	5	22,2525	Pémétréxed IV	5	22,2525
Cytarabine SC	10	44,5050	Pertuzumab IV	9	40,0545
Dacarbazine IV	8	35,6040	Polatuzumab vedotin IV	20	89,0100
Daratumumab IV	18	80,1090	Ramucirumab IV	12	53,4060
Daratumumab SC	14	62,3070	Rituximab IV	10	44,5050
Docétaxel IV	7	31,1535	Rituximab SC	7	31,1535
Dostarlimab IV	10	44,5050	Sacituzumab Govitécane IV	16	71,2080
Doxorubicine IV	8	35,6040	Tacrolimus IV	9	40,0545
Doxorubicine liposomale IV	5	22,2525	Tafasitamab IV	17	75,6585
Durvalumab IV	15	66,7575	Talquetamab IV	13	57,8565
Enfortumab Vedotin IV	10	44,5050	Tébentafusp IV	11	48,9555
Épirubicine IV	8	35,6040	Téclistamab SC	11	48,9555
Éribulin IV	6	26,7030	Tisélizumab IV	13	57,8565
Étoposide IV	6	26,7030	Topotécan IV	7	31,1535
Fludarabine IV	6	26,7030	Trabectedine IV	8	35,6040
Folinat (Ca) IV	10	44,5050	Trastuzumab Deruxtecan IV	12	53,4060
Ganciclovir IV	8	35,6040	Trastuzumab Emtansine IV	11	48,9555
Gemcitabine IV	5	22,2525	Trastuzumab IV	8	35,6040
Gemtuzumab Ozogamicine IV	12	53,4060	Trastuzumab SC	8	35,6040
Glofitamab IV	10	44,5050	Trémélimumab IV	9	40,0545
Ifosfamide IV	12	53,4060	Vinblastine IV	6	26,7030
Inotuzumab Ozogamicine IV	14	62,3070	Vincristine IV	7	31,1535
Ipilimumab IV	12	53,4060	Vinorelbine IV	7	31,1535
Irinotécan IV	6	26,7030			
Isatuximab IV	16	71,2080			
Létermovir IV	8	35,6040			
Luspatercept SC	16	71,2080			
Méthotrexate IM	13	57,8565			
Méthotrexate intra-thécal	16	71,2080			

Figure 185 : Cotation et prix de revient HTVA des préparations de chimiothérapies.

6 Convention de sous-traitance

Une convention de collaboration a été rédigée entre les pharmaciens avec l'appui de la cellule juridique du CHU de Liège.

Le principe de fonctionnement et le périmètre des responsabilités entre les 2 partenaires ont été clairement définis et intègre les modalités déjà décrites auparavant (Figure 186).

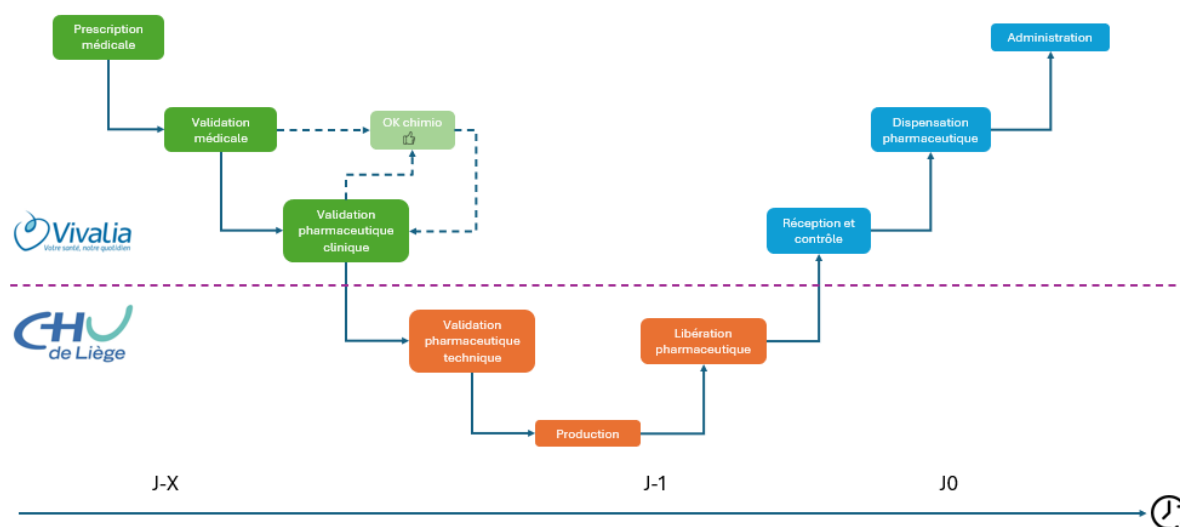


Figure 186 : Représentation schématique des rôles des donneur d'ordre et prestataire pour la sous-traitance des préparations de chimiothérapies (d'après [228]).

Les éléments essentiels de la convention 00252017 intitulée « convention de sous-traitance des préparations de chimiothérapies » sont :

- La description des parties (statut juridique, représentants légaux)
- Préambule (énumération des textes légaux, considérations générales aboutissant à la raison d'être de la convention)
- Article 1 : objet de la convention
- Article 2 : organisation générale
- Article 3 : Assurance Qualité
- Article 4 : responsabilités des parties
- Article 5 : facturation des prestations
- Article 6 : protection des données à caractère personnel
- Article 7 : accès aux logiciels du CHU de Liège
- Article 8 : confidentialité
- Article 9 : force majeure
- Article 10 : non-respect de la présente convention
- Article 11 : nullité d'une clause – divisibilité
- Article 12 : durée
- Articles 13, 14 et 15 : formulations juridiques (avenants, tribunaux compétents, signatures électroniques)

De nombreuses annexes sont jointes à la convention.

- Annexe 1 : moyens mis en œuvre au service de la sous-traitance pour un hôpital tiers
- Annexe 2 : circuit de préparation des traitements cytotoxiques dans le cadre de la sous-traitance
- Annexe 3 : responsabilités des parties
- Annexe 4 : protection des données à caractère personnel
- Annexe 5 : charte informatique du CHU de Liège
- Annexe 6 : heures d'ouverture de la pharmacie et contacts
- Annexe 7 : calcul des honoraires, des prix des spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux spécifiques

Cette convention a été relue par les pharmaciens et les services juridiques des deux partenaires. Les éléments concernant l'informatique et la logistique ne sont pas, à ce jour, disponibles pour être transcrits dans la convention.

7 Conclusions et perspectives

L'avènement des normes PIC/S dans le cadre législatif des pharmacies hospitalières belges a induit un vent de renouveau, notamment dans le domaine des préparations. En réponse à ce changement drastique, trois attitudes sont observées. Certaines institutions ont réussi à convaincre leur direction générale de réaliser des travaux d'ampleur et de financer le niveau d'exigence requis par les nouvelles normes. D'autres se sont montrées davantage attentistes et espèrent un nouveau report de l'entrée en vigueur des textes publiés ou rédigent des plans d'action plus ou moins précis dans l'attente des remarques de l'Inspection de la Pharmacie. Enfin, une dernière fraction a renoncé dès le début à entreprendre des démarches en vue de préparer leurs médicaments conformément aux normes PIC/S que ce soit pour des raisons de positionnement, de financement ou de faisabilité technologique. Parmi cette dernière catégorie le maintien d'une activité d'oncologie passe d'office par une collaboration avec un sous-traitant autorisé par la législation. En Belgique, pour la préparation de traitements de chimiothérapies, il n'y a pas encore de titulaire d'autorisation dans le monde industriel. Le CHU de Liège, lors de la construction des zones de production, a prévu la possibilité d'absorber une fraction des traitements préparés sur le territoire de la province de Liège, que ce soit par le recrutement des patients ou par le biais de remaniement du paysage hospitalier. Partenaire historique du CHU de Liège dans de nombreuses disciplines depuis des années, la Clinique André Renard d'Herstal avait manifesté son souhait de lui sous-traiter très précocement la réalisation des préparations de chimiothérapies. Les discussions ont débuté dès début 2024 afin de s'accorder sur le

déroulement de la mise en place de ce projet. Entretemps, CAR et CHU se sont unis et Vivalia a entrepris les démarches en vue de sous-traiter ses préparations à l'hôpital le plus apte à desservir son site de Marche. Au 1^{er} janvier 2026 c'est donc la reprise de l'activité de préparations oncologiques de deux institutions hospitalières qui sera effective, représentant une augmentation de l'activité de près de 10%. Ce nouveau pôle d'activité est facilité par l'excellente relation qui unit les pharmaciens mais surtout par la levée d'un frein représenté par l'adhésion des prescripteurs au projet. En effet, étant donné que les oncologues pratiquant sur Herstal et Marche exercent également au CHU, la question de l'incorporation des protocoles de traitements au thésaurus et des modalités de prescription est d'office éludée, facilitant drastiquement le processus. Le prochain exercice, d'une autre ampleur, sera probablement d'intégrer l'activité d'hôpitaux avec des pratiques médicales distinctes au processus de sous-traitance. Les premières discussions avec deux hôpitaux du Réseau Elipse au sein duquel les oncologues ne sont pas liés au CHU et où le processus de prescription informatisée est inexistant, ont débuté fin septembre 2025.

Une fois la phase de rodage accomplie, il faut s'atteler sans délai à mettre en place des indicateurs de suivi et de performance de l'activité. Comme c'est le cas actuellement, les différents paramètres relatifs à l'activité de préparation doivent être récoltés dans un outil de pilotage (Qlikview®) de façon à inclure les données relatives à la sous-traitance et pouvoir générer de nouveaux rapports. D'autres informations doivent être consignées dans des tableaux de recueil afin de suivre, en accord avec l'établissement donneur d'ordre, à minima :

- le nombre de préparations sous-traitées en fonction du temps (par an, par mois, par jour, par créneau horaire) ;
- le pourcentage de conformité de la demande ;
- le pourcentage de conformité de la livraison ;
- le pourcentage de non-conformité de la préparation réalisée ;
- le nombre et le coût des pertes suite à une non-administration ;
- le niveau de satisfaction du donneur d'ordre ;
- le niveau de satisfaction du prestataire ;
- les heures supplémentaires prestées chez le prestataires.

La sous-traitance formalisée de la préparation des traitements de chimiothérapie devient une option de choix pour les institutions qui ne peuvent s'aligner aux requis des normes entrant en vigueur. Pour la Belgique, il s'agit d'un pôle d'activité foncièrement novateur, de surcroît entre institutions appartenant à des Réseaux de soins différents. Cette mise en œuvre doit faire l'objet d'un suivi rapproché et le mode opératoire devra probablement être ajusté dans le respect du

cadre réglementaire tout en préservant les patients des 2 établissements de soins partenaires des éventuelles répercussions de la mise en œuvre d'un tel chantier. Si pour le pharmacien et les autorités de santé ce sont les aspects qualitatifs qui, bien souvent, font l'objet des préoccupations, pour le patient, c'est une toute autre vision. Or, en dehors de l'hôpital, peu de gens imaginent ce qui se déroule dans les coulisses et les imbrications complexes qu'il faut maîtriser pour satisfaire les besoins des patients qui, bien souvent, ne s'expriment que sur le temps d'attente pour être soignés[237], [238], [239]. À l'avenir il s'agit donc concilier maîtrise de la production aux normes de qualité stricte sans affecter les attentes des patients.

Conclusions et perspectives

Les premières traces de préparations pharmaceutiques en Pays de Liège datent du IV^{ème} siècle. Que de chemin parcouru jusqu'à nos jours entre les différents sites où des soins ont été prodigués à la population... Que d'évolutions dans les écrits qui ont cadré la profession de pharmacien et ses actes... Que de substances manipulées pour prendre soin de nos malades. Quel changement drastique en pharmacie hospitalière le 24 décembre 2020 quand un Arrêté royal a mis en place de nouvelles normes pour la réalisation des préparations, alors qu'aucun texte n'avait légalement cadré cette activité depuis 1885. Que de moyens mis en œuvre pour atteindre la finalité attendue ! En tant qu'hôpital public, la construction d'une vaste zone de production de médicaments conforme aux normes PIC/S010.4 a demandé des années de recherche, de contacts, de déconvenues et de succès. Si en termes de temps et d'argent c'est sans doute cette phase du projet qui chiffre le plus, c'est la mise en service, mais surtout le maintien en activité de la zone qui s'avèrent être les plus consommateurs de ressources. La ségrégation des locaux et des activités requiert davantage de personnel, de même que toutes les nouvelles prestations à effectuer en termes de formation, documentation, contrôles, validations. Cette évolution ne peut pas être suivie par tous pour diverses raisons. Comme dans beaucoup de métiers et comme également entendu chez nos voisins, nous devons faire face à un manque cruel de personnel, de surcroît correctement formé et compétent. Une autre raison évidente du besoin criant de ressources est l'absence totale de financement de l'activité de préparation en milieu hospitalier. Bien que cela ait toujours été le cas, les dernières exigences qui, parfois, se surajoutent au contexte réglementaire, mettent ce pôle d'activité sur la sellette dans certaines institutions qui préfèrent faire fabriquer auprès de sociétés de sous-traitance ou confier les préparations à des confrères. Fidèle à ses origines de combattant et aux enseignements reçus, nous avons décidé de ne pas nous apitoyer et nous laisser envahir par le négativisme d'une partie de la corporation mais plutôt de relever les nouveaux défis en démontrant que des choix portés par le pharmacien hospitalier de façon bien réfléchie permettent de répondre aux exigences des normes mises en place et de s'inscrire dans la démarche de qualité dont il faut faire montre dans le domaine des bonnes pratiques. Avec la mise au point du test combiné TRA/TCC, nous démontrons qu'il est possible, avec des moyens humains et financiers tout à fait raisonnables, de qualifier les opérateurs qui réalisent des préparations aseptiques de façon efficace et ludique. En parcourant l'USP nous avons pu mettre au point une méthode exploitable par tous, pour déterminer une date de péremption sur les conditionnements de doses unitaires utilisés dans chaque hôpital, et ce à coût et temps relativement négligeables. L'algorithme décisionnel que nous proposons est relativement facile à adopter et les éléments décisionnels disponibles, dans la grande majorité des cas, dans les RCP des spécialités pharmaceutiques rassemblées et tenues à jour sur le site de l'AFMPS. Au moment de clôturer ce travail, il me semble cocasse d'ajouter une information de

dernière minute, approuvée par le Conseil général de l'INAMI le 23 octobre 2025. Il s'agit d'une note budgétaire qui s'inscrit dans le cadre du plan fédéral de lutte contre la résistance antimicrobienne visant à réduire le gaspillage et l'automédication en délivrant uniquement la quantité strictement nécessaire d'antibiotiques prescrits pour le traitement du patient en pharmacie ouverte au public. Pour les cas où le pharmacien d'officine devra effectuer un comptage, un reconditionnement et un étiquetage (soit environ 25% des prescriptions d'antibiotiques), ce dernier percevra un supplément d'honoraire de 5,2 € HTVA (en plus de la tarification standard à l'unité). À terme le souhait est de soumettre les benzodiazépines et les opioïdes au même principe, après évaluation de la phase pilote. Le communiqué aborde le problème de l'adaptabilité des logiciels de prescription et de l'effort supplémentaire à demander aux médecins pour rédiger des prescriptions à l'unité mais, pour l'aspect pharmaceutique sur la date de péremption à apposer sur le conditionnement fourni au patient ou sur le conditionnement entamé à la pharmacie, il n'y a aucune mention actuellement[240]. Affaire à suivre ! Pour garantir la qualité des traitements préparés jusqu'à l'administration au patient et défendre des positions que le pharmacien est obligé d'adapter pour répondre aux besoins, nous avons caractérisé 6 anticorps monoclonaux au moyen des meilleures techniques analytiques. Nous avons ainsi pu démontrer que l'ocrélizumab reste stable une fois dilué pour une administration intraveineuse durant 28 jours. Nous avons également prouvé que l'intégrité de 5 anticorps monoclonaux, parmi les plus utilisés en onco-hématologie, n'est pas affectée par le transport effectué au moyen d'un système de transport pneumatique. Ces développements expérimentaux nous ont permis de collaborer avec de nombreux services universitaires, ce qui offre encore de très belles perspectives de travaux de recherche à mettre sur pieds. Enfin, nous avons souhaité mettre sur pieds dès à présent des projets qui nous semblent très importants et qui vont sans aucun doute se mettre en place dans un futur plus ou moins proche. Nous avons mis en place toutes les conditions pour débiter la sous-traitance de préparations de chimiothérapie pour des hôpitaux tiers dans la cadre strict de l'AR de septembre 2020. Au moment de coucher ces dernières lignes, nous avons des demandes pour récupérer les préparations de 2 établissements hospitaliers supplémentaires. Dans un autre registre intimement lié à la préparation des médicaments, nous avons mis en place l'Assurance-Qualité du secteur de gestion des médicaments expérimentaux selon une trame fortement inspirée des normes PIC/S010.4. Fidèles à notre profil académique et notre esprit de partage, l'ensemble de nos documents de gestion documentaire est disponible en accès libre.

Forts de cette expérience, nous démontrons de la sorte notre capacité à intégrer les normes PIC/S010.4 à nos activités de préparation.

Dans cette finalité hautement recherchée, il ne faut pas oublier les besoins spécifiques du patient, de surcroît dans un hôpital universitaire, où tous les moyens possibles doivent être déployés pour offrir un service attendu. Les préparations disponibles sont justifiées par le besoin clinique et le développement de certaines formulations est impérieux en raison de l'absence de disponibilité de spécialités pharmaceutiques sur le territoire belge. C'est le cas des collyres de ciclosporine. En Europe, plusieurs spécialités à usage ophtalmique renfermant de la ciclosporine sont commercialisées : Ikervis®, Verkazia®, Vevizye®. En Belgique ces spécialités disposent d'une AMM mais ne sont pas commercialisés ; en raison d'un refus de remboursement par l'assurance maladie-invalidité disent les ophtalmologues. Nous préparons des collyres de ciclosporine depuis plus de 20 ans. Les premières formulations ont été mises au point en France et nous avons hérité des formulations de l'Hôpital national des Quinze-Vingts à Paris. Initialement formulée à partir du contenu des gélules de Néoral®, cette préparation a subi de nombreux changements de composition. La formule actuellement préparée est réalisée à partir de ciclosporine et d'huile de ricin. La demande pour cette préparation de collyre huileux est énorme, elle a pour indications dans l'AMM des spécialités le traitement de la kératite sévère et la kérato-conjonctivite vernale mais est aussi préconisée dans la prise en charge de la GVH oculaire chez les patients greffés par des CSH, le syndrome de Gougerot-Sjödren et le rejet aigu de greffe de cornée. La demande dépasse les capacités de production et nous avons dû mettre en place des règles strictes de délivrance limitant le nombre de flacons à dispenser par patient et par mois à 4. Nous avons toujours développé la formulation de nos préparations de façon à suivre l'évolution des mises au point publiées dans la littérature ou mises au point par les collègues mais depuis la commercialisation des spécialités, ce sujet n'est plus traité par ces derniers et nous avons décidé de nous lancer, en collaboration étroite avec le laboratoire de technologie pharmaceutique de Madame la Professeure Brigitte Evrard et la supervision de Mme Anna Lechanteur, dans la formulation d'une nouvelle préparation, sous forme d'émulsion, à base d'excipients déjà présents dans des compositions à usage ophtalmique commercialisées et ayant déjà donc fait preuve de leur innocuité. Le travail a abouti à la formulation d'un collyre huile de ricin dans l'eau avec comme tensioactif le stéarate de polyoxyéthylène 40, du glycérol comme isotonisant et stabilisant, de l'HPMC 4000 comme viscosifiant et un tampon phosphate ad pH 7.4. Le collyre obtenu présente une osmolalité de ≈ 318 mOsm/kg, des gouttelettes d'une taille de ≈ 160 nm et une stabilité avant crémage de 20 minutes. Après agitation modérée du flacon, la taille des gouttelettes reste inchangée. Le développement s'est arrêté là pour 2 raisons. La première est d'ordre réglementaire, la deuxième est d'ordre éthique. Le tensioactif existe sous forme de matière première de grade pharmaceutique mais ce n'est pas une matière première autorisée en Belgique pour les officines. L'Arrêté royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse

des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine envisage (Art. 3, §4) que le pharmacien d'officine peut utiliser une matière première non autorisée mais uniquement pour l'exécution d'une préparation magistrale (dans ce cas, un certificat d'analyse doit accompagner chaque récipient contenant la matière première). Peu de temps après la mise au point de la formulation, la loi du 29 février 2024 relative aux matières premières utilisées par les pharmaciens a été publiée. Les articles 18, 19 et 20 traitent de la possibilité pour le pharmacien hospitalier d'utiliser, selon les conditions bien définies, des matières premières à usage limité mais malheureusement cette loi, publiée le dans le Moniteur belge le 27 mai 2024, n'entrera « en vigueur à une date à fixer par le Roi et au plus tard le premier jour du vingt-cinquième mois après sa publication » soit, après contact avec l'Agence, au 1^{er} juin 2027. Nous ne pouvons donc pas, légalement, utiliser le tensioactif de la formulation développée pour proposer à nos patients un collyre sans doute mieux toléré et délivrable en quantités suffisantes pour répondre à la demande. Le second obstacle est d'ordre éthique. En collaboration avec le Professeur Bernard Duchesne, ophtalmologue spécialiste de la cornée, nous souhaitons interroger une vingtaine de patients sur la satisfaction de la nouvelle formulation en comparaison avec la formulation actuelle, huileuse. En vue de déposer un dossier auprès du Comité d'éthique hospitalo-universitaire du CHU de Liège, une discussion a été initiée afin de s'informer sur le dossier à fournir pour réaliser une enquête de satisfaction auprès de patients dans le cadre de la réalisation d'un travail de fin d'études. Après avoir exposé notre démarche, il s'avère que le comité juge notre demande non pas comme une enquête de satisfaction, ni une étude prospective non interventionnelle mais comme une étude interventionnelle avec le CHU de Liège comme promoteur, à soumettre sur CTIS¹²⁸. Avec les moyens dont nous disposons et avec une préparation hospitalière réalisée dans un établissement de soins, il est impossible d'arriver à respecter ces consignes. Face à cette situation ubuesque, quel est l'avenir des préparations réalisées dans les établissements de soins pour répondre aux besoins spécifiques des patients ? Dans un souhait de transparence et de respect du cadre légal, comment l'hôpital universitaire va-t-il pouvoir continuer à faire évoluer sa pratique au bénéfice des patients ? Dans la même lignée que le cadre français, néerlandais et allemand, il serait utile de pouvoir réunir les Autorités, les universitaires et les pharmaciens hospitaliers au sein de groupes de réflexion pour cadrer de façon adaptée l'art du préparatoire dans les établissements de soins de santé et avancer de

¹²⁸ Le CTIS (Clinical Trials Information System) est une plateforme européenne centralisée qui permet de gérer, soumettre et suivre les essais cliniques dans l'Union européenne, conformément au règlement européen 536/2014. Il vise à simplifier les démarches pour les promoteurs, harmoniser les procédures entre pays et améliorer la transparence des données sur les essais cliniques.

concert pour faire face aux nouvelles situations ; l'exemple du référentiel allemand à l'égard de la préparation des phages est parlant dans ce sens.

Outre la révolution de l'arrivée des premières normes cadrant l'activité des préparations de médicaments dans les pharmacies des établissements hospitaliers, les évolutions pharmaceutiques changent drastiquement les perspectives thérapeutiques.

L'impression 3D de médicaments connaît un essor remarquable, permettant une personnalisation sans précédent des traitements. Cette technologie permet d'adapter la forme, le dosage et même le goût des médicaments, facilitant ainsi l'observance chez les enfants et les patients polymédiqués. En France, l'institut Gustave Roussy et le CHU de Nîmes intègrent désormais des imprimantes 3D pharmaceutiques pour produire des médicaments sur mesure, combinant plusieurs actifs dans un seul comprimé ou adaptant les dosages aux besoins spécifiques des patients. Par ailleurs une start-up a pour ambition de déployer la solution d'impression qu'elle a mise au point dans des pharmacies hospitalières et des pharmacies ouvertes au public. Pour garantir la qualité et la sécurité de ces nouveaux types de préparation pharmaceutique, il faudra inclure un nouveau cadre réglementaire concernant les équipements de production, les matériaux utilisés, la qualification des processus et les contrôles libératoires sur cette nouvelle forme galénique. De son côté, l'industrie pharmaceutique déploie également cette technologie et la firme pharmaceutique chinoise Triastek[241] a annoncé récemment avoir reçu une autorisation de la FDA pour la phase de développement clinique d'un 4^{ème} médicament imprimé en 3D. La première formulation « T19 », approuvée en 2021, concerne un médicament pour la polyarthrite rhumatoïde. En mars 2022, un médicament pour les troubles cardiovasculaires et de la coagulation « T20 », sous forme de libération prolongée à une prise quotidienne a été à son tour approuvé. Les deux dernières sorties, de novembre 2022 pour la rectocolite hémorragique « T21 » et de février 2025 pour le « T20G » sont des formulations ciblées, la première pour une libération dans le côlon, l'autre pour rétention gastrique et libération prolongée. D'autres concepts sont dans le pipeline de cette firme[242]. À la vitesse où ces développements progressent, il faut s'attendre au sein des officines hospitalières à intégrer cette nouvelle approche thérapeutique et à maîtriser les nouvelles exigences réglementaires qui ne manqueront pas de cadrer cette activité.

La phagothérapie, qui utilise des virus bactériophages pour cibler et détruire des bactéries pathogènes, connaît un regain d'intérêt face à la montée de l'antibiorésistance. Selon l'OMS cette résistance pourrait rendre inefficaces des décennies d'avancées médicales, entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Les phages, spécifiques à certaines souches bactériennes, offrent une alternative ciblée et personnalisable, notamment pour les infections

multirésistantes[243], [244]. C'est la Géorgie qui est l'acteur historique de la phagothérapie, ayant traité plus de 8 400 patients depuis 2018 avec des phages personnalisés et montrant une amélioration clinique rapide, notamment pour les infections ostéoarticulaires, urinaires et pulmonaires chroniques[243]. En Europe, l'usage de la phagothérapie est bien plus confidentiel et à la recherche d'un cadre. En France, l'ANSM autorise son usage via des autorisations temporaires d'utilisation nominatives. Environ 90 patients ont été traités en 2024, souvent en association avec des antibiotiques, pour des infections ostéoarticulaires, pulmonaires ou urinaires causées par des bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella pneumoniae*. En Belgique, l'Hôpital militaire Reine Astrid de Neder-Over-Heembeek (HMARA) se revendique centre européen pour la phagothérapie pour l'isolement, la caractérisation et la production de phages thérapeutiques. En 2024 un accord a été signé avec la société Vésale Bioscience pour produire des phages dans les zones à atmosphère contrôlée de l'HMARA. La même année un article décrit les bénéfices pour une cohorte de plus de 100 patients dans une étude observationnelle[245]. En Suisse enfin, le CHUV est le seul centre suisse à avoir répondu aux exigences de l'autorité nationale Swissmedic en déposant une demande d'autorisation pour la production de phages, dans le respect des BPF de l'Eudralex, ce qui va pouvoir déboucher sur des essais cliniques de phase I [246]. La Pharmacopée Européenne quant à elle a adopté en mars 2024 un chapitre général (5.31) dédié aux médicaments utilisés en phagothérapie[247]. Pour le pharmacien hospitalier, de nombreuses questions au sujet de la manipulation des phages émergent. Une fois les problèmes réglementaires réglés, de nombreuses questions sur des aspects pratiques se posent. Dans quelles conditions de production faut-il manipuler cette matière première ? L'environnement, le manipulateur doivent-ils être protégés ? Une préparation séquentielle au sein d'une zone d'autres préparations stériles, toxiques ou non, peut-elle être envisagée ou faut-il des équipements dédiés ? Comment valider les procédures de nettoyage ? Comment exercer un contrôle libératoire sur une matière non identifiable, non quantifiable au sein des pharmacies hospitalières ? Comment gérer le problème des endotoxines dont la présence est inéluctablement présente autrement qu'en imposant au pharmacien de manipuler des quantités infinitésimales ? Alors que des patients reçoivent des traitements, il n'y a pas actuellement d'accord consensuel sur la manière de procéder. La réflexion commune de sociétés savantes et des Autorités, avec le concours et l'expertise des fabricants devrait être menée afin de pouvoir rapidement offrir de nouvelles perspectives de prise en charge aux patients, en toute sécurité[248].

Un autre OVNI dans le domaine de la production en officine hospitalière est le microbiote intestinal. Le microbiote intestinal, composé, par gramme de selles, de plus de 10^{10} bactéries,

archées, virus et eucaryotes, joue un rôle clé dans la santé humaine via des fonctions métaboliques, immunitaires et neuroendocriniennes. Les dysbioses, ou déséquilibres du microbiote, sont associées à de nombreuses pathologies, allant des infections récurrentes aux maladies métaboliques voire neuropsychiatriques. La transplantation fécale (*Fecal microbiota transplantation* – FMT) est la stratégie thérapeutique la plus étudiée pour restaurer un microbiote sain mais d'autres approches émergent. Les infections récurrentes à *Clostridium difficile*, souvent consécutives à une dysbiose induite par les antibiotiques sont une des premières indications du FMT. Les méta-analyses confirment une réduction significative des récurrences et cette approche thérapeutique est devenue le traitement de référence pour cette affection selon les guidelines de l'ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*) et de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), avec des taux de guérison supérieurs à 90% soit bien plus que ceux obtenus avec la vancomycine ou la fidaxomicine[249]. D'autres indications thérapeutiques sont mises en avant dans la littérature avec des résultats bien moins unanimes. Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des résultats mitigés ont été obtenus dans l'étude de Sokol et al. avec une amélioration clinique et endoscopique dans 30 à 50% des cas mais surtout en association avec des immunomodulateurs[250], [251]. Des études plus sporadiques sont menées dans d'autres pathologies mais avec des résultats ou des méthodologies discutables qui demandent davantage de recul : syndrome métabolique et obésité, diabète de type 2, autisme, dépression, maladie de Parkinson, eczéma atopique, sclérose en plaque (modèle murin)[252], [253], [254], [255]. Quelle que soit l'utilisation qui en est faite, le cadre pour la réalisation des préparations est variable. L'Union européenne travaille sur un cadre commun mais les approches nationales restent hétérogènes. En Belgique le microbiote fécal est considéré comme du matériel corporel humain. En France l'ANSM encadre les FMT, notamment pour la sécurité des dons et la préparation en pharmacie hospitalière. Aux Pays-Bas, une banque nationale (*Netherlands Donor Feces Bank*) fournit les échantillons standardisés de TMF qui sont traités comme des médicaments depuis 2019. En Allemagne cela reste une procédure médicale expérimentale réalisée dans des centres spécialisés avec une préparation en pharmacie hospitalière. Enfin en Suisse le microbiote fécal est classé comme un médicament avec une autorisation de Swissmedic pour la collecte, la préparation et la distribution. Le CHUV est le premier centre accrédité pour produire un médicament de FMT (gélules ou suspension)[256], [257]. Sur le plan pharmaceutique, plusieurs défis devront être relevés par le pharmacien, s'il devient acteur du processus en Belgique. La matière première est vivante, de composition variable et ses principes actifs sont inconnus, ce qui est un concept tout à fait révolutionnaire. Les formulations les plus basiques consistent à remettre en suspension les selles d'un donneur en vue d'une administration par sonde ou, plus rarement par lavement ou

colonoscopie. Cependant, pour des raisons évidentes, des formulations innovantes ont été développées avec des technologies de pointe comme la lyophilisation pour la réalisation de gélules ou encore la mise au point de particules à base d'alginate enrobées[257], [258]. Les interrogations générées par la manipulation des phages restent d'actualité dans ce cas de figure-ci. Comment concevoir la manipulation d'un microbiote fécal dans un environnement conforme aux PIC/S010.4 ?

Que ce soit pour les exemples développés ou tous ceux à venir, il faut pouvoir proposer au niveau national ou européen des recommandations afin de fournir des guidelines aux pharmaciens. Malheureusement les Autorités ont souvent tendance à se pencher sur les aspects réglementaires et cliniques mais peu sur les aspects pratiques. Dans les cas précédemment énumérés, en l'état actuel du contexte, il nous semble impossible de proposer des protocoles de prise en charge qui respectent en tous points les exigences légales et qui garantissent la sécurité du patient et du personnel, ce dont nous devons être garants.

Sur d'autres aspects, la préoccupation des extractibles et relargables des matériaux de conditionnement grandit au fil des ans. Les extractibles sont des composés qui peuvent être libérés d'un matériau sous des conditions extrêmes, comme des solvants ou des températures élevées tandis que les relargables sont des substances qui proviennent de matériaux dans des conditions normales d'utilisation. En 1998 une épidémie de cas d'érythroblastopénie chez les patients traités par érythropoïétine a été observée. Les investigations ont révélé que certains lots d'Eprex® favorisaient une réponse immunitaire. Jusqu'alors, l'Eprex® était formulé avec de l'albumine humaine comme stabilisant puis, pour contrer la transmission hypothétique d'agents infectieux (et réduire les coûts de fabrication), le fabricant a utilisé le polysorbate 80. Cette nouvelle formulation a favorisé la formation d'oligomères d'époïétine et a exposé des épitopes immunogènes, normalement masqué. Au même moment, les flacons de verre d'Eprex® ont été remplacés par des seringues préremplies avec un joint en caoutchouc et un corps en polypropylène. Des relargables de ce nouveau conditionnement ont interagi, eux aussi, avec le principe actif, altérant sa structure et son immunogénicité. Parmi les substances incriminées, on identifie des composés organiques tels que des phtalates, du butylhydroxytoluène mais aussi des métaux. Le tungstène, utilisé dans les aiguilles, a catalysé l'oxydation de l'époïétine et a également favorisé la formation d'agrégats. Près de 250 cas ont été rapportés entre 1998 et 2004, avec 10 à 20 décès directement attribuables à l'érythroblastopénie immunologiquement induite [259], [260], [261], [262]. C'est le déclencheur d'une prise de conscience de l'importance des relargables et des interactions contenant – contenu et les textes de l'ICH et de l'USP ont été renforcés (ICHQ6B sur les biotechnologies, USP <1291> sur l'évaluation de l'immunogénicité,

USP <1664> sur l'évaluation des relargables). En milieu pharmaceutique hospitalier, les matériaux en contact avec les préparations sont principalement les contenants (flacons, poches, seringues), les dispositifs médicaux (tubulures, aiguilles, filtres) voire même certains équipements de production (mélangeurs, pompes). Avant l'arrivée de la polyoléfine ou des multicouches comme matériaux constitutifs des poches de perfusion, il n'y avait que le PVC et la présence de certains tensioactifs dans les formulations était connue pour générer des interactions avec certaines chimiothérapies[263], le propofol[264] ou encore l'alimentation parentérale[265]. En 2020 une alerte a été émise par un fabricant de seringues sur la présence de traces de silicone dans des contenants de 1 ml, couramment utilisées pour la préparations d'injections intraoculaires. Cela faisait sans doute suite à la publication de Melo[266] qui a mis en évidence la libération de gouttelettes d'huile de silicone à l'usage et préconisant dès lors des seringues spécifiques à l'usage ophtalmique. Depuis la fin de la crise sanitaire ces dispositifs sont désormais utilisés en lieu et place de la présentation « tout usage ». Récemment l'équipe du CHUV a évalué les relargables de préparation qu'ils réalisent. Que ce soit dans des seringues en polypropylène préremplies de vancomycine, dans des poches en EVA d'alimentation parentérale ou d'insuline diluée dans des flacons en COC (copolymère oléfine cyclique), de nombreux contaminants sont retrouvés ; des composés issus du marquage de la seringue voire de l'étiquetage sont même identifiés (Figure 187)[267], [268].

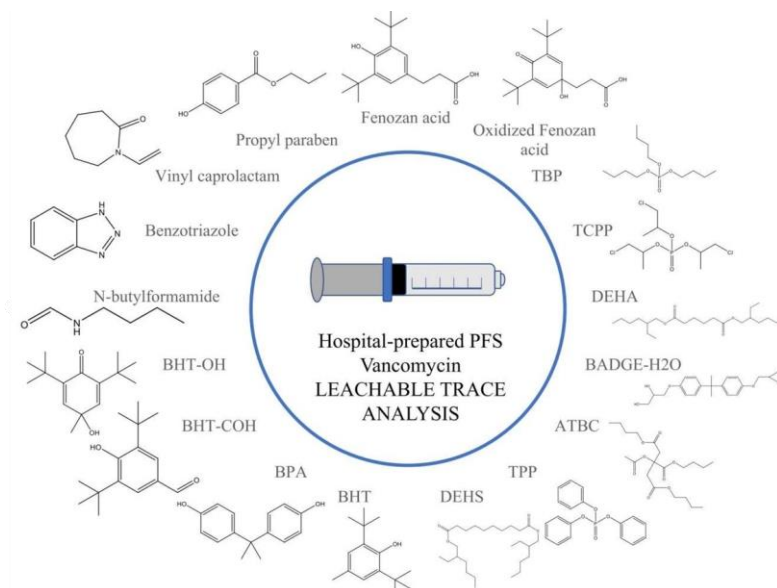


Figure 187 : Relargables identifiés dans des seringues en polypropylène prêtes à l'emploi de vancomycine 5 mg/ml[268].

Au regard de ces éléments et des tendances de plus en plus poussées à demander aux pharmaciens de proposer aux unités de soins des préparations prêtes à l'emploi en vue de réduire les risques liés à la préparation en salle et à l'administration, il ne faudrait pas induire un nouveau

risque. En conséquence, la conclusion du papier de Bello et al. [269] qui met en exergue la nécessité d'une approche multidisciplinaire et multi-professionnelle pour l'évaluation des risques afin de garantir le plus haut niveau de sécurité des patients et d'efficacité des traitements ne peut être que suivie et il faudra, à l'avenir, construire des recommandations et mettre au point des modèles expérimentaux afin que des catastrophes semblables à « l'affaire Eprex® » ne se reproduisent.

Une autre préoccupation des pharmaciens hospitaliers est de répondre à l'une des exigences des PIC/S010.4 concernant la contamination croisée. La contamination croisée, c'est la contamination d'un matériel ou d'un produit par un autre matériel ou un autre produit. Au point 3.3.4, il est bien stipulé que « le matériel et les produits doivent être stockés et manipulés de manière à [...] éviter la contamination croisée [...] ». Au point 5.3, il est mentionné que « toutes les mesures techniques et organisationnelles permettant d'éviter la contamination croisée doivent être prises ». Dans l'annexe 1 des PIC/S010.4, aux points 40 et 54, « la préparation simultanée de différents produits avec différentes formules au même poste de travail doit être évitée. [...] Afin d'éviter toute erreur, une vigilance particulière est requise lorsqu'une séquence de produits similaires est préparée au cours de la même séance de travail pour plusieurs patients (ex. différentes concentrations d'une préparation cytotoxique) » et « les éléments clés de la préparation aseptique incluent : [...] (e) la séparation [...] pour éviter toute contamination croisée ou mélange accidentel de prescription ou de produits ».

Pour l'heure l'exigence de l'Inspection de la Pharmacie est de demander des flux de préparation séparés ; ce à quoi le CHU de Liège a cédé en créant des espaces séparés pour la préparation des anticorps monoclonaux et pour la préparation des autres anticancéreux. Cependant cette approche est trop simple et la réflexion doit être poussée plus loin. En effet, qu'en est-il des molécules conjuguées anticorps – médicaments ? Le risque de contamination croisée entre deux familles de molécules est-il plus important que celui d'une contamination entre 2 anticorps monoclonaux ayant des cibles totalement différentes ? Comment doit-on gérer une nouvelle classe thérapeutique future ? Certaines études ont analysé la contamination chimique en situation réelle avec des techniques séparatives analytiques de pointe[270] et d'autres ont validé une procédure de préparation robotisée au moyen d'agents fluorescents[271]. Ces méthodes font appel des techniques indisponibles dans la majorité des hôpitaux et, pourtant, l'absence de contamination croisée dans un processus de préparation hospitalière est une préoccupation généralisée. En conséquence, il semble essentiel de mettre au point une méthode analytique qui puisse prouver que la manipulation concomitante de deux molécules dans le même environnement de travail n'entraîne pas de contamination croisée. Ce protocole doit être simple

à mettre en œuvre de façon à pouvoir proposer cette méthode à d'autres établissements hospitaliers pour valider dans chaque pharmacie son propre flux de préparation. L'idée est de mener une étude en utilisant comme traceurs 2 molécules fluorophores aux spectres d'émission bien distincts et en analysant par fluorimétrie la présence d'une hypothétique contamination croisée. L'hypothèse de recherche est : lorsque deux agents fluorescents sont manipulés dans les conditions de travail, il y a moins de 0,05% de contamination croisée.

Les molécules fluorophores identifiées sont : l'alcool benzylique et la quinine. Leurs spectres sont bien distincts et les molécules ne sont pas toxiques, ouvrant la perspective vers la qualification d'autres types de manipulations (Figure 188).

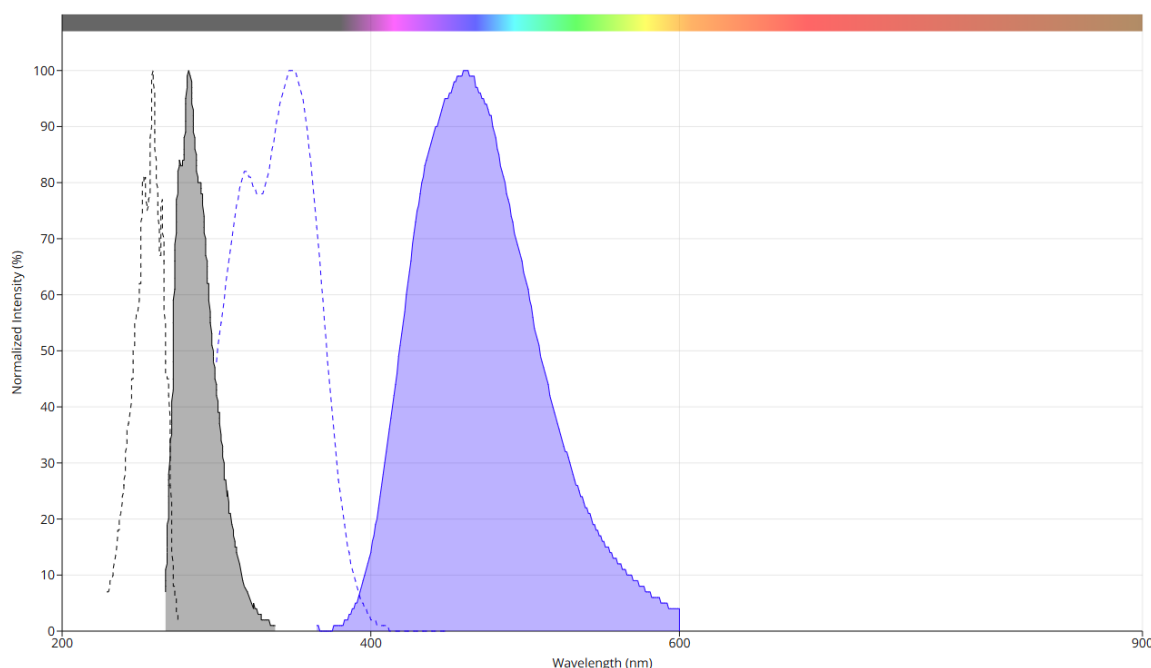


Figure 188 : Spectres de l'alcool benzylique (gris) et de la quinine (mauve).

Le protocole expérimental à mettre en place consiste à :

- Réaliser des droites de calibration pour :
 - L'alcool benzylique
 - La quinine
- Analyser les spectres des 2 fluorophores mélangés dans des rapports distincts de concentration
- Qualifier 12 opérateurs dans 2 environnements de travail différents au sein du CHU de Liège
- Proposer ce protocole expérimental gracieusement à plusieurs hôpitaux partenaires.

Sous réserve du comportement des fluorophores en solution et des limites de détection, ce protocole peut s'avérer simple et peu coûteux à mettre en œuvre et pourrait être proposé en

routine afin de démontrer que des manipulations de produits différents au cours d'une session de travail dans la même enceinte n'entraînent pas de contamination croisée.

Au-delà de ces projets déjà bien réfléchis à réaliser en collaboration avec l'ULiège, de nouveaux terrains de jeu font leur apparition et donneront de la matière à développer de nouveaux projets.

Nous sommes actuellement en train de valider le couplage d'un lyophilisateur à un isolateur en dépression. Nous souhaitons relancer la production d'anti-infectieux (gentamycine pour IT, tobramycine pour IT, sulfadiazinate de Na IV) mais aussi développer de nouvelles approches, notamment pour la réalisation de tests en allergologie ou de cures de désensibilisation. De premiers essais avec la benzylpénicilline Na débuteront début 2026.

L'utilisation de drones pour le transport de matières sera prochainement déployée au CHU de Liège pour des approvisionnements inter-sites dès le 2^{ème} trimestre 2026[272]. Bien que ce mode de transport ait déjà démontré son innocuité à l'égard des anticorps monoclonaux[94], il sera utile de poursuivre l'approche méthodologique menée avec la caractérisation système pneumatique et de suivre le comportement de médicaments réputés fragiles comme les médicaments conjugués ou les anticorps bispécifiques. L'un des avantages avancés pour le transport par drones est la réduction des émissions de CO₂ par rapport aux camions diesel, surtout dans les zones rurales ou peu denses et avec des colis relativement petits bien que l'impact écologique dépende fortement de la source d'électricité[273], [274], [275] mais est-ce défendable pour des médicaments coûteux et réputés à risque ?

Depuis quelques années l'impact environnemental est sujet à de nombreuses préoccupations en Europe et le secteur de la santé est régulièrement pointé du doigt. De nombreuses initiatives sont prises pour mettre en place dans les hôpitaux des programmes de développement durable, ciblant prioritairement l'activité du bloc opératoire où déchets des nombreux dispositifs médicaux utilisés et gaz anesthésiants contribuent pour beaucoup à noircir le tableau [276]. Lors de son congrès de 2025, le GERPAC a convié Mme la Professeure Valérie Sautou, pharmacien hospitalier nommée à la direction de la transformation écologique au CHU de Clermont-Ferrand à nous présenter des pistes de réflexion pour participer à la démarche de développement durable actuellement prônée dans nos institutions de soins[277]. S'il semble difficile de faire des concessions sur les dispositifs à usage unique, de surcroît en production de chimiothérapies stériles, ne peut-on pas agir sur la sobriété énergétique de nos installations ? Alors qu'elles sont de conception récente, ayant inclus les moyens d'optimisation énergétique (récupération de la chaleur, ventilation à débit variable, capteurs de présence), la zone de production du CHU de Liège consommait, en 2023, 800kWh par jour soit près de 300MWh annuels. Cela représente

l'équivalent de 15 tonnes de CO₂[278], ou encore 1,5 à 3 millions de kilomètres parcourus en voiture électrique[279]. Est-il possible d'agir ? Les exigences basées sur les normes de production industrielles sont-elles nécessaires dans tous les préparatoires des établissements de soins ? L'industriel répercute ces coûts sur le médicament fabriqué mais quelle attitude adopter en milieu hospitalier ? Mener collégialement, en collaboration avec les autorités, des études de risque et mettre en place des projets pilotes où les débits sont révisés et les contrôles accentués ? Compenser par le solaire ? En Suisse, à Neuchâtel, le « Centre for electronics and microtechnology », un laboratoire incluant une salle blanche de 500 m² dédiée à la recherche et à la production de modules solaires et un complexe de 1000m² de laboratoires, s'est équipé en 2023 de ses propres panneaux[280].

Une réflexion multidisciplinaire à large échelle devra sans aucun doute être menée.

Après avoir relevé le défi d'un nouveau règlement, fruit d'un travail rigoureux et collectif, il est essentiel de ne pas s'arrêter là. Cette réussite marque une étape, mais non un aboutissement. Il nous faut poursuivre sur cette lancée, en consolidant nos pratiques et en les enrichissant par des projets porteurs de sens. Le métier de pharmacien hospitalier ne se limite pas à la conformité réglementaire : il est avant tout un engagement envers la santé publique.

Pour faire vivre pleinement cette profession, il est indispensable de travailler en collégialité. Les projets à venir doivent réunir les expertises des professionnels de terrain, des universitaires et des autorités de tutelle. Ensemble, nous pouvons bâtir des initiatives innovantes, adaptées aux besoins réels du système de soins.

Mais au cœur de chaque démarche, n'oublions jamais notre raison d'être : le patient. C'est pour lui que nous innovons, que nous collaborons, que nous nous dépassons.

Ce travail doctoral s'est attaché à éclairer les défis majeurs auxquels est confronté le pharmacien hospitalier responsable des préparations, dans un contexte où l'innovation thérapeutique et la personnalisation des traitements redéfinissent en profondeur les pratiques. Sans jamais s'écarter de la rigueur imposée par la démarche « qualité » des standards PIC/S, cette recherche démontre qu'une approche pragmatique, ancrée dans un cadre scientifique exigeant et soutenue par l'expertise des chercheurs en sciences fondamentales, permet de concilier excellence et efficacité opérationnelles. En proposant des solutions concrètes et adaptées aux réalités du terrain, elle trace des pistes pour appréhender sereinement ce futur qui transforme déjà nos activités quotidiennes.

Les résultats obtenus renforcent le positionnement du CHU de Liège comme acteur clé dans la réalisation des préparations et le développement de traitements personnalisés, confirmant ainsi

son rôle central dans l'innovation thérapeutique. Cependant, l'enjeu ne se limite plus à une performance individuelle : il s'agit désormais de structurer une réponse collective au sein du Réseau, afin de garantir à tous les patients une offre de soins équitable, quels que soient leur lieu de prise en charge ou leur pathologie. Cette équité ne pourra être atteinte qu'à travers une organisation collaborative et distributive, évitant ainsi que la réalisation des préparations ne se concentre entre les mains de quelques établissements seulement.

À plus long terme, il apparaît indispensable d'envisager la création de groupes d'experts pluridisciplinaires, associant pharmaciens hospitaliers, académiques et autorités réglementaires. Leur mission serait de définir un cadre pragmatique et évolutif pour la réalisation des préparations au sein des hôpitaux belges, capable de s'adapter aux avancées scientifiques tout en préservant la sécurité et la qualité des soins. Une telle démarche permettrait également de clarifier les frontières entre les activités hospitalières et le monde industriel, dont le cadre normatif diffère fondamentalement. Sans cette réflexion collective, le risque serait de voir émerger des disparités, voire des dérives, qui pourraient compromettre l'accès universel à des traitements innovants et sûrs.

En définitive, cette thèse ne se contente pas de dresser un état des lieux ou de proposer des solutions techniques : elle plaide pour une vision partagée et responsable de l'avenir des préparations hospitalières. C'est en unissant nos forces, nos savoir-faire et nos réflexions que nous pourrons relever les défis de demain, tout en restant fidèles à notre mission première : offrir à chaque patient les soins les plus adaptés, dans un cadre éthique, scientifique et équitable.

Epilogue personnel

Rédiger cette thèse n'a pas toujours été une tâche aisée. Concilier l'exercice de mes responsabilités de chefferie, l'enseignement et la recherche a souvent représenté un défi au quotidien. Pourtant, dès les premières lignes couchées sur le papier, ce qui me semblait n'être que de banales opérations de production a pris une dimension bien plus profonde.

En retraçant ce parcours, j'ai mesuré le chemin accompli depuis les premiers soins dispensés à la maison Porquin, portés par toute une équipe qui, sans toujours en avoir conscience, contribuait à bâtir bien plus que son simple travail. Cette évolution est d'ailleurs le fruit de générations successives de pharmaciens passionnés, dont l'engagement et la transmission ont façonné notre pratique actuelle.

Cette démarche d'entreprendre une thèse sur un sujet ancré dans le pragmatisme s'est révélée être une véritable thérapie collective. Elle a permis de mettre en lumière l'évolution remarquable de ces dernières années, de créer des ponts entre les pharmaciens engagés dans la recherche fondamentale et ceux qui, comme moi, œuvrent dans un monde résolument tourné vers l'action envers le patient. Les échanges, les expérimentations et les réflexions partagées ont fait naître une dynamique nouvelle au sein de mon équipe.

Aujourd'hui, nous sommes entrés dans un cercle vertueux. Chaque pharmacien, animé par une volonté d'innovation, cherche à mettre en place de nouvelles pratiques, tandis que chaque préparateur s'investit dans l'évolution de notre métier.

Le cadre normatif, autrefois perçu comme une contrainte, est devenu un terrain d'opportunités. Il ne nous pèse plus, mais nous stimule, nous offrant de nouveaux défis à relever et nous incitant à repousser toujours plus loin les limites de notre pratique.

Ce travail est donc bien plus qu'un aboutissement personnel : il est le reflet d'une aventure collective, où chaque acteur, à sa manière, a contribué à transformer l'ordinaire en extraordinaire. Puisse cette dynamique perdurer, inspirant toujours plus de projets et renforçant l'exigence et la passion qui nous animent.



« Sans passion, il n'y a pas d'énergie ; sans énergie, il n'y a pas de progrès. »

Henry Ford

XV. ANNEXES

1 Annexe 1 : Anachronismes de l'AR du 31 mai 1885

Citons l'article 3bis qui énumère « *les instruments...[qui] doivent se trouver, en tout temps, dans les pharmacies :*

- *Alcoomètre centésimal*
- *Appareil à déplacement*
- *Appareil à distiller en verre avec réfrigérant*
- *Appareil de chauffage (bec Bunsen, lampe à benzine, à alcool, etc)*
- *Appareil pour produire de l'acide sulfhydrique*
- *Bain-marie*
- *Bain de sable*
- *2 ballons de Kjehdal*
- *Une série de 6 ballons ou matras en verre*
- *Ballon de 100 c.c. à col étroit, gradué en dixièmes de c.c.*
- *Bassine en cuivre rouge*
- *Bassine en métal émaillé ou étamé*
- *2 boules à décantation*
- *2 burettes montées, graduées en dixièmes de c.c.*
- *Une série de 6 capsules en porcelaine*
- *3 capsules de verre*
- *2 compte-gouttes officinaux*
- *2 creusets ou capsules en porcelaine pour incinération*
- *Une série de cribles et de tamis en fil de soie ou de métal, conformes aux indications de l'article « Pulveres »*
- *Une série de densimètre donnant les densités de 0,700 à 2 000¹²⁹*
- *Dessiccateur*
- *Emporte-pièce pour tablettes*
- *Entonnoir à doubles parois pour filtration à chaud*
- *Une série de 6 entonnoirs en verre*
- *Étuve à air*

¹²⁹ Sic : 0,700 à 2.000

- *Étuve à eau*
- *Flacons en verre blanc, flacons compte-gouttes, tubes compte-gouttes, flacons bouchés à l'émeri, pots à onguents, ampoules vides, boîtes, hosties et cachets en pain azyme, capsules gélatineuses, etc., et, en général, en quantités suffisantes tous les récipients nécessaires pour la conservation et la dispensation des médicaments*
- *Matras jaugés de 1 000 c.c., de 500 c.c., de 100 c.c., de 50 c.c.*
- *3 mesures cylindriques de 10 c.c., graduées en ½ c.c.*
- *2 mesures cylindriques de 25 c.c., graduées en c.c.*
- *Mesure cylindrique de 100 c.c., graduées en c.c.*
- *Microscope, comprenant 2 oculaires et 2 objectifs permettant des grossissements de 45 à 300*
- *Mortier en métal*
- *Une série de mortiers assortis en porcelaine*
- *Moule à ovules*
- *Moule à suppositoires*
- *Papier à filtrer blanc, en quantité suffisante*
- *Pycnomètre¹³⁰ de 10 c.c.*
- *Pilulier et granulier, avec règles divisées et disque*
- *2 pipettes de 1 c.c., graduées en dixièmes de c.c.*
- *2 pipettes de 10 c.c., graduées en dixièmes de c.c.*
- *Pipettes de 25 c.c., de 50 c.c., de 100 c.c.*
- *Pissette*
- *Presse à teinture*
- *Une série de 6 spatules ou couteaux assortis*
- *3 thermomètres médicaux contrôlés*
- *2 thermomètres de -10° à +110° et de 0° à 360°*
- *20 tubes à essais*
- *3 vases de Berlin de 50, 100 et 250 c.c.*
- *Balance à bras égaux, d'une portée minimum de 1 000 grammes, sensible au décigramme, ainsi qu'une série de poids décimaux exacts, spécialement affectée à cette balance et comprenant : 1 poids de 1 000 grammes, 1 poids de 500 grammes, 1 poids de 200 grammes, 2 poids de 100 grammes, 1 poids de 50 grammes, 1 poids de 20 grammes, 2 poids de 10 grammes, 1 poids de 5 grammes, 2 poids de 2 grammes, 1 poids d'1 gramme,*

¹³⁰ Sic : picnomètre

1 poids de 50 centigrammes, 1 poids de 20 centigrammes, 2 poids de 10 centigrammes, 2 poids de 5 centigrammes

- *Balance à bras égaux, de la portée minimum de 100 grammes, sensible, au moins, au milligramme, ainsi qu'une série de poids décimaux exacts, spécialement affectés à cette balance et permettant d'effectuer les pesées de toutes les charges comprises entre 1 milligramme et 100 grammes inclusivement*
- *Appareil à irrigation de 1 litre*
- *2 seringues pour injections hypodermiques à aiguilles de rechange*
- *Table de laboratoire équipée pour les opérations et les travaux d'analyse prescrits par la pharmacopée à proximité de laquelle se trouveront instruments et réactifs obligatoires »*

Citons également l'article 28 de ce texte qui autorise le pharmacien à utiliser le poids décimal :

« Les pharmaciens, dans l'exécution des prescriptions des médicaments, et, en général, pour tout ce qu'ils vendent ou délivrent, se serviront du poids décimal. S'il leur arrive des prescriptions formulées en poids médical ancien, ils sont autorisés à faire la réduction de ce poids sur le pied suivant : ils donneront pour la livre médicale, 375 grammes ; pour l'once, 31 grammes 25 centigrammes ; pour le gros, 3 grammes 9 décigrammes ; pour le scrupule, 1 gramme 3 décigrammes ; pour le grain, 65 milligrammes. ».

2 Annexe 2 : répertoire des préparations

0 Introduction

0.1 Préambule

La pharmacie hospitalière réalise des préparations pour un ou plusieurs malades du CHU de Liège.

- pour un patient particulier = préparation magistrale
- pour plusieurs patients ou groupes de patients = préparation hospitalière. Une préparation hospitalière doit faire l'objet d'une demande d'introduction au Formulaire Thérapeutique.

Nous ne réalisons pas de préparations pour les laboratoires, les autres pharmacies, les prestataires de soins en dehors de l'hôpital ni les vétérinaires. Ces préparations doivent être demandées dans les officines ouvertes au public.

Les préparations pour les patients ambulatoires ne sont réalisées que lorsqu'il n'existe pas de matière première disponible en officine au public ou que le mode opératoire requiert des techniques particulières. Si une officine ouverte au public refuse de réaliser une préparation réalisable, il faut adresser le patient dans une autre pharmacie ouverte au public.

Lorsqu'un patient bénéficie d'un traitement à partir d'une préparation réalisée à l'hôpital, la poursuite du traitement doit être organisée avec les officines ouvertes au public.

La pharmacie hospitalière réalise des préparations quand il n'existe pas de médicament semblable sur le marché belge ou étranger. Tout ce qui est commercialisé est proposé en 1^{ère} intention néanmoins, lorsqu'il y a une rupture de stock momentanée ou définitive d'une spécialité aux plus-values incontournables et que la préparation est réalisable, une fabrication interne peut être envisagée.

Seules les préparations faisant l'objet d'une documentation EBM sont réalisées pour autant qu'elles soient essentielles en milieu hospitalier (pas DHEA, pas de phytothérapie,...). Les préparations à base d'un principe actif retiré du commerce pour des raisons de sécurité ou de pharmacovigilance ne sont pas préparées.

La matière première doit être disponible sous forme de grade pharmaceutique et autorisée à la commercialisation en Belgique.

La formulation doit présenter une stabilité démontrée et être décrite dans des ouvrages scientifiques et/ou des publications de référence, accompagnées de méthodes analytiques validées et appropriées à son contrôle de qualité.

Sauf dans les cas dûment documentés et étayés par des études analytiques appropriées, aucun mélange de principes actifs n'est réalisé.

Les méthodes de production, les équipements, les locaux ainsi que le personnel impliqué doivent être disponibles et conformes aux exigences de qualité et de sécurité applicables.

Le pharmacien de garde exerce seul, sans possibilité de double contrôle des opérations effectuées. Par conséquent, seules les préparations magistrales urgentes, dont l'absence de réalisation en dehors des heures d'ouverture pourrait compromettre gravement l'état de santé du patient, sont autorisées.

0.2 Origine du document

L'ensemble des préparations réalisées entre 2014 et 2024 a fait l'objet d'une extraction des ordonnanciers manuscrit et informatique. Pour chaque libellé réalisé pour plus de 3 patients, une fiche de préparation a été rédigée. Le reste des préparations conserve le statut de préparation magistrale, réalisée selon des procédures génériques.

Ce document est le fruit d'un long travail de recueil, malgré le soin méticuleux apporté à sa rédaction une coquille a pu se glisser dans le document. Informez nous !
prodec.pharma@chuliege.be

0.3 Comment utiliser ce formulaire

Les préparations sélectionnées sont classées selon la méthodologie utilisée par le CBIP qui définit des classes pharmacologiques. Seul le 2^{ème} niveau de classification est mentionné.

Pour certaines préparations il y a potentiellement plusieurs catégories où le libellé pourrait être référencé. Pour faciliter la lecture, un seul emplacement a été privilégié.

Lorsque la préparation ne pouvait être référencée dans une classe existante, une catégorie « Divers » a été rajoutée.

Pour chaque préparation :

- Intitulé : désigne le libellé, structuré de façon non équivoque.
- Forme galénique : désigne la forme galénique, enrichie, le cas échéant, du conditionnement.
- Voie : désigne la voie d'administration. À des fins de compréhension les voies très particulières ont été regroupées sous des termes génériques.
- Indication : désigne l'usage auquel est destiné la préparation.
- Unidose : désigne les préparations destinées à être administrées en une fois au patient (contrairement au terme multidose).
- Multidose : désigne les préparations destinées à un usage répété, chez un ou plusieurs patient(s) (contrairement au terme unidose).
- Nominatif : désigne les préparations réalisées de façon magistrale en une seule unité par production.
- Lot : désigne les préparations réalisées en campagne de production.
- Ambulatoire ? : désigne le statut de délivrance.
 - Oui : la préparation est destinée aux patients ambulatoires.
 - Non : la préparation ne doit pas être délivrée aux patients ambulatoires.
 - Non (retour) : le traitement a été initié à l'hôpital et doit être repris par le patient pour la poursuite de sa prise en charge. Il n'y a pas de renouvellement de la prescription.
- EEN : excipient à effet notoire. Lorsque la préparation renferme des EEN, ils sont spécifiés.

Pour les préparations magistrales de traitements anticancéreux et apparentés, une liste des libelles est réalisée, avec la description du conditionnement final prêt à l'emploi tel que préparé.

0.4 Abréviations

CSH	Cellules souches hématopoïétiques
EEN	Excipient à effet notoire
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
GVHD	<i>Graft versus host disease</i>
HDJ	Hôpital de jour
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineuse
SC	Sous-cutanée
SO	Sans objet
SEP	Sclérose en plaques
Ser.	Seringue
VOD	<i>Venous occlusive disease</i>

1 Système cardio-vasculaire

1.1 Hypertension

Intitulé				Forme galénique	Voie
Clonidine pédiatrique 0.01 mg/ml, 15 ml				Solution	Orale
Indication					
Adjuvant anesthésie patients pédiatriques (amygdalectomie) (HDJ chirurgical)					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non (retour)	Potassium

1.4 Diurétiques

Intitulé				Forme galénique	Voie
Furosémide pédiatrique 2 mg/ml, 60 ml				Suspension	orale
Indication					
Diurétique de l'anse					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Sodium, saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Spironolactone pédiatrique 2 mg/ml, 50 ml				Suspension	orale
Indication					
Diurétique d'épargne potassique					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Parabens, saccharose

1.5 Bêta-bloquants

Intitulé				Forme galénique	Voie
Aténolol pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml				Suspension	orale
Indication					
Bêta-bloquant					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Propranolol pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml				Suspension	orale
Indication					
Bêta-bloquant – PAS hémangiome (→ Hemangiol®)					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose

1.6 Antagonistes du calcium

Intitulé				Forme galénique	Voie
Amlodipine pédiatrique 1 mg/ml, 50 ml				Suspension	orale
Indication					
Antagoniste du calcium					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

1.15 Médicaments divers

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Cardioplegic, 20 ml				Solution stérile (vial)		Coronaire	
Indication							
Arrêt de l'activité cardiaque en chirurgie à cœur ouvert							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Reperfusion cardiaque chaude, 200 ml				Solution stérile (poche)		Coronaire	
Indication							
Relance de l'activité cardiaque en chirurgie à cœur ouvert							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Solution reperfusion de Beyersdorf A + B, 1000 ml				Solution stérile (poche)		Artérielle	
Indication							
Reperfusion des membres ischémiés en chirurgie vasculaire							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

2 Sang et coagulation

2.1 Antithrombotiques

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Acénocoumarol 0,5 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Anticoagulant oral (ajustement dosage – comprimé sécable non quantitatif)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Énoxaparine pédiatrique 20 mg/ml, Y ml				Solution stérile (seringue)		SC	
Indication							
Anticoagulant HBPM							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	EEN ?	
						-	

3 Système gastro-intestinal

3.1 Pathologie gastrique et duodénale

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Oméprazole pédiatrique 2 mg/ml, 50 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Inhibiteur de la pompe à proton							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Sodium citrate 2,5 g				Poudre (pot)	Orale
Indication					
Antiacide pré-césarienne					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

3.3 Pathologies du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ursodéoxycholique acide 20 mg/ml, 50 ml				Suspension	Orale
Indication					
Ursofalk® en prévention de la VOD chez les greffés CSH					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ursodéoxycholique acide 50 mg/ml, 100 ml				Suspension	Orale
Indication					
Ursosalk® en prévention de la VOD chez les greffés CSH					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose

3.7 Affections inflammatoires du tube digestif

Intitulé				Forme galénique	Voie
Béclométhasone dipropionate 1 mg				Gélule	Orale
Indication					
Traitement des GVH digestives					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

3.8 Pathologie anale

Intitulé				Forme galénique	Voie
Prednisolone 10 mg				Suppositoire	Rectale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Acide trichloracétique 85%, 10 ml				Solution		Topique	
Indication							
Condylomes périaux							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
				EEN ?		-	

3.9 Médicaments divers

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Trémolières 3 litres				Solution stérile (poche)		Irrigation	
Indication							
Irrigation péritonéale (fistules, pancréatites,...)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

4 Système respiratoire

4.1 Asthme et BPCO

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Théophylline 10 mg/ml, 300 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Asthme (!! libération immédiate → répartir administration sur 4 prises/jour)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						Ethanol	

4.2 Antitussifs, mucolytiques et expectorants

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Sodium chlorure 50 mg/ml, 50 ml				Solution stérile (vial)		Inhalation	
Indication							
Assistance à l'expectoration – récolte des sputums							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

5 Système hormonal

5.3 Pathologie de la thyroïde

Intitulé			Forme galénique		Voie
Sodium lévothyroxine pédiatrique 40 microg/ml, 50 ml			Suspension		Orale
Indication					
Hormone thyroïdienne de substitution pour doses différentes des dosages disponibles					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Oui	éthanol, métabisulfite, parabens, saccharose

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Lugol 2,5%, 10 ml				Solution		Orale	
Indication							
Apport d'iode (préopératoire Basedow)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Lugol 5%, 10 ml				Solution	Orale
Indication					
Apport d'iode (préopératoire Basedow)					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

5.5 Corticostéroïdes

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Dexaméthasone 1 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Corticostéroïde							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Dexaméthasone 4 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde (oncologie principalement)					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Dexaméthasone 6 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde (COVID-19 principalement)					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Dexaméthasone 8 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde (oncologie principalement)					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Dexaméthasone 10 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Fludrocortisone 0,005 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Fludrocortisone 0,05 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Hydrocortisone 5 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Hydrocortisone 10 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Prednisolone 2,5 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Prednisolone 5 mg				Gélule	Orale
Indication					
Corticostéroïde					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

5.7 Médicaments divers du système hormonal

Intitulé				Forme galénique	Voie
Urée 15 g				Poudre (sachet)	Orale
Indication					
SIADH					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Urée 30 g				Poudre (sachet)	Orale
Indication					
SIADH					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Kétoconazole 400 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Syndrome de Cushing exclusivement							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

6 Gynéco-obstétrique

6.1 Médicaments dans les affections vulvovaginales

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Ciclosporine 4 mg/g, 50 g				Onguent		Vaginale	
Indication							
GVH vaginale (greffés CSH)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

7 Système urogénital

7.1 Troubles de la fonction vésicale

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Oxybutinine pédiatrique 1 mg/ml, 30 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Chirurgie de l'hypospadias en pédiatrie							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non (retour)	
						EEN ?	
						-	

7.4 Médicaments divers dans les problèmes urogénitaux

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Alun 10 mg/ml (1%), 3 l				Solution stérile (poche)		Vésicale	
Indication							
Cystite hémorragique réfractaire (BK polyomavirus chez greffés CSH, post-radique)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Alun 20 mg/ml (2%), 3 l				Solution stérile (poche)		Vésicale	
Indication							
Cystite hémorragique réfractaire (BK polyomavirus chez greffés CSH, post-radique)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

8 Douleur et fièvre

8.2 Analgésiques non opioïdes – Antipyrétiques

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Kétamine 5 mg/ml, 100 ml				Sirop		Orale	
Indication							
Analgésique (100 ml en hospi uniquement)							
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?		
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose, parabens		

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Kétamine 5 mg/ml, 300 ml				Sirop		Orale	
Indication							
Analgésique (300 ml en ambulatoire uniquement)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

8.3 Opiïdes

Intitulé				Forme galénique	Voie
Méthadone 1 mg/ml, 100 ml				Sirop	Orale
Indication					
Analgésique – pas pour la substitution					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Parabens, saccharose

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Morphine 1 mg/ml, 100 ml				Sirop		Orale	
Indication							
Analgésique							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
				EEN ?		Parabens	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Morphine pédiatrique 1 mg/ml, 30 ml				Sirop	Orale
Indication					
Analgésique					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Parabens, saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Morphine 10 mg/ml, 100 ml				Sirop	Orale
Indication					
Analgésique					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Parabens, saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Tramadol pédiatrique 10 mg/ml, 25 ml				Sirop	Orale
Indication					
Analgésique uniquement post-amygdalectomie HDJ chirurgical					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non (retour)	Parabens, saccharose

8.5 Autres médicaments

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Caféine 25 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Co-analgésique							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

9 Pathologies ostéo-articulaires

9.3 Goutte

Intitulé				Forme galénique	Voie
Allopurinol pédiatrique 20 mg/ml, 100 ml				Suspension	Orale
Indication					
Hypouricémiant (greffés CSH)					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Parabens, saccharose

10 Système nerveux

10.1 Hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Diazépam pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Anxiolytique et antiépileptique (sevrages en néonate et maternité)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
				Éthanol, saccharose, parabens			

10.5 Médicaments utilisés dans le cadre de la dépendance

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Méthadone 5 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Traitement de substitution (le contenu de la gélule peut être dispersé dans de l'eau)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
				EEN ?			
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Méthadone 10 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Traitement de substitution (le contenu de la gélule peut être dispersé dans de l'eau)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Méthadone 20 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Traitement de substitution (le contenu de la gélule peut être dispersé dans de l'eau)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Méthadone 50 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Traitement de substitution (le contenu de la gélule peut être dispersé dans de l'eau)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

10.7 Antiépileptiques

Intitulé				Forme galénique	Voie
Gabapentine pédiatrique 50 mg/ml, 120 ml				Suspension	Orale
Indication					
Douleurs neuropathiques					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Gabapentine pédiatrique 100 mg/ml, 120 ml				Suspension	Orale
Indication					
Douleurs neuropathiques					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Phénobarbital pédiatrique 10 mg/ml, 50 ml				Suspension	Orale
Indication					
Antiépileptique (sevrages en néonate et maternité)					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose, parabens

Intitulé				Forme galénique	Voie
Phénobarbital 25 mg				Gélule	Orale
Indication					
Antiépileptique					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

10.15 Autres médicaments

Intitulé				Forme galénique		Voie
LCR artificiel 1000 ml + NaHCO ₃ 910 mg/20 ml				Solution stérile (poche, vial)		Irrigation
Indication						
Ventriculostomie, neurinome de l'acoustique						
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-	

11 Infections

11.1 Antibactériens

Intitulé				Forme galénique		Voie			
Amikacine X mg/Y ml				Solution stérile (seringue)		IT			
Indication									
Infections sensibles LCR									
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?		EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non		-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Ethambutol pédiatrique X mg				Gélule		Orale	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Gentamycine X mg/Y ml				Solution stérile (seringue)		IT	
Indication							
Infections sensibles LCR							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Isoniazide pédiatrique 10 mg/ml, 90 ml				Suspension	Orale
Indication					
Infections sensibles					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose, parabens

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Nitrofurantoïne pédiatrique 6 mg/ml, 100 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
				EEN ?		Parabens	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Pyrazinamide pédiatrique 100 mg/ml, 100 ml				Suspension	Orale
Indication					
Infections sensibles					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose, parabens

Intitulé				Forme galénique	Voie
Rifampicine pédiatrique 20 mg/ml, 90 ml				Suspension	Orale
Indication					
Infections sensibles – pas en prophylaxie méningite (renvoyer en officine de ville)					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Tobramycine 300 mg/1.25 ml				Solution stérile (vial)		Inhalation	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Vancomycine 125 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Infections Clostridium sp.							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Vancomycine X mg/Y ml				Solution stérile (seringue)		IT	
Indication							
Infections LCR							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

11.3 Antiparasitaires

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Dapsone pédiatrique 2 mg/ml, 100 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Prévention infection à Pneumocystis sp. chez les greffés CSH							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						Saccharose	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Dapsone 50 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Prévention infection à Pneumocystis sp. chez les greffés CSH							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Métronidazole benzoate pédiatrique 200 mg/5ml, 100 ml				Suspension	Orale
Indication					
Infections sensibles					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Sulfadiazinate Na 1g/10 ml				Solution stérile (vial)	IV
Indication					
Infections Toxoplasma sp. chez les greffés CSH					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Sulfadiazine 500 mg				Gélule	Orale
Indication					
Infections Toxoplasma sp. chez les greffés CSH					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

11.4 Antiviraux

Intitulé				Forme galénique	Voie
Cidofovir X mg, 100 ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
Traitement CMV (greffes CSH)					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Cidofovir X mg, 50 ml NaCl 0.9%				Solution stérile (ser.)	Intravésicale
Indication					
Vessie hémorragique à BKpolyomavirus (greffes CSH)					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Foscarnet triNa x g/X ml NaCl 0.9% ou G5%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
Infections sensibles					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ganciclovir X mg, Y ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
Prophylaxie et traitement CMV					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Létermovir 480 mg, 250 ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
Prophylaxie CMV (greffes CSH)					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Oseltamivir pédiatrique 6 mg/ml, 25 ml				Suspension	Orale
Indication					
Infections sensibles					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	Saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Valganciclovir 100 mg/ml, 67,5 ml				Suspension	Orale
Indication					
Infections sensibles, prévention CMV greffes					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Oui	-

12 Immunité

12.3 Immunomodulateurs

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Alemtuzumab 12 mg, 100 ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)		IV	
Indication							
SEP							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Azathioprine 50 mg/ml, 20 ml				Suspension		Orale	
Indication							
Ssi déglutition impossible							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ciclosporine X mg, Y ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Mycophénolate mofétil X mg, Y ml G5%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
250 mg – 500 mg – 750 mg – 1000 mg					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ocrélizumab 300 mg, 250 ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
SEP (dose initiale, à répéter une fois)					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ocrélizumab 600 mg, 500 ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
SEP (dose d'entretien)					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ocrélizumab 920 mg, 23 ml				Solution stérile (seringue)	IV
Indication					
SEP					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Mycophénolate mofétil X mg, Y ml G5%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
250 mg – 500 mg – 750 mg – 1000 mg selon organe greffé					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Tacrolimus 0.5 mg/ml, 60 ml				Suspension	Orale
Indication					
Ssi déglutition impossible et voie IV inappropriée					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Oui	Saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Tacrolimus X mg, Y ml NaCl 0.9%				Solution stérile (poche)	IV
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

13 Médicaments antitumoraux

Intitulé				Forme galénique		Voie			
5 Fluoro-uracile 50 mg, 1 ml				Solution stérile (ser.)		Ophtalmique			
Indication									
Diverses interventions de chirurgie oculaire									
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?		EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non		-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
5 Fluoro-uracile 10 mg/ml, 10 ml				Collyre	Ophtalmique
Indication					
Ptégyrium					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Oui	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Bévacizumab 25 mg/ml, 0.2 ml				Solution stérile (ser.)	Intraoculaire
Indication					
DMLA					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Oui	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Cidofovir 6 mg/ml, 2 ml				Solution stérile (ser.)	Intralésionnelle
Indication					
Papillome laryngé					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Oui	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Cyclophosphamide 10 mg/ml, 100 ml				Sirop		Orale	
Indication							
SO							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Épirubicine 1 mg/ml, 50 ml				Solution stérile (ser.)	Intravésicale
Indication					
Tumeurs superficielles vésicales					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Oui	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Hydroxycarbamide 100 mg/ml, 100 ml				Suspension		Orale	
Indication							
SO							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Méthotrexate 2 mg/ml, 100 ml				Sirop		Orale	
Indication							
SO							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Mitomycine 1 mg/ml, 40 ml				Solution stérile (ser.)		Intravésicale	
Indication							
Tumeurs superficielles vésicales							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Mitomycine 0.2 mg/ml, 1 ml				Solution stérile (ser.)		Ophtalmique	
Indication							
Diverses interventions de chirurgie oculaire							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Mitomycine 0.2 mg/ml, 10 ml				Collyre	Ophtalmique
Indication					
Ptégyrium					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Oui	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
IT triple (hydrocortisone), 10 ml				Solution stérile (ser.)		IT	
Indication							
Méthotrexate 15 mg, cytarabine 40 mg, hydrocortisone 100 mg – affections prolifératives SNC							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
IT triple (méthylprednisolone), 10 ml				Solution stérile (ser.)	IT
Indication					
Méthotrexate 15 mg, cytarabine 40 mg, méthylprednisolone 40 mg – affections prolifératives SNC					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Les préparations suivantes font l'objet d'une prescription nominative dans un protocole de chimiothérapie. Les conditionnements peuvent varier selon le schéma (en raison notamment des durées d'administration) ou selon la concentration limite du médicament dilué en vue de son administration.

Molécule (DCI), dosage, voie d'administration	Conditionnement
5 Fluoro-uracile X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% selon schéma Poche 250 ml NaCl 0.9% selon schéma Poche 1000 ml NaCl 0.9% selon schéma Pompe élastomère 1j – 46 h – 2j – 4j – 5j – 7j selon schéma
Acide zolédronique 3 mg – 3.3 mg – 3.5 mg – X mg, IV	Doses adaptées insuffisance rénale, ad 100 ml (NaCl 0.9%) Doses pédiatriques (ostéogénèse imparfaite) : poche vide 50 ou 100 ml selon dose
Aflibercept X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Alemtuzumab X mg, IV (SC)	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X < 3 mg) Poche 100 ml NaCl 0.9% (X ≥ 3 mg) Seringue 3 ml
Amsacrine X mg, IV	Poche 500 ml G5% (volume final)
Asparaginase E. coli X UI, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Asparaginase Erwinia X UI, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Atézolizumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Atézolizumab 1200 mg, SC	Seringue de 20 ml
Avélumab X mg, IV	Poche de 250 ml (volume final)
Azacitidine X mg, SC (IV)	Dose fractionnée en 2 seringues de max 4.0 ml Poche NaCl 0.9%
Bendamustine X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9% (volume final)
Bévacizumab X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (volume final)
Bléomycine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Blinatumomab X microg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Bortézomib X mg, SC	Seringue de X ml
Brentuximab védotin X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (X < 110 mg) Poche 250 ml NaCl 0.9% (X ≥ 110 mg)
Busulfan X mg, IV	Seringue ou poche Y ml selon dose
Cabazitaxel X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (X ≤ 65 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X > 65 mg)
Carboplatine X mg, IV	Poche 250 ml G5% (X < 750 mg) Poche 500 ml G5% (X ≥ 750 mg)
Carfilzomib X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (volume final)
Carmustine X mg, IV	Poche 500 ml G5%
Cémiplimab X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (volume final)
Cétuximab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Cisplatine X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9%
Cisplatine X mg, intrapéritonéale	Seringue X ml (pur)
Cisplatine X mg, embolisation hépatique	Seringue X ml (pur)
Cladribine X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9%
Clofarabine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (volume final)
Cyclophosphamide X mg, IV	Poche 250 ml (X < 3000 mg) Poche 500 ml (X ≥ 3000 mg)
Cytarabine X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (X < 2000 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X ≥ 2000 mg) Poche 1000 ml NaCl 0.9% (X > 4000 mg)
Cytarabine X mg, SC	Seringue de X ml (min 1 ml, ad NaCl 0.9%)
Dacarbazine X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (X < 1000 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X ≥ 1000 mg)
Dactinomycine X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X ≤ 0.5 mg) (volume final) Poche 50 ml NaCl 0.9% (X ≤ 1 mg) Poche 100 ml NaCl 0.9% (X ≤ 3 mg)
Daratumumab X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9% selon schéma Poche 1000 ml NaCl 0.9% selon schéma
Daratumumab 1800 mg, SC	Seringue 15 ml
Daunorubicine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Daunorubicine + cytarabine liposomes X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9%
Docétaxel X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X ≤ 35 mg) Poche 100 ml NaCl 0.9% (35 mg < X ≤ 75 mg)

	Poche 250 ml NaCl 0.9% (75 mg < X ≤ 180 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X > 180 mg)
Dostarlimab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Doxorubicine liposomale X mg, IV	Poche 250 ml G5% (X < 90 mg) Poche 500 ml G5% (X ≥ 90 mg)
Doxorubicine X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Doxorubicine X mg, intrapéritonéale	Seringue X ml (pur)
Doxorubicine X mg, embolisation hépatique	Seringue X ml (pur)
Doxorubicine X mg chargé dans DC Beads® (calibre Y), embolisation hépatique	Seringue Z ml
Durvalumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Élotuzumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Elranatamab X mg, SC	Seringue 1 ou 3 ml, selon dose
Enfortumab védotin X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Epcoritamab X mg, SC	Seringue 3 ml
Épirubicine X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Éribuline X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9%
Étoposide X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (X < 100 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X ≤ 200 mg) Poche volume adapté NaCl 0.9% (concentration maximale 0.4 mg/ml) Pour doses ≥ 400 mg (G-CSH) : 2 poches ou solution à 10 mg/ml
Étoposide phosphate X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Filgrastim X microg, SC	Seringue 1 ml G5%
Filgrastim X microg, IV	Seringue 10 ml G5%
Fludarabine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Folate Na X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X ≤ 10 mg) Poche 250 ml NaCl 0.9% selon schéma Poche 250 ml G 5% selon schéma (oxaliplatine)
Gemcitabine X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Gemtuzumab ozogamicine X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X ≥ 3.9 mg) Seringue Y ml NaCl 0.9% (X < 3.9 mg)
Glofitamab X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9%
Idarubicine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Ifosfamide X mg, IV	Poche 1000 ml NaCl 0.9%
Inotuzumab ozogamicine X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9%
Ipilimumab X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X < 100 mg) volume final Poche 100 ml NaCl 0.9% (X ≥ 100 mg) volume final
Irinotécan X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (X < 625 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X ≥ 625 mg)
Irinotécan X mg chargé dans DC Beads® (calibre Y), embolisation hépatique	Seringue Z ml
Isatuximab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Luspatercept X mg, SC	Seringue 3 ml
Melphalan X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Méthotrexate X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (X < 100 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X ≤ 2000 mg) Poche 1000 ml NaCl 0.9% (X > 2000 mg)
Méthotrexate X mg, SC	Seringue 1 ml
Méthotrexate X mg, IM	Seringue 2 ml
Mitomycine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Mitomycine X mg, intrapéritonéale	Seringue 20 ml
Mitoxantrone X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Mogamulizumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Nab-paclitaxel X mg, IV	Poche vide
Nal-irinotécan X mg	Poche 500 ml NaCl 0.9% (volume final)
Nélarabine X mg, IV	Poche vide
Nivolumab X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (X < 100 mg) Poche 100 ml NaCl 0.9% (X ≥ 100 mg)
Nivolumab + relatimab 480 + 160 mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%

Obinutuzumab X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (< 900 mg) volume final Poche 250 ml NaCl 0.9% (≥ 900 mg) volume final
Oxaliplatine X mg, IV	Poche 250 ml G5% (X < 300 mg) Poche 500 ml G5% (X ≥ 300 mg)
Oxaliplatine X mg, intrapéritonéale	Seringue 50 ml
Paclitaxel X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (X < 80 mg) Poche 250 ml NaCl 0.9% (80 mg ≤ X ≤ 300 mg) Poche 500 ml NaCl 0.9% (X > 300 mg)
Panitumumab X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9% (volume final)
Pegaspargase X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Pembrolizumab X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9% (< 100 mg) (volume final) Poche 100 ml NaCl 0.9% (≥ 100 mg) (volume final)
Pémétréxed X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Pertuzumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Plérixafor X mg, SC	Seringue 3 ml
Polatuzumab védotin X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Raltitrexed X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Ramucirumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Rituximab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (≤ 1000 mg) (volume final) Poche 500 ml NaCl 0.9% (> 1000 mg) (volume final)
Rituximab 1400 mg, SC	Seringue de 11,7 ml
Rituximab 1600 mg, SC	Seringue de 13,4 ml
Romiplostim X microg, SC	Seringue 1 ml
Sacituzumab govitécan X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (≤ 850 mg) (volume final) Poche 500 ml NaCl 0.9% (> 850 mg) (volume final)
Tafasitamab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9% (volume final)
Talquétamab X mg, SC	Seringue 1 ml ou 3 ml selon dose (si > 4 ml, 2 doses)
Tébentafusp X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Téclistamab X mg, SC	Seringue 3 ml (si > 2 ml, 2 doses)
Thiotépa X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9% (< 500 mg) Poche 1000 ml NaCl 0.9% (≥ 500 mg)
Tislélizumab X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9%
Topotécan X mg, IV	Poche Y ml pour doses ≤ 1.25 mg (0.025 à 0.05 mg/ml) Poche 50 ml NaCl 0.9% (≤ 2.5 mg) Poche 100 ml NaCl 0.9% (≤ 5 mg)
Trabectédine X mg, IV	Poche 500 ml NaCl 0.9% selon schéma Poche 1000 ml NaCl 0.9% selon schéma
Trastuzumab 600 mg, SC	Seringue 5 ml
Trastuzumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Trastuzumab déruxtécane X mg, IV	Poche 100 ml G5%
Trastuzumab emtansine X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Trémélimumab X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Tréosulfan X mg, IV	Poche de Y ml NaCl 0.45%
Trioxys de arsenic X mg, IV	Poche 250 ml NaCl 0.9%
Vinblastine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%
Vincristine X mg, IV	Poche 50 ml NaCl 0.9%
Vinorelbine X mg, IV	Poche 100 ml NaCl 0.9%

14 Minéraux et vitamines

Intitulé	Forme galénique	Voie
Ascorbique acide pédiatrique 100 mg/ml, 100 ml	Sirop	Orale
Indication		
SO		
Unidose ☐ Nominatif ☒ Ambulatoire ? EEN ?		
Multidose ☒ Lot ☐ Non Saccharose		

Intitulé				Forme galénique	Voie
Cuivre sulfate 0.2 mg Cu ⁺⁺ /ml, 5 ml				Solution stérile (vial)	IV
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Cyanocobalamine (B12) 2.08 mg/ml, 3 ml				Solution	Nasale
Indication					
Voie nasale alternative aux administrations orale et parentérale qui ont échoué					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Oui	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Folique acide pédiatrique 1 mg/ml, 50 ml				Sirop	Orale
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	Saccharose

Intitulé				Forme galénique	Voie
Pyridoxine 25 mg				Gélule	Orale
Indication					
En cas d'administration concomitante d'isoniazide					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Pyridoxine pédiatrique 50 mg/ml, 50 ml				Suspension	Orale
Indication					
En cas d'administration concomitante d'isoniazide					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Tocophérol acétate 100 mg/ml, 30 ml				Huile émulsifiante	Orale
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Zinc sulfate 10 mg Zn ⁺⁺ /ml, 5 ml				Solution stérile (vial)	IV
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

15 Dermatologie

15.1 Corticostéroïdes

Intitulé				Forme galénique	Voie
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g				Crème hydrophile	Topique
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g				Crème lipophile	Topique
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g				Crème hydrophobe	Topique
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Clobétasol propionate 15 mg/90 g				Crème hydrophile	Topique
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Clobétasol propionate 15 mg/90 g				Crème lipophile	Topique
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Clobétasol propionate 15 mg/90 g				Crème hydrophobe	Topique
Indication					
SO					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

15.9 Kératolytiques

Intitulé					Forme galénique	Voie
Urée 100 mg/g 100 g					Crème hydrophile	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	
Intitulé					Forme galénique	Voie
Urée 100 mg/g 100 g					Crème lipophile	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	
Intitulé					Forme galénique	Voie
Trichloracétique acide 15%, 50 ml					Solution	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	
Intitulé					Forme galénique	Voie
Trichloracétique acide 25%, 30 ml					Solution	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	
Intitulé					Forme galénique	Voie
Vaseline salicylée 3%, 30 g					Pommade hydrophobe	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	
Intitulé					Forme galénique	Voie
Vaseline salicylée 5%, 30 g					Pommade hydrophobe	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	
Intitulé					Forme galénique	Voie
Vaseline salicylée 10%, 30 g					Pommade hydrophobe	Topique
Indication						
SO						
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?	
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-	

Intitulé	Forme galénique			Voie
Vaseline salicylée 15%, 30 g	Pommade hydrophobe			Topique
Indication				
SO				
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non
EEN ?			-	

15.11 Préparations protectrices

Intitulé	Forme galénique			Voie
Pâte à l'eau 100 g	Pâte hydrophile			Topique
Indication				
SO				
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?
Multidose	☒	Lot	☐	Non
EEN ?			-	

15.13 Médicaments divers

Intitulé	Forme galénique			Voie
Acétique acide 1%, 1000 ml	Solution			Topique
Indication				
Désinfectant prophylactique dans les greffes de peau				
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non
EEN ?			-	

Intitulé	Forme galénique			Voie
Acétique acide 3%, 1000 ml	Solution			Topique
Indication				
Désinfectant en cas d'infection cutanée à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (grands brûlés)				
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non
EEN ?			-	

Intitulé	Forme galénique			Voie
Adrénaline 0.1 mg/ml (0.1‰), 30 ml	Solution stérile (vial)			Topique
Indication				
Vasoconstriction de contact				
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non
EEN ?			-	

Intitulé	Forme galénique			Voie
Adrénaline 1 mg/ml (1‰), 30 ml	Solution stérile (vial)			Topique
Indication				
Vasoconstriction de contact				
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non
EEN ?			-	

Intitulé	Forme galénique			Voie
Aluminium chlorure 15%, 30 ml	Solution			Topique
Indication				
Hémostatique				
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non
EEN ?			-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Calcium gluconate 25 mg/g, 60 g				Gel		Topique	
Indication							
Traitement des brûlures à l'acide fluorhydrique							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☒	Non	
				EEN ?			
				-			

16 Ophtalmologie

16.1 Anti-infectieux

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Amikacine 50 mg/ml, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Amphotéricine B 2 mg/ml, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui -	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Amphotéricine B 5 mg/ml, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Amphotéricine B 5 microg/0.1 ml, 0.5 ml				Solution stérile (ser.)		Intraoculaire	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ceftazidime 50 mg/ml, 10 ml				Collyre	Ophtalmique
Indication					
Infections sensibles					
Unidose	☐	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☐	Oui	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Ceftazidime 2.25 mg/0.1 ml, 0.5 ml				Solution stérile (ser.)		Intraoculaire	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Chlorhexidine 0.02%, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Kératite amibienne (Acanthamoeba)							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☒	EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Foscarnet 24 mg/ml, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
				EEN ?		-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Foscarnet 1.2 mg/0.1 ml, 0.5 ml				Solution stérile (ser.)		Intraoculaire	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Foscarnet 2.4 mg/0.1 ml, 0.5 ml				Solution stérile (ser.)		Intraoculaire	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Miconazole 2%, 7 g				Onguent stérile		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☒	EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
PHMB 0.02%, 7 ml (x2)				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Kératite amibienne (Acanthamoeba)							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☒	EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Vancomycine 50 mg/ml, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Vancomycine 1 mg/0.1 ml, 0.5 ml				Solution stérile (ser.)		Intraoculaire	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non -	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Voriconazole 10 mg/ml, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Infections sensibles							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	EEN ?	
						Oui	
						-	

16.7 Agents de diagnostic en ophtalmologie

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Amphétamine sulfate 20 mg/ml, 1 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Cocaïne HCl 5%, 1 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Cocaïne HCl 10%, 1 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

16.8 Médicaments utilisés en chirurgie oculaire

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Éthanol 20%, 10 ml				Solution stérile (vial)		Ophtalmique	
Indication							
Désépithélialisation cornéenne							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non -	

Intitulé				Forme galénique	Voie
EDTA 3.7 mg/ml, 50 ml				Solution irrigation	Ophtalmique
Indication					
Lubrification et protection cornéennes					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Pilocarpine X%, 10 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Adaptation pédiatrique							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

16.11 Médicaments divers

Intitulé				Forme galénique	Voie
Altéplase 50 microg/0.1 ml, X ml				Solution stérile (ser.)	Intraoculaire
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☒	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☐	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Altéplase 12.5 microg/0.1 ml, X ml				Solution stérile (ser.)		Intraoculaire	
Indication							
SO							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ciclosporine 0.05%, 8 ml				Collyre	Ophtalmique
Indication					
Sjödren, œil sec, GVH oculaire (non exhaustif)					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Oui	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Ciclosporine 2%, 8 ml				Collyre		Ophtalmique	
Indication							
Greffe de cornée (non exhaustif)							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☒	EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
NaCl 5%, 10 ml				Collyre	Ophtalmique
Indication					
Œdème cornéen					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Oui	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
NaCl 5%, 7 g				Onguent	Ophtalmique
Indication					
Œdème cornéen					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Oui	-

17 Oto-rhino-laryngologie

17.4 Affections oro-pharyngées

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Dexaméthasone 0.01%, 250 ml				Bain de bouche		Topique	
Indication							
GVH buccale (greffés CSH)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
				-			

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Eau oxygénée 1%, 300 ml				Bain de bouche		Topique	
Indication							
Lésions sanguinolentes (greffés CSH)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Non	
				EEN ?			
				-			

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Foscarnet 20 mg/g, 20 g				Gel		Topique	
Indication							
Lésions CMV buccales et péri-orales (greffés CSH)							
Unidose		☐	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☐	Oui	
				EEN ?			
						-	

17.5 Médicaments divers

Intitulé				Forme galénique	Voie
Acide citrique tamponné pH 3.2, 100 ml				Solution	Inhalation
Indication					
Dépistage des fausses routes (Prof. A. Lagier exclusivement)					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Xylométazoline 0.1% + tétracaïne 200 mg, 25 ml				Solution		Nasale	
Indication							
Anesthésie et vasoconstriction de contact lors des fibroscopies nasales							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☒	Lot		☒	Non	
				EEN ?			
				-			

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Xylométazoline 0.1% + tétracaïne 400 mg, 25 ml				Solution		Nasale	
Indication							
Anesthésie et vasoconstriction de contact lors des fibroscopies nasales							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☒	Lot		☒	Non -	

18 Anesthésie

18.2 Anesthésie locale

Intitulé				Forme galénique	Voie
Morphine HCl 0.1 mg/ml, 10 ml				Solution stérile (ser.)	IT
Indication					
Analgésie					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ropivacaïne 400 mg + sufentanyl 100 microg, 220 ml				Solution stérile (poche)	Péridurale
Indication					
Analgésie					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Ropivacaïne 250 mg + sufentanyl 50 microg, 200 ml				Solution stérile (poche)	Péridurale
Indication					
Analgésie en obstétrique					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

18.3 Médicaments divers

Intitulé				Forme galénique	Voie
Atropine 0.25 mg				Gélule	Orale
Indication					
Prénarcose (réduction des sécrétions et prévention des épisodes de bradycardie)					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Atropine 0.5 mg				Gélule	Orale
Indication					
Prénarcose (réduction des sécrétions et prévention des épisodes de bradycardie)					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique	Voie
Lidocaïne 40 mg/ml (4%), 30 ml				Solution	Topique
Indication					
Anesthésie de contact					
Unidose	☐	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☒	Lot	☒	Non	Benzalkonium

Intitulé				Forme galénique		Voie	
TAL, 20 ml				Solution		Topique	
Indication							
Tétracaïne, adrénaline, lidocaïne : anesthésie de contact paupière et arcade sourcilière							
Unidose		☐	Nominatif		☐	Ambulatoire ? EEN ?	
Multidose		☒	Lot		☒	Non Benzalkonium, métabisulfite	

19 Agents de diagnostic

19.4 Agents de diagnostic divers

Intitulé				Forme galénique	Voie
Baryte défécographie, 250 g				Pâte	Rectale
Indication					
SO					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Entérographie, 450 ml				Solution		Orale	
Indication							
SO							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
				EEN ?		Parabens	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Lactose X g				Poudre (sachet)		Orale	
Indication							
Test intolérance au lactose HDJ pédiatrique NDB							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Potassium iodure pédiatrique 65 mg				Gélule	Orale
Indication					
Protection de la glande thyroïde (médecine nucléaire examens I ¹²³)					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Potassium iodure 130 mg				Gélule		Orale	
Indication							
Protection de la glande thyroïde (médecine nucléaire examens I ¹²³)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

20 Médicaments divers

Intitulé			Forme galénique		Voie
Adrénaline de contact pédiatrique 0.1 mg/ml, 20 ml			Solution stérile (vial)		Topique
Indication					
Vasoconstriction de contact					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Adrénaline de contact 1 mg/ml, 20 ml				Solution stérile (vial)		Topique	
Indication							
Vasoconstriction de contact							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Bleu de méthylène 20 mg/ml, 5 ml				Solution stérile (vial)		Intralésionnel	
Indication							
Marquage lésions (repérage) en endoscopie							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Calcium chlorure 20 mg/ml, 5 ml				Solution stérile (vial)		Hémofiltration	
Indication							
Hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH)							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Désensibilisation pénicilline cure (17 x 2)				Solution stérile (ser.)		SC/IV	
Indication							
Désensibilisation (sur avis infectio) aux beta-lactamines selon Sanford							
Unidose		☒	Nominatif		☒	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☐	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique	Voie
Éthanol 10%, 1 litre				Solution stérile (bouteille)	IV
Indication					
Intoxication au méthanol, delirium tremens					
Unidose	☒	Nominatif	☐	Ambulatoire ?	EEN ?
Multidose	☐	Lot	☒	Non	-

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Kayexalate calcium 15 g				Poudre (pot)		orale	
Indication							
Hyperkaliémie							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Kayexalate sodium 15 g				Poudre (pot)		orale	
Indication							
Hyperkaliémie							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Sodium benzoate 225 mg/ml, 20 ml				Solution stérile (vial)		IV	
Indication							
Hyperammoniémie engendrée par certaines maladies métaboliques							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

Intitulé				Forme galénique		Voie	
Sodium benzoate 250 mg/ml, 200 ml				Sirop		Orale	
Indication							
Hyperammoniémie engendrée par certaines maladies métaboliques							
Unidose		☒	Nominatif		☐	Ambulatoire ?	
Multidose		☐	Lot		☒	Non	
						EEN ?	
						-	

21 Index

5	
5 Fluoro-uracile 10 mg/ml, 10 ml.....	477
5 Fluoro-uracile 50 mg, 1 ml.....	477
5 Fluoro-uracile X mg IV	479

A

Acénocoumarol 0,5 mg.....	463
Acétique acide 1%, 1000 ml.....	485
Acétique acide 3%, 1000 ml.....	485
Acide citrique tamponné pH 3.2, 100 ml.....	490
Acide trichloracétique 85%, 10 ml.....	464
Acide zolédronique 3 mg – 3.3 mg – 3.5 mg – X mg, IV	479

Adréraline 0.1 mg/ml (0.1‰), 30 ml	485
Adréraline de contact 1 mg/ml, 20 ml.....	493
Adréraline de contact pédiatrique 0.1 mg/ml, 20 ml	493
Aflibercept X mg, IV	479
Alemtuzumab 12 mg, 100 ml NaCl 0.9%	475
Alemtuzumab X mg, IV (SC)	479
Allopurinol pédiatrique 20 mg/ml, 100 ml.....	470
Altéplase 12.5 microg/0.1 ml, X ml.....	489
Altéplase 50 microg/0.1 ml, X ml.....	489
Aluminium chlorure 15%, 30 ml	485
Alun 10 mg/ml (1%), 3 l	468
Alun 20 mg/ml (2%), 3 l	468
Amikacine 50 mg/ml, 10 ml.....	486
Amikacine X mg/Y ml	472

Amlodipine pédiatrique 1 mg/ml, 50 ml	462
Amphétamine sulfate 20 mg/ml, 1 ml	488
Amphotéricine B 2 mg/ml, 10 ml	486
Amphotéricine B 5 mg/ml, 10 ml	486
Amphotéricine B 5 microg/0.1 ml, 0.5 ml	486
Amsacrine X mg, IV	479
Ascorbique acide pédiatrique 100 mg/ml, 100 ml	481
Asparaginase E. coli X UI, IV	479
Asparaginase Erwinia X UI, IV	479
Aténolol pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml	462
Atézolizumab 1200 mg, SC	479
Atézolizumab X mg, IV	479
Atropine 0.25 mg	491
Atropine 0.5 mg	491
Avélumab X mg, IV	479
Azacitidine X mg, SC (IV)	479
Azathioprine 50 mg/ml, 20 ml	475

B

Bain de bouche	
Dexaméthasone 0.01%, 250 ml	490
Eau oxygénée 1%, 300 ml	490
Baryte défécographie, 250 g	492
Béclométhasone dipropionate 1 mg	464
Bendamustine X mg, IV	479
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g crème hydrophile	483
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g, crème hydrophobe	483
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g, crème lipophile	483
Bévacizumab 25 mg/ml, 0.2 ml	477
Bévacizumab X mg, IV	479
Bléomycine X mg, IV	479
Bleu de méthylène 20 mg/ml, 5 ml	493
Blinatumomab X microg, IV	479
Bortézomib X mg, SC	479
Brentuximab védotin X mg, IV	479
Busulfan X mg, IV	479

C

Cabazitaxel X mg, IV	479
Caféine 25 mg	470
Calcium chlorure 20 mg/ml, 5 ml	493
Calcium gluconate 25 mg/g, 60 g	486
Carboplatine X mg, IV	479
Cardioplegic, 20 ml	463
Carfilzomib X mg, IV	479
Carmustine X mg, IV	479
Ceftazidime 2.25 mg/0.1 ml, 0.5 ml	487
Ceftazidime 50 mg/ml, 10 ml	486
Cémiplimab X mg, IV	479
Cétuximab X mg, IV	479
Chlorhexidine 0.02%, 10 ml	487
Ciclosporine 0.05%, 8 ml	489
Ciclosporine 2%, 8 ml	489
Ciclosporine 4 mg/g, 50 g	468
Cidofovir 6 mg/ml, 2 ml	477
Cidofovir X mg, 100 ml NaCl 0.9%	474
Cidofovir X mg, 50 ml NaCl 0.9%	474
Ciclosporine X mg, Y ml NaCl 0.9%	475
Cisplatine X mg, embolisation hépatique	479
Cisplatine X mg, intrapéritonéale	479
Cisplatine X mg, IV	479
Cladribine X mg, IV	479
Clobétasol propionate 15 mg/90 g, crème hydrophile	483
Clobétasol propionate 15 mg/90 g, crème hydrophobe	483
Clobétasol propionate 15 mg/90 g, crème lipophile	483
Clofarabine X mg, IV	479
Clonidine pédiatrique 0.01 mg/ml, 15 ml	462
Cocaïne HCl 10%, 1 ml	488
Cocaïne HCl 5%, 1 ml	488
Collyre	
5 Fluoro-uracile 10 mg/ml, 10 ml	477
Amikacine 50 mg/ml, 10 ml	486
Amphétamine sulfate 20 mg/ml, 1 ml	488
Amphotéricine B 2 mg/ml, 10 ml	486
Amphotéricine B 5 mg/ml, 10 ml	486
Ceftazidime 50 mg/ml, 10 ml	486

Chlorhexidine 0.02%, 10 ml.....	487
Ciclosporine 0.05%, 8 ml.....	489
Ciclosporine 2%, 8 ml	489
Cocaïne HCl 10%, 1 ml.....	488
Cocaïne HCl 5%, 1 ml.....	488
Foscarnet 24 mg/ml, 10 ml	487
Mitomycine 0.2 mg/ml, 10 ml.....	478
NaCl 5%, 10 ml	489
PHMB 0.02%, 7 ml.....	487
Pilocarpine X%, 10 ml.....	489
Vancomycine 50 mg/ml, 10 ml.....	488
Voriconazole 10 mg/ml, 10 ml.....	488
Crème hydrophile	
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g.....	483
Clobétasol propionate 15 mg/90 g	483
Urée 100 mg/g 100 g	484
Crème hydrophobe	
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g.....	483
Clobétasol propionate 15 mg/90 g	483
Crème lipophile	
Bétaméthasone dipropionate 19.2 mg/90 g.....	483
Clobétasol propionate 15 mg/90 g	483
Urée 100 mg/g 100 g	484
Cuivre sulfate 0.2 mg Cu ⁺⁺ /ml, 5 ml	482
Cyanocobalamine (B12) 2.08 mg/ml, 3 ml	482
Cyclophosphamide 10 mg/ml, 100 ml	477
Cyclophosphamide X mg, IV	479
Cytarabine X mg, IV.....	479
Cytarabine X mg, SC	479

D

Dacarbazine X mg, IV	479
Dactinomycine X mg, IV	479
Dapsone 50 mg.....	473
Dapsone pédiatrique 2 mg/ml, 100 ml.....	473
Daratumumab 1800 mg, SC	479
Daunorubicine + cytarabine liposomes X mg, IV	479
Daunorubicine X mg, IV.....	479
Désensibilisation pénicilline cure	493
Dexaméthasone 0.01%, 250 ml.....	490
Dexaméthasone 1 mg	466
Dexaméthasone 10 mg	466

Dexaméthasone 4 mg	466
Dexaméthasone 6 mg	466
Dexaméthasone 8 mg	466
Diazépam pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml.....	470
Docétaxel X mg, IV	479
Dostarlimab X mg, IV	480
Doxorubicine liposomale X mg, IV	480
Doxorubicine X mg chargé dans DC Beads® (calibre Y), embolisation hépatique.....	480
Doxorubicine X mg, embolisation hépatique	480
Doxorubicine X mg, intrapéritonéale	480
Doxorubicine X mg, IV	480
Durvalumab X mg, IV	480

E

Eau oxygénée 1%, 300 ml	490
EDTA 3.7 mg/ml, 50 ml	489
Élotuzumab X mg, IV	480
Elranatamab X mg, SC	480
Enfortumab védotin X mg, IV	480
Énoxaparine pédiatrique 20 mg/ml, Y ml	463
Entérographie, 450 ml.....	492
Epcoritamab X mg, SC	480
Épirubicine 1 mg/ml, 50 ml	477
Épirubicine X mg, IV	480
Éribuline X mg, IV.....	480
Ethambutol pédiatrique X mg.....	472
Éthanol 10%, 1 litre.....	493
Éthanol 20%, 10 ml.....	488
Étoposide phosphate X mg, IV.....	480
Étoposide X mg, IV	480

F

Filgrastim X microg, IV	480
Filgrastim X microg, SC	480
Fludarabine X mg, IV	480
Fludrocortisone 0,005 mg	466
Fludrocortisone 0,05 mg	467
Folate Na X mg, IV.....	480
Folique acide pédiatrique 1 mg/ml, 50 ml.....	482
Foscarnet 1.2 mg/0.1 ml, 0.5 ml.....	487

Foscarnet 2.4 mg/0.1 ml, 0.5 ml.....	487
Foscarnet 20 mg/g, 20 g	490
Foscarnet 24 mg/ml, 10 ml.....	487
Foscarnet triNa x g/X ml NaCl 0.9% ou G5%	474
Furosémide pédiatrique 2 mg/ml, 60 ml	462

G

Gabapentine pédiatrique 100 mg/ml, 120 ml.....	471
Gabapentine pédiatrique 50 mg/ml, 120 ml.....	471
Ganciclovir X mg, Y ml NaCl 0.9%	474
Gel topique	
Calcium gluconate 25 mg/g, 60 g	486
Foscarnet 20 mg/g, 20 g.....	490
Gélule	
Acénocoumarol 0,5 mg	463
Atropine 0.25 mg	491
Atropine 0.5 mg	491
Béclométhasone dipropionate 1 mg	464
Caféine 25 mg	470
Dapsone 50 mg	473
Dexaméthasone 1 mg.....	466
Dexaméthasone 10 mg	466
Dexaméthasone 4 mg.....	466
Dexaméthasone 6 mg.....	466
Dexaméthasone 8 mg.....	466
Ethambutol pédiatrique X mg	472
Fludrocortisone 0,005 mg.....	466
Fludrocortisone 0,05 mg.....	467
Hydrocortisone 10 mg	467
Hydrocortisone 5 mg	467
Kétoconazole 400 mg	468
Méthadone 10 mg	471
Méthadone 20 mg	471
Méthadone 5 mg	470
Méthadone 50 mg	471
Phénobarbital 25 mg	471
Potassium iodure 130 mg	493
Potassium iodure pédiatrique 65 mg.....	492
Prednisolone 2,5 mg.....	467
Prednisolone 5 mg.....	467
Pyridoxine 25 mg	482
Sulfadiazine 500 mg	474

Vancomycine 125 mg	473
Gemcitabine X mg, IV	480
Gemtuzumab ozogamicine X mg, IV	480
Gentamycine X mg/Y ml.....	472
Glofitamab X mg, IV	480

H

Huile émulsifiante	
Tocophérol acétate 100 mg/ml, 30 ml	482
Hydrocortisone 10 mg	467
Hydrocortisone 5 mg	467
Hydroxycarbamide 100 mg/ml, 100 ml	477

I

Idarubicine X mg, IV	480
Ifosfamide X mg, IV	480
Inotuzumab ozogamicine X mg, IV.....	480
Ipilimumab X mg, IV.....	480
Irinotécan X mg chargé dans DC Beads® (calibre Y), embolisation hépatique	480
Irinotécan X mg, IV.....	480
Isatuximab X mg, IV	480
Isoniazide pédiatrique 10 mg/ml, 90 ml.....	472
IT triple (hydrocortisone), 10 ml.....	478
IT triple (méthylprednisolone), 10 ml.....	478

K

Kayexalate calcium 15 g.....	494
Kayexalate sodium 15 g	494
Kétamine 5 mg/ml, 100 ml	469
Kétamine 5 mg/ml, 300 ml	469
Kétoconazole 400 mg	468

L

Lactose X g.....	492
LCR artificiel 1000 ml + NaHCO ₃ 910 mg/20 ml	472
Létermovir 480 mg, 250 ml NaCl 0.9%.....	475
Lidocaïne 40 mg/ml (4%), 30 ml	492
Lugol 2,5%, 10 ml	465
Lugol 5%, 10 ml	466

Luspatercept X mg, SC.....480

M

Melphalan X mg, IV 480

Méthadone 1 mg/ml, 100 ml 469

Méthadone 10 mg.....471

Méthadone 20 mg.....471

Méthadone 5 mg.....470

Méthadone 50 mg.....471

Méthotrexate 2 mg/ml, 100 ml.....478

Méthotrexate X mg, IM 480

Méthotrexate X mg, IV 480

Méthotrexate X mg, SC.....480

Métronidazole benzoate pédiatrique 200 mg/5ml, 100 ml 474

Miconazole 2%, 7 g 487

Mitomycine 0.2 mg/ml, 1 ml 478

Mitomycine 0.2 mg/ml, 10 ml 478

Mitomycine 1 mg/ml, 40 ml 478

Mitomycine X mg, intrapéritonéale 480

Mitomycine X mg, IV 480

Mitoxantrone X mg, IV 480

Mogamulizumab X mg, IV 480

Morphine 1 mg/ml, 100 ml 469

Morphine 10 mg/ml, 100 ml 469

Morphine HCl 0.1 mg/ml, 10 ml.....491

Morphine pédiatrique 1 mg/ml, 30 ml 469

Mycophénolate mofétil X mg, Y ml G5% 476

N

Nab-paclitaxel X mg, IV 480

NaCl 5%, 10 ml.....489

NaCl 5%, 7 g 490

Nal-irinotécan X mg 480

Nélarabine X mg, IV 480

Nitrofurantoïne pédiatrique 6 mg/ml, 100 ml 472

Nivolumab + rélatimab 480 + 160 mg, IV.....480

Nivolumab X mg, IV.....480

O

Obinutuzumab X mg, IV 481

Ocrélizumab 300 mg, 250 ml NaCl 0.9% 476

Ocrélizumab 600 mg, 500 ml NaCl 0.9% 476

Ocrélizumab 920 mg, 23 ml 476

Oméprazole pédiatrique 2 mg/ml, 50 ml 463

Onguent stérile

Miconazole 2%, 7 g.....487

NaCl 5%, 7 g 490

Onguent vaginal

Ciclosporine 4 mg/g, 50 g 468

Oseltamivir pédiatrique 6 mg/ml, 25 ml.....475

Oxaliplatine X mg, intrapéritonéale 481

Oxaliplatine X mg, IV 481

Oxybutinine pédiatrique 1 mg/ml, 30 ml.....468

P

Paclitaxel X mg, IV 481

Panitumumab X mg, IV 481

Pâte à l'eau 100 g.....485

Pâte hydrophile

Pâte à l'eau 100 g 485

Pâte rectale

Baryte défécographie 492

Pegaspargase X mg, IV 481

Pembrolizumab X mg, IV 481

Pémétréxed X mg, IV 481

Pertuzumab X mg, IV.....481

Phénobarbital 25 mg.....471

Phénobarbital pédiatrique 10 mg/ml, 50 ml.....471

PHMB 0.02%, 7 ml 487

Pilocarpine X%, 10 ml 489

Plérixafor X mg, SC 481

Polatuzumab védotin X mg, IV 481

Pommade hydrophobe

Vaseline salicylée 10%, 30 g 484

Vaseline salicylée 15%, 30 g 485

Vaseline salicylée 3%, 30 g 484

Vaseline salicylée 5%, 30 g 484

Potassium iodure 130 mg.....493

Potassium iodure pédiatrique 65 mg 492

Poudre orale (pot)

Kayexalate calcium 15 g 494

Kayexalate sodium 15 g 494

Sodium citrate 2,5 g.....	464	Dactinomycine X mg, IV.....	479
Poudre orale (sachet)		Daratumumab 1800 mg, SC	479
Lactose X g.....	492	Daratumumab X mg, IV	479
Urée 15 g.....	467	Daunorubicine + cytarabine liposomes X mg, IV.....	479
Urée 30 g.....	467	Daunorubicine X mg, IV	479
Prednisolone 10 mg	464	Docétaxel X mg, IV	479
Prednisolone 2,5 mg	467	Dostarlimab X mg, IV.....	480
Prednisolone 5 mg.....	467	Doxorubicine liposomale X mg, IV.....	480
Préparation de chimiothérapie (et assimilés)		Doxorubicine X mg chargé dans DC Beads® (calibre Y), embolisation hépatique	480
5 Fluoro-uracile X mg, IV.....	479	Doxorubicine X mg, embolisation hépatique	480
Acide zolédronique 3 mg – 3.3 mg – 3.	479	Doxorubicine X mg, intrapéritonéale	480
Aflibercept X mg, IV	479	Doxorubicine X mg, IV	480
Alemtuzumab X mg, IV (SC)	479	Durvalumab X mg, IV.....	480
Amsacrine X mg, IV.....	479	Élotuzumab X mg, IV	480
Asparaginase E. coli X UI, IV.....	479	Elranatamab X mg, SC.....	480
Asparaginase Erwinia X UI, IV.....	479	Enfortumab védotin X mg, IV.....	480
Atézolizumab 1200 mg, SC	479	Epcoritamab X mg, SC.....	480
Atézolizumab X mg, IV	479	Épirubicine X mg, IV	480
Avélumab X mg, IV.....	479	Éribuline X mg, IV	480
Azacitidine X mg, SC (IV).....	479	Étoposide phosphate X mg, IV	480
Bendamustine X mg, IV.....	479	Étoposide X mg, IV	480
Bévacizumab X mg, IV	479	Filgrastim X microg, IV	480
Bléomycine X mg, IV	479	Filgrastim X microg, SC	480
Blinatumomab X microg, IV	479	Fludarabine X mg, IV.....	480
Bortézomib X mg, SC.....	479	Folate Na X mg, IV	480
Brentuximab védotin X mg, IV	479	Gemcitabine X mg, IV	480
Busulfan X mg, IV	479	Gemtuzumab ozogamicine X mg, IV.....	480
Cabazitaxel X mg, IV	479	Glofitamab X mg, IV.....	480
Carboplatine X mg, IV.....	479	Idarubicine X mg, IV	480
Carfilzomib X mg, IV	479	Ifosfamide X mg, IV.....	480
Carmustine X mg, IV.....	479	Inotuzumab ozogamicine X mg, IV	480
Cémiplimab X mg, IV	479	Ipilimumab X mg, IV	480
Cétuximab X mg, IV	479	Irinotécan X mg chargé dans DC Beads® (calibre Y), embolisation hépatique	480
Cisplatine X mg, embolisation hépatique	479	Irinotécan X mg, IV	480
Cisplatine X mg, intrapéritonéale	479	Isatuximab X mg, IV	480
Cisplatine X mg, IV	479	Luspatercept X mg, SC	480
Cladribine X mg, IV	479	Melphalan X mg, IV.....	480
Clofarabine X mg, IV	479	Méthotrexate X mg, IM.....	480
Cyclophosphamide X mg, IV	479	Méthotrexate X mg, IV.....	480
Cytarabine X mg, IV	479	Méthotrexate X mg, SC	480
Cytarabine X mg, SC.....	479		
Dacarbazine X mg, IV.....	479		

Mitomycine X mg, intrapéritonéale.....	480
Mitomycine X mg, IV	480
Mitoxantrone X mg, IV	480
Mogamulizumab X mg, IV	480
Nab-paclitaxel X mg, IV	480
Nal-irinotécan X mg.....	480
Nélarabine X mg, IV	480
Nivolumab + rélatimab 480 + 160 mg, IV	480
Nivolumab X mg, IV	480
Obinutuzumab X mg, IV	481
Oxaliplatine X mg, intrapéritonéale	481
Oxaliplatine X mg, IV.....	481
Paclitaxel X mg, IV	481
Panitumumab X mg, IV	481
Pegaspargase X mg, IV	481
Pembrolizumab X mg, IV.....	481
Pémétrexed X mg, IV.....	481
Pertuzumab X mg, IV	481
Plérixafor X mg, SC	481
Polatuzumab védotin X mg, IV.....	481
Raltitrexed X mg, IV.....	481
Ramucirumab X mg, IV	481
Rituximab 1400 mg, SC	481
Rituximab 1600 mg, SC	481
Rituximab X mg, IV.....	481
Romiplostim X microg, SC	481
Sacituzumab govitécan X mg, IV	481
Tafasitamab X mg, IV	481
Talquétamab X mg, SC	481
Tébentafusp X mg, IV	481
Téclistamab X mg, SC	481
Thiotépa X mg, IV.....	481
Tislélizumab X mg, IV.....	481
Topotécan X mg, IV	481
Trabectédine X mg, IV	481
Trastuzumab 600 mg, SC	481
Trastuzumab déruxtécan X mg, IV	481
Trastuzumab emtansine X mg, IV	481
Trastuzumab X mg, IV	481
Trémélimumab X mg, IV.....	481
Tréosulfan X mg, IV	481
Trioxyde arsenic X mg, IV	481

Vinblastine X mg, IV.....	481
Vincristine X mg, IV	481
Vinorelbine X mg, IV	481
Propranolol pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml.....	462
Pyrazinamide pédiatrique 100 mg/ml, 100 ml	473
Pyridoxine 25 mg	482
Pyridoxine pédiatrique 50 mg/ml, 50 ml.....	482

R

Raltitrexed X mg, IV.....	481
Ramucirumab X mg, IV	481
Reperfusion cardiaque chaude, 200 ml	463
Rifampicine pédiatrique 20 mg/ml, 90 ml	473
Rituximab 1400 mg, SC.....	481
Rituximab 1600 mg, SC.....	481
Rituximab X mg, IV	481
Romiplostim X microg, SC	481
Ropivacaïne 250 mg + sufentanyl 50 microg, 200 ml	491
Ropivacaïne 400 mg + sufentanyl 100 microg, 220 ml	491

S

Sacituzumab govitécan X mg, IV	481
Sirop	
Ascorbique acide pédiatrique 100 mg/ml, 100 ml	481
Cyclophosphamide 10 mg/ml, 100 ml	477
Folique acide pédiatrique 1 mg/ml, 50 ml	482
Kétamine 5 mg/ml, 100 ml.....	469
Kétamine 5 mg/ml, 300 ml.....	469
Méthadone 1 mg/ml, 100 ml.....	469
Méthotrexate 2 mg/ml, 100 ml	478
Morphine 1 mg/ml, 100 ml.....	469
Morphine 10 mg/ml, 100 ml.....	469
Morphine pédiatrique 1 mg/ml, 30 ml	469
Sodium benzoate 250 mg/ml, 200 ml.....	494
Tramadol pédiatrique 10 mg/ml, 25 ml.....	470
Sodium benzoate 225 mg/ml, 20 ml	494
Sodium benzoate 250 mg/ml, 200 ml	494
Sodium chlorure 50 mg/ml, 50 ml	465

Sodium citrate 2,5 g	464	5 Fluoro-uracile 50 mg, 1 ml	477
Sodium lévothyroxine pédiatrique 40 microg/ml, 50 ml	465	Altéplase 12.5 microg/0.1 ml, X ml	489
Solution nasale		Altéplase 50 microg/0.1 ml, X ml	489
Cyanocobalamine (B12) 2.08 mg/ml, 3 ml.....	482	Amikacine X mg/Y ml.....	472
Xylométazoline 0.1% + tétracaïne 200 mg, 25 ml	490	Amphotéricine B 5 microg/0.1 ml, 0.5 ml	486
Xylométazoline 0.1% + tétracaïne 400 mg, 25 ml	491	Bévacizumab 25 mg/ml, 0.2 ml.....	477
Solution orale		Ceftazidime 2.25 mg/0.1 ml, 0.5 ml	487
Clonidine pédiatrique 0.01 mg/ml, 15 ml	462	Cidofovir 6 mg/ml, 2 ml	477
Entérographie, 450 ml	492	Cidofovir X mg, 100 ml NaCl 0.9%.....	474
Lugol 2,5%, 10 ml.....	465	Désensibilisation pénicilline cure	493
Lugol 5%, 10 ml.....	466	Énoxaparine pédiatrique 20 mg/ml, Y ml.....	463
Solution pour inhalation		Épirubicine 1 mg/ml, 50 ml.....	477
Acide citrique tamponné pH 3.2, 100 ml	490	Foscarnet 1.2 mg/0.1 ml, 0.5 ml	487
Solution reperfusion de Beyersdorf A + B, 1000 ml.....	463	Foscarnet 2.4 mg/0.1 ml, 0.5 ml	487
Solution stérile (bouteille)		Gentamycine X mg/Y ml	472
Éthanol 10%, 1 litre	493	IT triple (hydrocortisone), 10 ml	478
Solution stérile (poche)		IT triple (méthylprednisolone), 10 ml.....	478
Alemtuzumab 12 mg, 100 ml NaCl 0.9%	475	Mitomycine 0.2 mg/ml, 1 ml	478
Alun 10 mg/ml (1%)	468	Mitomycine 1 mg/ml, 40 ml	478
Alun 20 mg/ml (2%), 3 l.....	468	Morphine HCl 0.1 mg/ml, 10 ml	491
Ciclosporine X mg, Y ml NaCl 0.9%.....	475	Ocrélizumab 920 mg, 23 ml.....	476
Cidofovir X mg, 50 ml NaCl 0.9%.....	474	Vancomycine 1 mg/0.1 ml, 0.5 ml.....	488
Foscarnet triNa x g/X ml NaCl 0.9% ou G5%.....	474	Vancomycine X mg/Y ml	473
Ganciclovir X mg, Y ml NaCl 0.9%	474	Solution stérile (vial)	
LCR artificiel 1000 ml + NaHCO ₃ 910 mg/20 ml	472	Adrénaline 0.1 mg/ml (0.1‰), 30 ml	485
Létermovir 480 mg, 250 ml NaCl 0.9%	475	Adrénaline de contact 1 mg/ml, 20 ml.....	493
Mycophénolate mofétil X mg, Y ml G5%	476	Adrénaline de contact pédiatrique 0.1 mg/ml, 20 ml.....	493
Ocrélizumab 300 mg, 250 ml NaCl 0.9%	476	Bleu de méthylène 20 mg/ml, 5 ml.....	493
Ocrélizumab 600 mg, 500 ml NaCl 0.9%	476	Calcium chlorure 20 mg/ml, 5 ml.....	493
Reperfusion cardiaque chaude, 200 ml.....	463	Cardioplegic, 20 ml	463
Ropivacaïne 250 mg + sufentanyl 50 microg, 200 ml	491	Cuivre sulfate 0.2 mg Cu ⁺⁺ /ml, 5 ml	482
Ropivacaïne 400 mg + sufentanyl 100 microg, 220 ml.....	491	EDTA 3.7 mg/ml, 50 ml	489
Solution reperfusion de Beyersdorf A + B, 1000 ml	463	Éthanol 20%, 10 ml	488
Tacrolimus X mg, Y ml NaCl 0.9%	476	LCR artificiel 1000 ml + NaHCO ₃ 910 mg/20 ml	472
Trémolières 3 litres	465	Sodium benzoate 225 mg/ml, 20 ml.....	494
Solution stérile (seringue)		Sodium chlorure 50 mg/ml, 50 ml.....	465
		Sulfadiazinate Na 1g/10 ml.....	474
		Tobramycine 300 mg/1.25 ml.....	473
		Zinc sulfate 10 mg Zn ⁺⁺ /ml, 5 ml	482
		Solution topique	
		Acétique acide 1%, 1000 ml	485

Acétique acide 3%, 1000 ml	485
Acide trichloracétique 85%, 10 ml	464
Aluminium chlorure 15%, 30 ml	485
Lidocaïne 40 mg/ml (4%), 30 ml	492
TAL, 20 ml	492
Trichloracétique acide 15%, 50 ml	484
Trichloracétique acide 25%, 30 ml	484
Spironolactone pédiatrique 2 mg/ml, 50 ml	462
Sulfadiazinate Na 1g/10 ml	474
Sulfadiazine 500 mg	474
Suppositoire	
Prednisolone 10 mg	464
Suspension orale	
Allopurinol pédiatrique 20 mg/ml, 100 ml	470
Amlodipine pédiatrique 1 mg/ml, 50 ml	462
Aténolol pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml	462
Azathioprine 50 mg/ml, 20 ml	475
Dapsone pédiatrique 2 mg/ml, 100 ml	473
Diazépam pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml	470
Furosémide pédiatrique 2 mg/ml, 60 ml	462
Gabapentine pédiatrique 100 mg/ml, 120 ml	471
Gabapentine pédiatrique 50 mg/ml, 120 ml	471
Hydroxycarbamide 100 mg/ml, 100 ml	477
Isoniazide pédiatrique 10 mg/ml, 90 ml	472
Métronidazole benzoate pédiatrique 200 mg/5ml, 100 ml	474
Nitrofurantoïne pédiatrique 6 mg/ml, 100 ml	472
Oméprazole pédiatrique 2 mg/ml, 50 ml	463
Oseltamivir pédiatrique 6 mg/ml, 25 ml	475
Oxybutinine pédiatrique 1 mg/ml, 30 ml	468
Phénobarbital pédiatrique 10 mg/ml, 50 ml	471
Propranolol pédiatrique 1 mg/ml, 100 ml	462
Pyrazinamide pédiatrique 100 mg/ml, 100 ml	473
Pyridoxine pédiatrique 50 mg/ml, 50 ml	482
Rifampicine pédiatrique 20 mg/ml, 90 ml	473
Sodium lévothyroxine pédiatrique 40 microg/ml, 50 ml	465
Spironolactone pédiatrique 2 mg/ml, 50 ml	462
Tacrolimus 0.5 mg/ml, 60 ml	476
Théophylline 10 mg/ml, 300 ml	465
Ursodéoxycholique acide 20 mg/ml, 50 ml	464
Ursodéoxycholique acide 50 mg/ml, 100 ml	464

Valganciclovir 100 mg/ml, 67,5 ml	475

T

Tacrolimus 0.5 mg/ml, 60 ml	476
Tacrolimus X mg, Y ml NaCl 0.9%	476
Tafasitamab X mg, IV	481
TAL, 20 ml	492
Talquéтамab X mg, SC	481
Tébentafusp X mg, IV	481
Téclistamab X mg, SC	481
Théophylline 10 mg/ml, 300 ml	465
Thiotépa X mg, IV	481
Tislélizumab X mg, IV	481
Tobramycine 300 mg/1.25 ml	473
Tocophérol acétate 100 mg/ml, 30 ml	482
Topotécan X mg, IV	481
Trabectédine X mg, IV	481
Tramadol pédiatrique 10 mg/ml, 25 ml	470
Trastuzumab 600 mg, SC	481
Trastuzumab déruxtécan X mg, IV	481
Trastuzumab emtansine X mg, IV	481
Trastuzumab X mg, IV	481
Trémélumab X mg, IV	481
Trémolières 3 litres	465
Tréosulfan X mg, IV	481
Trichloracétique acide 15%, 50 ml	484
Trichloracétique acide 25%, 30 ml	484
Trioxyde arsenic X mg, IV	481

U

Urée 100 mg/g 100 g, crème hydrophile	484
Urée 100 mg/g 100 g, crème lipophile	484
Urée 15 g	467
Urée 30 g	467
Ursodéoxycholique acide 20 mg/ml, 50 ml	464
Ursodéoxycholique acide 50 mg/ml, 100 ml	464

V

Valganciclovir 100 mg/ml, 67,5 ml	475
Vancomycine 1 mg/0.1 ml, 0.5 ml	488
Vancomycine 125 mg	473

Vancomycine 50 mg/ml, 10 ml	488
Vancomycine X mg/Y ml.....	473
Vaseline salicylée 10%, 30 g, pommade hydrophobe	484
Vaseline salicylée 15%, 30 g, pommade hydrophobe	485
Vaseline salicylée 3%, 30 g, pommade hydrophobe	484
Vaseline salicylée 5%, 30 g, pommade hydrophobe	484
Vinblastine X mg, IV	481
Vincristine X mg, IV	481
Vinorelbine X mg, IV	481

Voriconazole 10 mg/ml, 10 ml.....	488

X

Xylométazoline 0.1% + tétracaïne 200 mg, 25 ml...	490
Xylométazoline 0.1% + tétracaïne 400 mg, 25 ml...	491

Z

Zinc sulfate 10 mg Zn ⁺⁺ /ml, 5 ml	482

3 Annexe 3 : Contenu des documents « Qualité » du secteur Essais cliniques

Politique de prise en charge des médicaments expérimentales par la pharmacie hospitalière

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Management	-	Politique	DPHA-SPE-ECL-POL-01
Titre			
Politique de prise en charge des produits faisant l'objet d'essais cliniques par la pharmacie hospitalière <i>Policy for the management of products undergoing clinical trials by the hospital pharmacy</i>			
Contenu			
1. Statut du produit expérimental en milieu hospitalier 2. Produits faisant l'objet d'essais cliniques en pharmacie hospitalière 2.1. Activités autorisées 2.1.1. Stockage 2.1.2. Dispensation 2.1.3. Reconstitution 2.1.4. Conditionnement 2.2. Activités non autorisées 2.2.1. Fabrication 2.2.2. Sous-traitance 2.3. Description organisationnelle 2.4. Description fonctionnelle			

Assurance qualité dans la gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Qualité	Procédure	DPHA-SPE-ECL-PRO-01
Titre			
Assurance qualité dans la gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Quality Assurance in Clinical Trial Management in Hospital Pharmacy</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Gestion de la qualité 3. Approche basée sur le risque 3.1. Principe 3.1.1. Identification des étapes et des données critiques 3.1.2. Identification du risque 3.1.3. Évaluation du risque 3.1.4. Contrôle du risque 3.1.5. Communication 3.2. En pratique 3.2.1. Début de l'étude 3.2.2. Déroulement de l'étude (tâches internes) 3.2.3. Déroulement de l'étude (tâches -partiellement- externes) 3.2.4. Clôture de l'étude 3.2.5. Diagramme de flux 3.2.6. Gestion des risques 4. Revue du système qualité 4.1. Principe 4.2. En pratique			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-PRO-01 : Formulaire CAPA			

Instructions pour la rédaction d'une « note to file »

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Qualité	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-06
Titre			
Instructions pour la rédaction d'une « note to file » <i>Instructions for writing a « note to file »</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Modalités de rapport 3. Informations consignées 3.1. Identification de l'étude concernée 3.2. Définition du problème/dysfonctionnement 3.3. Origine du problème/dysfonctionnement 3.4. Actions entreprises 3.4.1. Actions immédiates 3.4.2. Actions futures			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-06 : Modèle de "Note to file"			

Personnel impliqué dans la gestion des essais cliniques

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Personnel	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-PRO-02
Titre			
Personnel impliqué dans la gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Personnel involved in the management of clinical trials within the hospital pharmacy</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Formations 2.1. Formation initiale 2.2. Charte des valeurs 2.3. Formation continue 2.4. Formation spécifique 3. Personnel impliqué dans la gestion des études cliniques 3.1. Organigramme du service 3.2. Actes pouvant être pris en charge par un assistant pharmaceutico-technique 3.3. En pratique 4. Documentation			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-PRO-02 : Liste du personnel de la pharmacie impliqué dans la gestion des médicaments expérimentales Annexe 02-DPHA-SPE-ECL-PRO-02 : Liste du personnel de la pharmacie détenant un certificat GCP et leur date de validité Annexe 03-DPHA-SPE-ECL-PRO-02 : Canevas CV en anglais à remplir par les membres de la pharmacie travaillant aux essais cliniques			

Locaux et équipements utilisés pour la gestion des essais cliniques

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Locaux et équipements	Procédure	DPHA-SPE-ECL-PRO-03
Titre			
Locaux et équipements utilisés pour gestion des essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Premises and equipment used for clinical trial management within the hospital pharmacy</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Locaux 2.1. Localisation géographique 2.2. Configuration des locaux 2.3. Contrôles d'accès 3. Equipements 3.1. Températures de stockage			

- 3.1.1. Conditions « réfrigérateur »
- 3.1.2. Conditions « température ambiante »
- 3.1.3. Conditions « congélateur 1 »
- 3.1.4. Conditions « congélateur 2 »

Edition des données de surveillance des températures de conservation

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Locaux et équipements	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-01
Titre			
Édition des données de surveillance des températures de conservation <i>Issuing of storage temperature monitoring data</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Impression manuelle des documents 2.1. Connexion au système Lyra 2.2. Tableau de bord 2.3. Génération des rapports 3. Impression des données relatives à un dysfonctionnement 3.1. Impression des rapports d'alerte reçus par mail 3.2. Impression des rapports d'alerte sur Lyra 4. Gestion du risque			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-01 Extraction des rapports de température à partir du système de monitoring de l'environnement LYRA			

Gestion des excursions de température dans les enceintes de stockage

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Locaux et équipements	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-02
Titre			
Gestion des excursions de température dans les enceintes de stockage des produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Management of temperature excursions in products undergoing clinical trials storage areas</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Déclenchement d'un signal de dysfonctionnement 3. Identification du dysfonctionnement 4. Gestion de l'excursion 5. Mise en quarantaine 5.1. Isolement des produits en quarantaine 5.2. Documents de mise en quarantaine 6. Transmission de l'information 7. Sortie de quarantaine 7.1. Produits libérés de quarantaine pour réintroduction dans le stock 7.2. Produits sortis de quarantaine pour destruction 8. Consignation des informations suite à une excursion de température 8.1. Action prospective 8.2. Action rétrospective			
Annexe			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-02 : Formulaire de transfert de médication en cas d'excursion de température			

Gestion des documents relatifs aux essais cliniques

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Documentation	Procédure	DPHA-SPE-ECL-PRO-04
Titre			
Gestion des documents relatifs aux essais cliniques au sein de la pharmacie hospitalière <i>Clinical trial document management within the hospital pharmacy</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Documents à fournir par le sponsor à la pharmacie hospitalière			

- | |
|--|
| 3. Documents rédigés par la pharmacie hospitalière |
| 3.1. Documents destinés à l'usage interne |
| 3.2. Support documentaire des activités |

Personnel impliqué dans la gestion des essais cliniques

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Support	Documentation	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-03
Titre			
Directives pour la consignation de l'information dans les documents d'un essai clinique <i>Guidelines for Documenting Clinical Trial Information</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Bonnes pratiques d'écriture 2.1. Comment compléter un document 2.2. Comment corriger une donnée erronée 2.3. Comment arrondir un nombre 2.4. Comment joindre une donnée externe à un enregistrement			

Activités relatives aux essais cliniques menées au sein de la pharmacie hospitalière

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Activités	Procédure	DPHA-SPE-ECL-PRO-05
Titre			
Activités relatives aux essais cliniques menées au sein de la pharmacie hospitalière <i>Clinical trial activities conducted within the hospital pharmacy</i>			
Contenu			
1. Principes 2. Faisabilité d'une étude 3. Éléments du contrat 3.1. Aspects juridiques 3.2. Aspects pharmaceutiques 4. Visite d'initiation 5. Réception 6. Stockage 7. Délivrance / prescription 7.1. Documents de délivrance 7.2. Préparation de produits faisant l'objet d'essais cliniques au sein de la pharmacie 7.2.1. Principe 7.2.2. Dossier de préparation 8. Retours 8.1. Protection du personnel 8.2. Modalités de retour à la pharmacie 8.3. Gestion du retour à la pharmacie 9. Destruction 10. Monitoring 11. Gestion de l'information 12. Audit 13. Facturation 14. Visite de clôture 15. Archivage			
Annexe			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-PRO-05 : Dossier de préparation d'une médication reconstituée dans le cadre d'un essai clinique			

Instructions relatives à la confidentialité

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Activités	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-13
Titre			
Instructions relatives à la confidentialité <i>Confidentiality guidelines</i>			
Contenu			
1. Introduction 2. Raison 3. Application 3.1. Patients 3.2. Études et produits 3.3. Respect de l'aveugle 3.3.1. Site blinding plan 3.3.2. En pratique			

Analyse de la faisabilité d'une étude clinique par la pharmacie hospitalière

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Activités	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-17
Titre			
Analyse de la faisabilité d'une étude clinique par la pharmacie hospitalière <i>Analysis of the feasibility of a clinical study by the hospital pharmacy</i>			
Contenu			
1. Principe 2. Analyse du statut légal du produit pour essais cliniques 2.1. Spécialité pharmaceutique 2.2. Médication expérimentale (spécialité pharmaceutique future) 2.3. Dispositif médical, prothèse ou implant 2.4. Autres 2.4.1. Cellules, ADN / ARN, virus, ATMP's 2.4.2. Fabrication 2.4.3. Autres 3. Faisabilité logistique 3.1. Ouverture de la pharmacie 3.2. Compatibilité informatique 3.3. Équipement 4. Faisabilité de préparation 4.1. Matériel et dispositifs médicaux utilisés pour la réalisation d'une préparation 4.2. Mode opératoire 5. Faisabilité dispositif médical, prothèse ou implant			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-17 : Liste positive des solutions de perfusion, du matériel et des dispositifs médicaux au CHU de Liège			
Annexe 02-DPHA-SPE-ECL-MOP-17 : Document de transfert pour les dispositifs médicaux, prothèses et implants			

Déroulement d'une visite de présélection

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Visites	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-14
Titre			
Déroulement d'une visite de présélection <i>Conduct of a pre-election visit</i>			
Contenu			
1. Introduction 2. Déroulement 2.1. Prise de contact 2.2. Fiche signalétique 2.3. Plateforme de téléchargement 3. Suivi			

Annexe
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-14 : Fiche signalétique d'une étude à venir

Instructions pour la rédaction du contrat « Pharmacie »

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Contrat et honoraires	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-04
Titre			
Instructions pour la rédaction du contrat « Pharmacie » <i>Instructions for drafting the "Pharmacy" contract</i>			
Contenu			
1. Principe 2. Diagramme de flux 2.1. Éléments essentiels à la rédaction 2.2. Signature des contrats			
Annexe			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-04 : Eléments essentiels du contrat			

Instructions pour l'application des honoraires « Pharmacie »

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Contrat et honoraires	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-05
Titre			
Instructions pour l'application des honoraires « Pharmacie » <i>Instructions for the application of the « Pharmacy » fee</i>			
Contenu			
1. Principe 2. Modalités d'application 3. Détails des prestations 3.1. Forfait administratif 3.2. Forfait administratif réduit 3.3. Archivage 3.4. Audit 3.5. Frais de maintenance 3.6. Frais de développement du mode opératoire 3.7. Frais de recherche de dispositifs médicaux ou matériel spécifique à l'étude 3.8. Stockage des produits 3.9. Réception 3.10. Retour des conditionnements de colis (recyclage) 3.11. Dispensation globale ou transfert 3.12. Dispensation nominative d'un produit faisant l'objet d'essais cliniques 3.13. Dispensation nominative de co-médication ou bras contrôle (=autre) 3.14. Transfert intersites 3.15. Manipulation spéciale 3.16. Préparation de la médication expérimentale 3.17. Préparation de la médication standard 3.18. Matériel de préparation / d'administration spécifique 3.19. Randomisation 3.20. Commande manuelle 3.21. Commande spécifique 3.22. Ré-étiquetage 3.23. Rappel du pharmacien de garde 3.24. Destruction 3.25. Retour au sponsor de médicaments 3.26. Stockage de retours 3.27. Monitoring en ligne			
Annexe			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-05 : Honoraires pour les prestations pharmaceutiques dans le cadre d'un essai clinique			
Annexe 02-DPHA-SPE-ECL-MOP-05 : Coordonnées bancaires du secteur « Essais cliniques » de la pharmacie du CHU de Liège			

Réception de médicaments expérimentales

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Réception et stockage	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-07
Titre			
Réception de produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Receipt of products undergoing clinical trials</i>			
Contenu			
1. Introduction 2. Envoi de produits faisant l'objet d'essais cliniques 3. Adresse de livraison 4. Heures d'ouverture de la réception de la pharmacie 5. Prise en charge d'un colis contenant des produits faisant l'objet d'essais cliniques 5.1. Réception du colis 5.1.1. Réception physique 5.1.2. Transfert vers le secteurs « Essais cliniques » 5.1.3. Réception pharmaceutique 5.2. Contrôle du contenu du colis 5.3. Confirmation de la réception du colis 5.3.1. Réception « simple » 5.3.2. Confirmation de réception par « fax/email » 5.3.3. Confirmation de réception par « IXRS » 6. Entrée en stock des produits faisant l'objet d'essais cliniques 6.1. Produits stockés à la Pharmacie en vue d'une délivrance ultérieure 6.2. Produits en transit à la Pharmacie			
Annexe			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-07 : Registre des colis livrés			

Stockage des médicaments expérimentales

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Réception et stockage	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-08
Titre			
Stockage des produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Storage of products undergoing clinical trials</i>			
Contenu			
1. Produits stockés sous contrôle de la pharmacie – secteur « Essais cliniques » 2. Températures de stockage 3. Contrôles de la température de stockage 3.1. Conditions « réfrigérateur » 3.2. Conditions « t° ambiante » 3.3. Conditions « congélateur 1 » 3.4. Conditions « congélateur 2 » 4. Méthode de stockage 4.1. Produits dispensés 4.1.1. Produits stockés à la Pharmacie en vue d'une délivrance ultérieure 4.1.2. Produits en transit à la Pharmacie 4.1.3. Produits stupéfiants ou psychotropes 4.2. Produits non dispensés 4.2.1. Produits périmés 4.2.2. Produits en quarantaine 4.2.3. Produits retournés à la pharmacie 4.2.4. Produits en attente d'une visite du sponsor			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-08 : Etiquettes « Retour »			
Annexe 02-DPHA-SPE-ECL-MOP-08 : Etiquettes « Périmé »			
Annexe 03-DPHA-SPE-ECL-MOP-08 : Etiquettes « Quarantaine »			

Consignes de rangement pour les médicaments expérimentales

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Contrat et honoraires	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-12
Titre			
Consignes de rangement pour les produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Storage instructions for products undergoing clinical trials</i>			
Contenu			
1. Généralités 1.1. Analyse du risque 1.2. Déroulement des opérations 2. Organisation physique 2.1. Rangement dans les enceintes climatisées 2.2. Rangement dans le congélateur 3. Méthodologie 3.1. Rangement « FEFO » 3.2. Rangement par n° de kit			

Prescription de médicaments expérimentales

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Prescriptions	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-09
Titre			
Prescription de produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Prescription of products undergoing clinical trials</i>			
Contenu			
1. Introduction 2. Types de délivrance 3. Documents de prescription 3.1. Mentions obligatoires 3.2. Mentions utiles 3.3. Cas particuliers 3.3.1. Stupéfiants et psychotropes 3.3.2. Cas des préparations de chimiothérapies prescrites par voie électronique			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-09 : Prescription de médicaments expérimentales Annexe 02-DPHA-SPE-ECL-MOP-09 : Prescription de délivrance nominative Annexe 03-DPHA-SPE-ECL-MOP-09 : Prescription de délivrance d'échantillons, MNP ou CU			

Gestion des péremptions

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Péremptions et destruction	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-15
Titre			
Gestion des péremptions <i>Shelf life management</i>			
Contenu			
1. Relevé des péremptions des produits 2. Suivi des péremptions 3. Gestion des produits périmés			

Destruction de médicaments expérimentales

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Péremptions et destruction	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-10
Titre			
Destruction des produits faisant l'objet d'essais cliniques <i>Destruction of products undergoing clinical trials</i>			
Contenu			
1. Élimination des produits expérimentaux			

1.1. Médicaments cytotoxiques et stériles préparés à la pharmacie 1.2. Autres produits 1.3. Produits à détruire (périmés ou non utilisables) 2. Certificats de destruction 2.1. Médicaments cytotoxiques et stériles préparés à la pharmacie 2.2. Autres produits 3. Destruction des déchets 3.1. Prise en charge 3.2. Documents
Annexes
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-10 : Certificat de destruction de médicaments expérimentales

Archivage des dossiers pharmaceutiques d'études cliniques

Processus	Sous processus	Niveau documentaire	Référence
Opérationnel	Archivage	Mode opératoire	DPHA-SPE-ECL-MOP-11
Titre			
Archivage des dossiers pharmaceutiques d'études cliniques <i>Archiving of clinical trial pharmaceutical records</i>			
Contenu			
1. Introduction 2. Clôture de l'étude 3. De la clôture de l'étude à + 1 an 4. Stockage des études clôturées depuis 1 an jusqu'à 2 ans 5. Stockage des études clôturées depuis 2 ans jusqu'à l'échéance (25 ans) 6. Accès aux archives 6.1. Dossiers clôturés depuis moins de 2 ans 6.2. Dossiers clôturés depuis plus de 2 ans 7. Stockage des données numériques			
Annexes			
Annexe 01-DPHA-SPE-ECL-MOP-11 : Affiche d'identification de boîte d'archivage pour essais cliniques			

XVI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Histoire de Liège », Ville de Liège. Consulté le: 30 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.liege.be/fr/decouvrir/tourisme/decouvrir-liege/histoire-de-liege/histoire-de-liege>
- [2] Wallonica, « A Liège, pauvre homme en sa maison est roi ! », wallonica.org. Consulté le: 30 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://wallonica.org/blog/2020/09/08/a-liege-pauvre-homme-en-sa-maison-est-roi/>
- [3] « Le Bocholtz ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bocholtz.be/galerie.html>
- [4] SPW, « Loi provinciale du 30 avril 1836 », Wallex. Consulté le: 1 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://wallex.wallonie.be/cms/render/live/fr/sites/wallex/contents/acts/0/27/1.html>
- [5] « Pont de Fragnée (Liège, 1904) », Structurae. Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://structurae.net/en/structures/pont-de-fragnée>
- [6] « Liège-Guillemins Station (Liège, 2009) | Structurae ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://structurae.net/en/structures/liege-guillemins-station>
- [7] M. Elsdorf, *Bavière. L'Hôpital et son histoire*. Noir Dessin Production, 2023.
- [8] A. Joiris et E. Woos, *Bavière - Un hôpital dans la ville 1602 - 1987*. Les Editions de la Province de Liège, 2023.
- [9] « CHU-Citadelle : vers un groupement hospitalier ». CHU - Citadelle, 9 novembre 2022. Consulté le: 30 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c2_25547424/convergences-chu-citadelle?hlText=convergence
- [10] « Les hospices de Liège et l'hôpital de Bavière », Liège - citations. Consulté le: 7 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://liegescitations.wordpress.com/2008/03/27/hospice_de_liege_hopital_de_baviere/
- [11] Centre Public d'Aide Sociale, *De Bavière à la Citadelle*. Catalogue de l'exposition, 1980.
- [12] G. Schoefs et F. Lorant, *La leçon d'anatomie - 500 ans de médecine à Liège*. Now Future éditions ASBL, 2017.
- [13] « Citadelle - L'intercommunale du CHR - Historique ». Consulté le: 27 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.citadelle.be/Notre-Hopital/L-intercommunale-du-CHR/Historique>
- [14] « Art et Architecture - CHU de Liège », FlippingBook. Consulté le: 6 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chuliege.be/books/art-et-architecture/12/>
- [15] G. Bekaert, *A la recherche de l'unité*, Standaard/Malherbe. 1988. Consulté le: 6 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://catalogue.civa.brussels/index.php/Detail/objects/108416>
- [16] « CHU de Liège : Le patient au cœur du plan stratégique « CAP 2020 » | Hospital Partenaire Magazine ». Consulté le: 15 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hospital-magazine.fr/1900/chu-de-liege-le-patient-au-coeur-du-plan-strategique-cap-2020/>
- [17] « Architecture hospitalière, le magazine des acteurs de l'hôpital de demain ». Consulté le: 7 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chuliege.be/books/architecture-hospitaliere/files/assets/basic-html/page20.html>
- [18] « CIO UNILAB : un programme et bâtiment centrés sur le patient », archipelago. Consulté le: 7 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://archipelago.be/fr/projets/centre-sur-le-patient-connecte-a-la-nature/>
- [19] « Le CHU de Liège et le Centre neurologique et de réadaptation fonctionnelle de Fraiture fusionnent ». RTBF, 7 décembre 2018. Consulté le: 30 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rtbf.be/article/le-chu-de-liege-et-le-centre-neurologique-et-de-readaptation-fonctionnelle-de-fraiture-fusionnent-10092373>

- [20] « Maggie De Block lance la réforme du financement des hôpitaux ». Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique, 24 avril 2015. Consulté le: 18 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/2015_04_24_reforme_du_financement_des_hopitaux.pdf
- [21] « Wallonie : les 8 réseaux hospitaliers se constituent ». Walloniesante.be, 21 février 2020. Consulté le: 30 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.walloniesante.be/fr/news/20_wallonie-les-8-reseaux-hospitaliers-se-constituent
- [22] « Groupement CHU de Liège - Citadelle : deux ans pour convaincre les médecins ». Consulté le: 22 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lespecialiste.be/fr/actualites/socio-professionnel/groupement-chu-de-liege-citadelle-deux-ans-pour-convaincre-les-medecins.html>
- [23] « Signature de la convention du groupement hospitalier CHU-Citadelle », CHU de Liège. Consulté le: 22 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.chuliege.be/jcms/c2_26467622/service-communication/signature-de-la-convention-du-groupement-hospitalier-chu-citadelle
- [24] « Les hôpitaux de Verviers et Malmedy s'unissent officiellement ». L'Avenir, 14 novembre 2023. Consulté le: 18 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lavenir.net/regions/verviers/verviers/2023/11/14/les-hopitaux-de-verviers-et-malmedy-sunissent-officiellement-NEVYNM4D5JCQNL3LR25NA6HXYQ/>
- [25] « Fusion en vue entre la Clinique André Renard et le CHU de Liège | QU4TRE ». Consulté le: 12 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.qu4tre.be/infos/sante/fusion-en-vue-entre-la-clinique-andre-renard-et-le-chu-de-liege/2005502>
- [26] « La fusion de la Clinique André Renard et du CHU de Liège se confirme ». Consulté le: 22 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lespecialiste.be/fr/actualites/la-fusion-de-la-clinique-andre-renard-et-du-chu-de-liege-se-confirme.html>
- [27] « Le CHR de Huy ouvre son capital pour financer son plan de construction 2024-2029 - RTBF Actus », RTBF. Consulté le: 2 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rtbf.be/article/le-chr-de-huy-ouvre-son-capital-pour-financer-son-plan-de-construction-2024-2029-11560695>
- [28] « Données phares dans les soins de santé », SPF Santé publique. Consulté le: 19 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/news/donnees-phares-dans-les-soins-de-sante-2>
- [29] « CHORUS : un nouveau réseau hospitalier à Bruxelles, le plus grand du pays », BX1. Consulté le: 19 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://bx1.be/categories/news/chorus-un-nouveau-reseau-hospitalier-a-bruxelles-le-plus-grand-du-pays/>
- [30] « Chorus porté sur les fonts baptismaux », Trends-Tendances. Consulté le: 19 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://trends.levif.be/a-la-une/chorus-porte-sur-les-fonts-baptismaux/>
- [31] « Repartir d'une page blanche pour les réseaux hospitaliers ? » (S.Rillaerts). Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lespecialiste.be/fr/debats/laquo-repartir-d-rsquo-une-page-blanche-pour-les-reseaux-hospitaliers-raquo-s-rillaerts.html>
- [32] J.-F. Angenot, *La Pharmacie et l'Art de guérir au Pays de Liège*. Eugène Wahle, 1983.
- [33] Dorvault, *L'Officine*, 18ème édition. Vigot Frères, 1948.
- [34] J.-P. Delporte, « Mes souvenirs de Bavière et des débuts du CHU », entretien 2 octobre 2023.
- [35] M. Deprez, « Mes souvenirs de Bavière et des débuts du CHU », entretien 9 novembre 2023.
- [36] A. Fillet - Comhaire et M. Lamy, « Les respirateurs artificiels sont-ils, par eux-mêmes, responsables d'infections hospitalières ? », *Pharmakon*, vol. 50, p. 67-72, 1982.
- [37] A. Fillet - Comhaire et M. Lamy, « Contamination rate of sterilized ventilators in an ICU », *Crit. Care Med.*, vol. 9, n° 7, p. 546-548, 1981.
- [38] A. Fillet - Comhaire, « Contrôles bactériologiques et pyrogéniques des solutions d'alimentation parentérale », *Rev. Médicale Liège*, vol. XXXVIII, n° 3, p. 97-101, 1983.

- [39] A. Fillet - Comhaire, « Mes souvenirs de Bavière et des débuts du CHU », entretien 9 octobre 2023.
- [40] *Pharmacopée royale galénique et chymique (1681)*.
- [41] « Toussaint-Dieudonné Sauveur ». Consulté le: 25 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.uliege.be/cms/c_9856897/fr/toussaint-dieudonne-sauveur
- [42] *Pharmacopoea Belgica Nova (1854)*.
- [43] « Arrêté Royal du 19 décembre 1997 relatif au contrôle et à l'analyse des matières premières utilisées par les pharmaciens d'officine ». Consulté le: 12 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ejustice.just.fgov.be/loi/loi.htm>
- [44] « Commission de la Pharmacopée | AFMPS ». Consulté le: 12 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/commissions/Commission_de_la_Pharmacopoe_CBP
- [45] « Histoire - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM », Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Consulté le: 25 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/edqm/about/history>
- [46] EDQM, « 11e Édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé », Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Consulté le: 25 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>
- [47] « The International Pharmacopoeia ». Consulté le: 26 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#p/home>
- [48] AFMPS - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, « Arrêté Royal du 22 juin 2016 approuvant le Formulaire thérapeutique magistral, 3ème édition ». Consulté le: 26 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ejustice.just.fgov.be/loi/loi.htm>
- [49] AFMPS - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, « Arrêté Royal du 21 janvier 2009 portant instructions pour les pharmaciens ». Consulté le: 26 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ejustice.just.fgov.be/loi/loi.htm>
- [50] « Formulaire Thérapeutique Magistral | AFMPS ». Consulté le: 26 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/distribution/Formulaire_Therapeutique_Magistral
- [51] « PIC/S Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) ». Consulté le: 17 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://picscheme.org/en/about-introduction-in-french>
- [52] «PIC/S Members ». Consulté le: 17 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://picscheme.org/en/members>
- [53] « Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme », *Wikipedia*. 16 avril 2022. Consulté le: 17 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pharmaceutical_Inspection_Convention_and_Pharmaceutical_Inspection_Co-operation_Scheme&oldid=1082986388
- [54] PIC/S, « PE 009-17 (Intro) Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products ». 2023.
- [55] PIC/S, « PE 009-17 (Annexes) Guide to Good Manufacturing Practice for medicinal products ». 2023.
- [56] E. Bodart et K. Devolder, *Archives des hôpitaux - Tableau de tri*. in Archives générales du Royaume et archives de l'État dans les Provinces. Bruxelles, 2012.
- [57] « GMP-Z Richtlijn – Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) ». Consulté le: 9 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://nvza.nl/gmp-z-richtlijn/>
- [58] K. Schimmel, « Discussions autour des pratiques de préparations hospitalières », entretien 2 octobre 2025.
- [59] « Règlement grand-ducal du 1er mars 2002 - Strada lex Luxembourg ». Consulté le: 15 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur:

https://www.stradalex.lu/fr/slu_src_publ_leg_mema/toc/leg_lu_mema_200204_35/doc/mema_2002A05781

- [60] I. Krämer *et al.*, « ADKA-Leitlinie für die aseptische Zubereitung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia in der Krankenhausapotheke », *Krankenhauspharmazie*, 46(09), p. 426–465, 2025, doi: 10.52777/kph20250020.
- [61] « PE 010-4 Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments ». Consulté le: 15 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://picscheme.org/docview/3443>
- [62] « USP General Chapters: <797> PHARMACEUTICAL COMPOUNDING-STERILE PREPARATIONS ». Consulté le: 15 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: http://ftp.uspbpep.com/v29240/usp29nf24s0_c797_viewall.html
- [63] « CM/Res(2016)1 ». Consulté le: 15 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: [https://search.coe.int/cm/#{%22CoEIdentifier%22:\[%22090000168065c133%22\],%22sort%22:\[%22CoEValidationDate%20Descending%22\]}](https://search.coe.int/cm/#{%22CoEIdentifier%22:[%22090000168065c133%22],%22sort%22:[%22CoEValidationDate%20Descending%22]})
- [64] Swissmedic, « Modification urgente de la Pharmacopée Helvétique ». Consulté le: 15 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/legal/pharmacopoea/wichtige-informationen/dringliche-aenderung-phhelv.html>
- [65] INAMI, « Rapport MORSE | INAMI ». Consulté le: 5 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inami.fgov.be/fr/publications/rapport-morse>
- [66] INAMI, « Nouveau rapport MORSE - Transparence ». Consulté le: 5 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inami.fgov.be/fr/presse/nouveau-rapport-morse-transparence>
- [67] CBIP, « CBIP - Actualités », CBIP. Consulté le: 4 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/gows/3306>
- [68] « Car T cells », La Chuleta del FIR - Farmacia Hospitalaria. Consulté le: 9 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lachuletadelfir.com/car-t-cells/>
- [69] « CAR T cells : une thérapie révolutionnaire contre les lymphopathies B disponible au CHU de Liège ! », CHU de Liège. Consulté le: 9 juin 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.chuliege.be/jcms/c2_25180161/de/car-t-cells-une-therapie-revolutionnaire-contre-les-lymphopathies-b-disponible-au-chu-de-liege
- [70] « FOREM - Liste 2024 des métiers/fonctions critiques et en pénurie en Wallonie ». Consulté le: 17 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leforem.be/infos-metiers>
- [71] V. Kirsch, « Conception d'un outil pharmaco-économique permettant d'établir le coût d'une préparation réalisée en zone à atmosphère contrôlée », ULB/ULiège, 2024.
- [72] C. Malbranche, S. Lamon, I. Roland, D. Jacob, M. Duban, et C. Pernot, « Détermination d'un indicateur d'activité pertinent pour les préparations en pharmacie hospitalière : comparaison interétablissements de la préparation des chimiothérapies », *Pharm. Hosp. Clin.*, vol. 48, n° 1, p. 27-36, 2013, doi: 10.1016/j.phclin.2012.05.005.
- [73] OFSP, « Médicaments ». Consulté le: 29 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel.html>
- [74] B. K. Diallo, C. Riffard, K. Le Gouge, et J.-L. Teillaud, « Les anticorps monoclonaux: L'histoire d'une recherche fondamentale ou la curiosité comme source de richesse », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 12, p. 926-936, 2019, doi: 10.1051/medsci/2019222.
- [75] Collectif, « Acthera », Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique par le service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille. Consulté le: 13 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html

- [76] G. Köhler et C. Milstein, « Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity », *Nature*, vol. 256, n° 5517, p. 495-497, 1975, doi: 10.1038/256495a0.
- [77] Y. Lebranchu, « Histoire des anticorps thérapeutiques », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 202, n° 8-9, p. 1909-1915, 2018, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30184-0.
- [78] Y. L. Basle, P. Chennell, N. Tokhadze, A. Astier, et V. Sautou, « Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review », *J. Pharm. Sci.*, vol. 109, n° 1, p. 169-190, 2020, doi: 10.1016/j.xphs.2019.08.009.
- [79] X. Pivot et P. Goupille, « Anticorps biosimilaires versus princeps: L'expérience en rhumatologie et les biosimilaires du trastuzumab en oncologie », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 12, p. 1137-1145, 2019, doi: 10.1051/medsci/2019214.
- [80] « Biosimilar medicines can be interchanged | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 13 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>
- [81] « FDA updates guidance on interchangeability », *FDA*, juin 2024, Consulté le: 13 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-guidance-interchangeability>
- [82] O. S. Kumru *et al.*, « Compatibility, Physical Stability, and Characterization of an IgG4 Monoclonal Antibody After Dilution into Different Intravenous Administration Bags », *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, n° 10, p. 3636-3650, 2012, doi: 10.1002/jps.23224.
- [83] M. Y. Kahook *et al.*, « High-molecular-weight aggregates in repackaged bevacizumab », *Retina*, vol. 30, n° 6, p. 887-892, 2010, doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d50cea.
- [84] « Avis de sécurité sur le terrain - MPS-18-1209 ». Becton Dickinson Benelux, 16 décembre 2020.
- [85] « ICHQ5C Stability testing of biotechnological/biological products », *EMA*, 1996, Consulté le: 12 mars 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnological-biological-products-scientific-guideline>
- [86] C. Bardin *et al.*, « Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: A European consensus conference », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 69, n° 4, p. 221-231, 2011, doi: 10.1016/j.pharma.2011.07.002.
- [87] M. S. Ricci *et al.*, « In-use physicochemical and microbiological stability of biological parenteral products », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 72, n° 5, p. 396-407, 2015, doi: 10.2146/ajhp140098.
- [88] « Standard Protocol for Deriving and Assessment of Stability – Part 2: Aseptic Preparations (Biopharmaceuticals) », SPS - Specialist Pharmacy Service. Consulté le: 28 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sps.nhs.uk/articles/standard-protocol-for-deriving-and-assessment-of-stability-part-2-aseptic-preparations-biopharmaceuticals/>
- [89] « Diffusion dynamique de la lumière - Analyseurs de particules ». Consulté le: 24 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.microtrac.fr/fr/produits/diffusion-dynamique-de-la-lumiere/>
- [90] J. Stetefeld, S. A. McKenna, et T. R. Patel, « Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences », *Biophys. Rev.*, vol. 8, n° 4, p. 409-427, 2016, doi: 10.1007/s12551-016-0218-6.
- [91] A. Demellenne *et al.*, « Comparison of Three Complementary Analytical Techniques for the Evaluation of the Biosimilar Comparability of a Monoclonal Antibody and an Fc-Fusion Protein », *Front. Chem.*, vol. 9, p. 782099, 2021, doi: 10.3389/fchem.2021.782099.
- [92] D. Demirhan, « Stability Evaluation of the Biosimilar Monoclonal Antibody Using Analytical Techniques », *Turk. J. Pharm. Sci.*, vol. 20, n° 1, p. 48-57, 2023, doi: 10.4274/tjps.galenos.2022.47690.
- [93] U. Tathe, S. Khopkar, P. Rasam, A. Kancherla, P. Dandekar, et R. Jain, « Impact of stirring material on formation of submicron and subvisible aggregates in mAbs by quantitative laser diffraction, dynamic light scattering and background membrane imaging », *Int. J. Pharm.*, vol. 660, p. 124321, 2024, doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124321.

- [94] M. H. Güngören, S. Romeijn, J. A. Dijkstra, et M. Crul, « Investigating the Impact of Drone Transport on the Stability of Monoclonal Antibodies for Inter-Hospital Transportation », *J. Pharm. Sci.*, vol. 113, n° 7, p. 1816-1822, 2024, doi: 10.1016/j.xphs.2024.04.002.
- [95] T. H. Geersing, D. Dogan, M. R. Nejadnik, S. Romeijn, C. A. J. Knibbe, et M. Crul, « Aggregate Formation and Antibody Stability in Infusion Bags: The Impact of Manual and Robotic Compounding of Monoclonal Antibodies », *J. Pharm. Sci.*, vol. 113, n° 4, p. 1029-1037, 2024, doi: 10.1016/j.xphs.2023.10.015.
- [96] P. Bardo-Brouard, V. Vieillard, T. Shekarian, A. Marabelle, A. Astier, et M. Paul, « Stability of ipilimumab in its original vial after opening allows its use for at least 4 weeks and facilitates pooling of residues », *Eur. J. Cancer*, vol. 58, p. 8-16, 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.008.
- [97] J. B. Matson, A. Q. Steele, J. D. Mase, et M. D. Schulz, « Polymer characterization by size-exclusion chromatography with multi-angle light scattering (SEC-MALS): a tutorial review », *Polym. Chem.*, vol. 15, n° 3, p. 127-142, 2024, doi: 10.1039/D3PY01181J.
- [98] « WP1615-SEC-MALS-for-absolute-biophysical-characterization.pdf ». Consulté le: 24 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.wyatt.com/files/literature/white-papers/WP1615-SEC-MALS-for-absolute-biophysical-characterization.pdf>
- [99] « SEC-MALS », Département de biochimie et médecine moléculaire. Consulté le: 24 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://biochimie.umontreal.ca/plateformes-scientifiques-bmm/biophysique/sec-mals/>
- [100] « SEC-MALS for Absolute Molar Mass and Size Measurements ». Consulté le: 24 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.wyatt.com/solutions/techniques/sec-mals-molar-mass-size-multi-angle-light-scattering.html>
- [101] « Size-Exclusion Chromatography with Multi-Angle Light Scattering (SEC-MALS) ». Consulté le: 24 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cmi.hms.harvard.edu/SEC-MALS>
- [102] D. Some, H. Amartely, A. Tsadok, et M. Lebendiker, « Characterization of Proteins by Size-Exclusion Chromatography Coupled to Multi-Angle Light Scattering (SEC-MALS) », *J. Vis. Exp.*, 2019, doi: 10.3791/59615.
- [103] A. A. Bana, N. Sajeev, S. Halder, H. A. Masi, S. Patel, et P. Mehta, « Comparative stability study and aggregate analysis of Bevacizumab marketed formulations using advanced analytical techniques », *Heliyon*, vol. 9, n° 9, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19478.
- [104] P. Legrand, S. Dufaÿ, N. Mignet, P. Houzé, et R. Gahoual, « Modeling study of long-term stability of the monoclonal antibody infliximab and biosimilars using liquid-chromatography–tandem mass spectrometry and size-exclusion chromatography–multi-angle light scattering », *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 415, n° 1, p. 179-192, 2023, doi: 10.1007/s00216-022-04396-7.
- [105] Th. Kristl, H. Stutz, Ch. Wenz et G. Rozing, « Principles and Applications of Capillary Isoelectric Focusing », Agilent 2014. Consulté le: 24 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.agilent.com/cs/library/primers/Public/5991-1660EN.pdf>
- [106] J. Kahle et H. Wätzig, « Determination of protein charge variants with (imaged) capillary isoelectric focusing and capillary zone electrophoresis », *ELECTROPHORESIS*, vol. 39, n° 20, p. 2492-2511, 2018, doi: 10.1002/elps.201800079.
- [107] A. Goyon *et al.*, « Determination of isoelectric points and relative charge variants of 23 therapeutic monoclonal antibodies », *J. Chromatogr. B*, vol. 1065-1066, p. 119-128, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.09.033.
- [108] J. Wu, W. McElroy, J. Pawliszyn, et C. D. Heger, « Imaged capillary isoelectric focusing: Applications in the pharmaceutical industry and recent innovations of the technology », *TrAC Trends Anal. Chem.*, vol. 150, p. 116567, 2022, doi: 10.1016/j.trac.2022.116567.
- [109] « A brief history and applications of Pneumatic tube system over the years - Vahiny Pneumatic Tube System ». Consulté le: 25 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://vahiny.in/blogs/a-brief-history-and-applications-of-pneumatic-tube-system-over-the-years.html>

- [110] « Des systèmes de transport par tube pneumatique des hôpitaux vulnérables - Le Monde Informatique », LeMondelInformatique. Consulté le: 19 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lemondeinformatique.fr/actualites/lire-des-systemes-de-transport-par-tube-pneumatique-des-hopitaux-vulnerables-83781.html>
- [111] C. Sachs, « Systèmes de transport par réseaux de pneumatiques en milieu hospitalier », *Ann Biol Clin*, vol. 65, 2007.
- [112] « DoNotTube.1163388347.pdf ». Consulté le: 19 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://usermanual.wiki/Document/DoNotTube.1163388347.pdf>
- [113] « ASHP-Medication-Safety-SAG-Pneumatic-Tube-System-Recommendations.pdf ». Consulté le: 19 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/patient-safety/FINAL-ASHP-Medication-Safety-SAG-Pneumatic-Tube-System-Recommendations.ashx?la=en&hash=D1CE3435958113267AD23F300F7E276780B4EA21>
- [114] Ph. Wang et L. Nguyen, « Update to delivering medications via a pneumatic tube system », *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, vol. 74, n°16, 2017, doi: 10.2146/ajhp150107
- [115] « Pharmacy Purchasing & Products Magazine ». Consulté le: 19 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pppmag.com/article/3341>
- [116] « ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics », *J. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 28, n° 3_suppl, p. S1-S126, 2022, doi: 10.1177/10781552211070933.
- [117] C. Baillie, M. Desplanques, S. Delbey, I. Sakji, et F. Feutry, « Innovation in the Transport of Cytotoxic Drugs by a Pneumatic Transport System », *Pharm. Technol. Hosp. Pharm.*, vol. 2, n° 1, p. 23-27, 2017, doi: 10.1515/pthp-2016-0022.
- [118] P. Coliat *et al.*, « Influence of pneumatic transportation on the stability of monoclonal antibodies », *Sci. Rep.*, vol. 13, n° 1, p. 21875, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-49235-6.
- [119] A. Kjellström *et al.*, « Pneumatic tube transport of trastuzumab in IV bags—Effect of headspace and surfactant on subvisible particle formation », *J. Pharm. Sci.*, vol. 114, n° 2, p. 1142-1151, 2025, doi: 10.1016/j.xphs.2024.12.003.
- [120] M. Cohrs *et al.*, « Impact of pneumatic tube transportation on the aggregation of monoclonal antibodies in clinical practice », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 204, p. 106952, 2025, doi: 10.1016/j.ejps.2024.106952.
- [121] A. Villain *et al.*, « Pneumatic transport system : what mechanical stress for our cytotoxic drugs », Poster. GERPAC 2017, Hyères, France. Consulté le: 25 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/embeds/360754073/content?start_page=1&view_mode=scroll&access_key=key-h4sPZzZvkGwGoSRhcBtv&show_recommendations=true
- [122] M. Demonceau *et al.*, « Contribution of a Trunk Accelerometer System to the Characterization of Gait in Patients With Mild-to-Moderate Parkinson's Disease », *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 19, n° 6, p. 1803-1808, 2015, doi: 10.1109/JBHI.2015.2469540.
- [123] M. Boutaayamou *et al.*, « Development and validation of an accelerometer-based method for quantifying gait events », *Med. Eng. Phys.*, vol. 37, n° 2, p. 226-232, 2015, doi: 10.1016/j.medengphy.2015.01.001.
- [124] S. Gillain *et al.*, « Data set of healthy old people assessed for three walking conditions using accelerometric and opto-electronic methods », *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 29, n° 6, p. 1201-1209, 2017, doi: 10.1007/s40520-017-0730-y.
- [125] M. Marquet *et al.*, « Does negative information about aging influence older adults' physical performance and subjective age? », *Arch. Gerontol. Geriatr.*, vol. 78, p. 181-189, 2018, doi: 10.1016/j.archger.2018.06.013.
- [126] S. Gillain *et al.*, « Assessing gait parameters with accelerometer-based methods to identify older adults at risk of falls: a systematic review », *Eur. Geriatr. Med.*, vol. 9, n° 4, p. 435-448, 2018, doi: 10.1007/s41999-018-0061-3.

- [127] S. Gillain *et al.*, « Gait symmetry in the dual task condition as a predictor of future falls among independent older adults: a 2-year longitudinal study », *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 31, n° 8, p. 1057-1067, 2019, doi: 10.1007/s40520-019-01210-w.
- [128] H. Ashraf *et al.*, « Variational mode decomposition for surface and intramuscular EMG signal denoising », *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 82, p. 104560, 2023, doi: 10.1016/j.bspc.2022.104560.
- [129] H. Ashraf *et al.*, « Optimizing the performance of convolutional neural network for enhanced gesture recognition using sEMG », *Sci. Rep.*, vol. 14, n° 1, p. 2020, 2024, doi: 10.1038/s41598-024-52405-9.
- [130] B. Maillard, M. Boutaayamou, H. Cassol, L. Pirnay, et J.-F. Kaux, « Gait Analysis of Hemiparetic Adult Patients with a Quadripod Cane and a Rolling Cane », *Healthcare*, vol. 12, n° 4, Art. n° 4, 2024, doi: 10.3390/healthcare12040464.
- [131] « truxima-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 24 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/truxima-epar-product-information_fr.pdf
- [132] « opdivo-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 24 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
- [133] « abevmy-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 24 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/abevmy-epar-product-information_fr.pdf
- [134] M. K. Joubert, Q. Luo, Y. Nashed-Samuel, J. Wypych, et L. O. Narhi, « Classification and characterization of therapeutic antibody aggregates », *J. Biol. Chem.*, vol. 286, n° 28, p. 25118-25133, 2011, doi: 10.1074/jbc.M110.160457.
- [135] L. Camuffo *et al.*, « 3PC-016 Stability of compounded nivolumab solution after pneumatic system transportation », in *Section 3: Production and Compounding*, British Medical Journal Publishing Group, 2020, p. A29.1-A29. doi: 10.1136/ehpharm-2020-eahpconf.63.
- [136] V. Linkuvienė *et al.*, « Effects of Transportation of IV Bags Containing Protein Formulations Via Hospital Pneumatic Tube System: Particle Characterization by Multiple Methods », *J. Pharm. Sci.*, vol. 111, n° 4, p. 1024-1039, 2022, doi: 10.1016/j.xphs.2022.01.016.
- [137] S. Zöls *et al.*, « Particles in therapeutic protein formulations, Part 1: overview of analytical methods », *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, n° 3, p. 914-935, 2012, doi: 10.1002/jps.23001.
- [138] E. Jaccoulet, C. Smadja, et M. Taverna, « Quality Control of Therapeutic Monoclonal Antibodies at the Hospital After Their Compounding and Before Their Administration to Patients », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1466, p. 179-184, 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-4014-1_14.
- [139] Y. T. Adem, « Physical Stability Studies of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) Under Stressed Conditions », in *Antibody-Drug Conjugates: Methods and Protocols*, L. N. Tumey, Éd., New York, NY: Springer US, 2020, p. 301-311. doi: 10.1007/978-1-4939-9929-3_21.
- [140] D. Carpanese *et al.*, « Prolonging the stability of cetuximab (Erbix®) and panitumumab (Vectibix®): An orthogonal assessment of physicochemical, biological and microbiological properties of original opened glass vials and diluted saline preparations », *Int. J. Pharm.*, vol. 649, p. 123643, 2024, doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123643.
- [141] L. Knoll, J. Thiesen, M. D. Klassen, L. M. H. Reinders, J. Tuerk, et I. Kraemer, « In-use stability of ready-to-administer daratumumab subcutaneous injection solution in plastic syringes », *Eur. J. Hosp. Pharm.*, vol. 32, n° 2, p. 154-160, 2025, doi: 10.1136/ehpharm-2023-003928.
- [142] « AABB Guide to Pneumatic Tube Delivery Systems: Validation and Use to Transport Blood Components - Print », [www.aabb.org](https://www.aabb.org/aabb-store/product/aabb-guide-to-pneumatic-tube-delivery-systems-validation-and-use-to-transport-blood-components---print-15175345). Consulté le: 25 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aabb.org/aabb-store/product/aabb-guide-to-pneumatic-tube-delivery-systems-validation-and-use-to-transport-blood-components---print-15175345>

- [143] « ISO 15189:2022 », ISO. Consulté le: 24 juillet 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/76677.html>
- [144] A. Shah *et al.*, « Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited », *Dis. Mon.*, vol. 69, n° 9, p. 101497, 2023, doi: 10.1016/j.disamonth.2022.101497.
- [145] « Number of people with MS | Atlas of MS ». Consulté le: 17 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- [146] M. Naser, M. M. Nasr et L. H. Shehata, « Management of Multiple Sclerosis – Clinical Review », *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, vol. 39, n° 2, p. 101-132, 2023, doi:10.52155
- [147] B. Bourre *et al.*, « Paradigm shifts in multiple sclerosis management: Implications for daily clinical practice », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 179, n° 4, p. 256-264, 2023, doi: 10.1016/j.neurol.2022.09.006.
- [148] «ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis ». Consulté le: 16 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/1352458517751049?src=getfr&utm_source=sciencedirect_contenthosting&getft_integrator=sciencedirect_contenthosting
- [149] « CBIP – Des informations fiables sur les médicaments », CBIP. Consulté le: 16 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/>
- [150] « Home | ClinicalTrials.gov ». Consulté le: 17 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
- [151] « Ocrélizumab : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ocrelizumab-25168.html>
- [152] « Ocrelizumab (OCREVUS®) [Acthera] ». Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Ocrelizumab_OCREVUS_1.html
- [153] S. L. Hauser *et al.*, « Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis », *Neurology*, vol. 97, n° 16, p. e1546-e1559, 2021, doi: 10.1212/WNL.0000000000012700.
- [154] « INAMI - Médicaments et produits radio-pharmaceutiques remboursables - Moteur de recherche ». Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://webapps.inami.fgov.be/ssp/ProductSearch>
- [155] « ocrevus-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 8 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf
- [156] J. L. Petrie, C. A. Smith, D. Fountain, et G. Machnicki, « Real-World Persistence with Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: a Systematic Review », *Neurol. Ther.*, vol. 13, n° 6, p. 1597-1605, 2024, doi: 10.1007/s40120-024-00667-w.
- [157] I. Roland, « Données internes - Extraction de l'ordonnancier du CHU de Liège », 2025.
- [158] I. Roland, « Données internes - Occupation des lits (OmniPro) », 2025.
- [159] « Quels sont les différents types d'emballages pharmaceutiques ? | Ecobliss Pharma ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ecobliss-pharma.com/fr/blog/types-of-pharmaceutical-packaging>
- [160] L. Denis, « Emballage et Pharmacie - Module 1 : Introduction », présenté à Master de spécialisation en Pharmacie d'Industrie, 2016.
- [161] « 03_part-3_development-of-ccs.pdf ». Consulté le: 27 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pda.org/docs/default-source/pda-europe-education-presentations/2020/202002ccd/03_part-3_development-of-ccs.pdf?sfvrsn=96c96681_2

- [162] ARS, « Guide pour la préparation des doses à administrer (PDA) en Ehpad et autres établissements médico-sociaux ». ARS (Agence Régionale de Santé) Provence - Alpes Côte d'Azur, 2017.
- [163] « Aidapt | Pill Puncher », Aidapt - Pill Puncher. Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aidapt.eu/pill-puncher--vm926a>
- [164] « Schine Pill Popper », Schine Innovation. Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://schine.se/en/products/pill-popper/>
- [165] « Appareil de déemballage MTS - Solution de conditionnement et de scellage », Healthmark. Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.healthmark.ca/fr/produit/solution-de-conditionnement-et-de-scellage/5180-1904-appareil-de-deemballage-mts.html?PAGEAVIS=1&recherche=d%C3%A9blister%C3%A9&LSTNOTES=>
- [166] « Professional Poppitt », The Poppitt Company. Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.poppitts.com/professionalpoppitt>
- [167] « RBP Bauer D1500 * RBP Bauer Deblistering. » Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rbp.de/en/produkte/rbp-bauer-d1500/>
- [168] « Stripfoil Moto – Stripfoil Deblistering Technology ». Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://stripfoil.com/products/stripfoil-moto/>
- [169] « F160 », O.M.A.R. srl. Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.blisteromar.com/fr/macchinari/f160/>
- [170] « The Medi-Dose Group (Medi-Dose / EPS / Vu-Pak) », The Medi-Dose Group (Medi-Dose / EPS / Vu-Pak). Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medidose.com/>
- [171] « Medi dose® de PERO'S ». Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.peros.fr/produits/medi-dose>
- [172] « Small Manual Tablet Blister Packing Machine,for capsule,pill », CECLE Machine. Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cecle.net/products/mtbp-180-small-manual-tablet-blister-packing-machine-for-capsule-pill>
- [173] Sepha, « EZ Blister description », Sepha. Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sepha.com/products/packaging-solutions/ez-blister/>
- [174] « HP series », Pentapack. Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pentapack.com/products/hp-series/>
- [175] « B 1330 blister machine – compact packaging of solids ». Consulté le: 23 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.uhlmann.de/en/products-and-solutions/blister-machines/b-1330>
- [176] « Ethilog traceable medication management ». Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ethilog.com/>
- [177] Deenova, « ACCED – Deenova ». Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.deenova.com/fr/d3-series-fra/acced-fra/>
- [178] Sinteco, « Série Calypso | Automatisation des doses unitaires en toute sécurité », Sinteco. Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sintecorobotics.com/fr/it/CA/calypso-conditionnement-automatique-dose-unitaire-h%C3%B4pital-automatisation>
- [179] « Dispensation de doses unitaires PillPick », Swisslog Healthcare. Consulté le: 24 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.swisslog-healthcare.com/fr-fr/produits/automatisation-de-la-pharmacie/pillpick>
- [180] « Val du Geer « Conditionnement pharmaceutique ». Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.valdugeer.be/0137/fr/Conditionnement-pharmaceutique>
- [181] « 2023_10_adelphe_restitution_groupe_de_travail_blister_1.pdf ». Consulté le: 31 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.adelphe.fr/sites/default/files/inline-files/2023_10_adelphe_restitution_groupe_de_travail_blister_1.pdf

- [182] « BeyondUseDating20191001.pdf ». Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://02d4c74.netsolstores.com/press/BeyondUseDating20191001.pdf>
- [183] « Val du Geer « À propos ». Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.valdugeer.be/0144/fr/A-propos>
- [184] A. Lefebvre, « Au Centre Hospitalier Universitaire de Liège, deux robots distribuent les médicaments pour les patients (vidéo) », Business AM. Consulté le: 30 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.businessam.be/au-centre-hospitalier-universitaire-de-liege-deux-robots-distribuent-les-medicaments-pour-les-patients-video-exp-215729/>
- [185] Eurolab, « Essais WVTR (taux de transmission de vapeur d'eau) ». Consulté le: 31 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurolab.net/fr>
- [186] R. Pilchik, « Pharmaceutical Blister Packaging, Part I ». Consulté le: 31 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: www.pharmanet.com.br/pdf/blister.pdf
- [187] A. Katende, « Evaluation de l'échauffement lors du processus de blistérisation sur la station Pentapack® HP550 : une démarche qualité appliquée au reconditionnement des formes sèches (travail réalisé dans le cadre du cours de management de la qualité) ». 30 avril 2025.
- [188] EDQM, « 2.2.14. Point de fusion - méthode au tube capillaire - European Pharmacopoeia 11.7 ». Consulté le: 1 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-7/content/11-7/20214F.htm?highlight=on&terms%5B%5D=fusion>
- [189] V. Albert, M. Lanz, G. Imanidis, K. E. Hersberger, et I. Arnet, « Stability of medicines after repackaging into multicompartment compliance aids: eight criteria for detection of visual alteration », *Drugs Ther. Perspect.*, vol. 33, n° 10, p. 487-496, 2017, doi: 10.1007/s40267-017-0431-9.
- [190] M. Emonet *et al.*, « Stability of clozapine tablets repackaged in dose administration aids using repackaging machines », *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci. Pract.*, p. ejhpharm-2023-004036, 2024, doi: 10.1136/ejhpharm-2023-004036.
- [191] M. Houssen *et al.*, « Physicochemical Stability of Doravirine (Pifeltro®): Characterization of Main Degradation Products and Assessment of Stability of Tablets Repackaged in Single-Dose Unit Containers », *Pharmaceutics*, vol. 16, n° 8, Art. n° 8, 2024, doi: 10.3390/pharmaceutics16080977.
- [192] E. R. García, S. Thalhauser, H. R. Loscertales, P. Modamio, C. F. Lastra, et E. L. Mariño, « Current evidence in the stability of medicines in dose administration aids: implications for patient safety », *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 15, n° 6, p. 577-587, 2018, doi: 10.1080/17425247.2018.1480610.
- [193] C. X. Lim *et al.*, « Stability implications of repackaged medications in dose administration aids: a systematic review », *Int. J. Pharm. Pract.*, vol. 30, n° 2, p. 93-107, 2022, doi: 10.1093/ijpp/riac001.
- [194] NHS, « Medicines in Compliance Aids Stability Tool », SPS - Specialist Pharmacy Service. Consulté le: 3 mai 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sps.nhs.uk/home/tools/medicines-in-compliance-aids-stability-tool/>
- [195] « NOODDIS_Plaquette_commerciale.pdf ». Consulté le: 12 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://nooddiss.fr/wp-content/uploads/2021/10/NOODDIS_Plaquette_commerciale.pdf
- [196] EDQM, « 5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles - European Pharmacopoeia 11.5 ». Consulté le: 12 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/50104F.htm>
- [197] EDQM, « 5.1.3. Efficacité de la conservation antimicrobienne - European Pharmacopoeia 11.5 ». Consulté le: 12 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-5/content/default/50103F.htm>
- [198] C. J. Watson, J. D. Whitley, A. M. Siani, et M. M. Burns, « Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors », *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.*, vol. 17, n° 2, p. 197-217, 2021, doi: 10.1007/s13181-020-00814-3.

- [199] H. Ginestet, V. Lamand, H. Broto, et D. Almeras, « Conception et mise en œuvre d'un dispositif de formation pour des préparateurs en pharmacie au poste des chimiothérapies anticancéreuses », *J. Pharm. Clin.*, vol. 33, n° 4, p. 207-216, 2014, doi: 10.1684/jpc.2014.0291.
- [200] F. Sadeghipour, K. I. Lorenzini, C. Ziewitz, M. Dobrinas, M. Fleury, et P. Bonnabry, « Chemical contamination during the preparation of cytotoxics: validation protocol for operators in hospital pharmacies », *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 19, n° 1, p. 57-64, 2013, doi: 10.1177/1078155212452764.
- [201] M. Loomis, T. Kosinski, et S. Wucherer, « Development and Implementation of a Standardized Sterile Compounding Training Program », *Hosp. Pharm.*, vol. 54, n° 4, p. 259-265, 2019, doi: 10.1177/0018578718788841.
- [202] I. Krämer, M. Federici, V. Kaiser, et J. Thiesen, « Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes », *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 22, n° 2, p. 195-204, 2016, doi: 10.1177/1078155214565123.
- [203] A. Savry et al., « Aseptic simulation test for cytotoxic drug production in isolators », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 71, n° 6, p. 476-481, 2014, doi: 10.2146/ajhp130343.
- [204] G. Baussant, C. Georgel, F. Loeuillet, V. Paix, B. Frimat, et C. Fournier, « Development of a quinine test for improved handling of cytotoxic preparations », *Eur. J. Oncol. Pharm.*, vol. 8, n° 2, p. 24-27, 2014.
- [205] C. Fersing, E. Deshayes, S. Langlet, L. Calas, V. Lisowski, et P. O. Kotzki, « Implementation and validation of an in-house combined fluorescein/media-fill test to qualify radiopharmacy operators », *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, vol. 6, n° 1, p. 2, 2021, doi: 10.1186/s41181-020-00117-6.
- [206] S. G. Schulman, R. M. Threatte, A. C. Capomacchia, et W. Larry Paul, « Fluorescence of 6-Methoxyquinoline, Quinine, and Quinidine in Aqueous Media », *J. Pharm. Sci.*, vol. 63, n° 6, p. 876-880, 1974, doi: 10.1002/jps.2600630615.
- [207] M. Gils et C. Hanze, *Examen de la zone de travail après complétion du test combiné TRA/TCC au CHU de Liège*. CHU de Liège, 2024.
- [208] N. Ali, H. Carmo, R. Robalo, L. Rocha, C. Fernandes, et F. Moreira, « A simple and inexpensive method to monitor and minimize exposure from manipulation of cytotoxic drugs », *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 30, n° 2, p. 257-262, 2024, doi: 10.1177/10781552231173878.
- [209] C. A. Moody, S. F. Eckel, et L. B. Amerine, « Evaluating the Sensitivity of a Media-Fill Challenge Test Under Various Situations as a Reliable Method for Recommended Aseptic Technique Competency Assessment », *J. Pharm. Technol. JPT Off. Publ. Assoc. Pharm. Tech.*, vol. 32, n° 2, p. 47-53, 2016, doi: 10.1177/8755122515607537.
- [210] E. Sigward, M. Fourgeaud, R. Vazquez, M.-N. Guerrault-Moro, D. Brossard, et S. Crauste-Manciet, « Aseptic simulation test challenged with microorganisms for validation of pharmacy operators », *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, vol. 69, n° 14, p. 1218-1224, 2012, doi: 10.2146/ajhp110295.
- [211] S. Mosset, « Contamination externe des flacons de cytotoxiques : étude de la propagation dans une unité de fabrication hospitalière et identification de mesures correctives », Travail de Diplôme de Maîtrise Universitaire en Pharmacie, Université de Genève, Genève, 2009.
- [212] « Etudes cliniques | pharma.be ». Consulté le: 21 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharma.be/fr/etudes-cliniques>
- [213] « pharma.be_deloitte_study_belgium-as-a-clinical-trial-location-key_results_2020_0_0.pdf ». Consulté le: 21 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://pharma.be/sites/default/files/2022-01/pharma.be_deloitte_study_belgium-as-a-clinical-trial-location-key_results_2020_0_0.pdf
- [214] « Coronavirus : délais raccourcis pour les essais cliniques | AFMPS ». Consulté le: 14 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_delais_raccourcis_pour_les_essais_cliniques

- [215] AFMPS - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, « Circulaire n°650 - Traitement des demandes d'essais cliniques sur le COVID-19 ». 8 juillet 2020.
- [216] « Coronavirus : livraison de médicaments au domicile des patients ambulatoires par l'hôpital autorisée | AFMPS ». Consulté le: 15 août 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_livraison_de_medicaments_au_domicile_des_patients_ambulatoires_par_lhopital
- [217] M. Takeh, « SQSI-MOP-01 v03 Conception, approbation et révision des documents du système qualité institutionnel ». CHU de Liège, juin 2021.
- [218] « Tout pour gérer vos données RSE/QHSE - Plateforme BlueKanGo », BlueKanGo. Consulté le: 27 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bluekango.com/fr/plateforme/>
- [219] « guidance_for_the_conduct_of_gcp_inspections_en_0.pdf ». Consulté le: 28 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/guidance_for_the_conduct_of_gcp_inspections_en_0.pdf
- [220] Larousse Editions, « Dictionnaire de français Larousse ». Consulté le: 14 août 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sous-traitance/73949>
- [221] « PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments ». 1 mars 2014.
- [222] Légifrance, « Chapitre VI (Articles R5126-1 à R5126-114) ». Consulté le: 26 août 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178654/#LEGISCTA000038598203
- [223] Ordre national des pharmaciens (France) - section H, « Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur ». septembre 2023.
- [224] ANSM, « Bonnes Pratiques de Préparation 2023 », 2023.
- [225] Swissmedic, « Pharmacopea Helvetica 12e édition ». 2022.
- [226] G. Galy, S. Bauler, M. Buchi, F. Pirot, et C. Pivot, « Coût de fonctionnement d'une unité de reconstitution des cytotoxiques : estimation des besoins en personnel et équipements et estimation du coût moyen d'une préparation selon le niveau de production et d'exigences », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 98, n° 10, p. 1153-1163, 2011, doi: 10.1684/bdc.2011.1451.
- [227] SFPO, « Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique ». 2012.
- [228] Agence Régionale de Santé d'Île-de-France, « Guide de mise en place d'une coopération entre PUI pour la préparation de médicaments », 2018, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/2019-05/Medicament-Guide-methodologique-mise-en-place-cooperation-entre-PUI.pdf>
- [229] « Institutions de soins », FOD Volksgezondheid. Consulté le: 12 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/nl/node/25590>
- [230] E. Peyrilles, C. Lepage-Seydoux, K. Sejean, et B. Bonan, « Mise en place d'un programme de suivi à distance des patients atteints de cancer et traités par chimiothérapie en hôpital de jour : un enjeu de taille pour les différents acteurs », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 105, n° 4, p. 357-367, 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.01.010.
- [231] A. Acramel *et al.*, « Advanced prescription of injectable anticancer drugs: Safety assessment in a European Comprehensive Cancer Centre using the risk matrix approach », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 90, n° 5, p. 1333-1343, 2024, doi: 10.1111/bcp.16020.
- [232] R.-P. Desmaris, E. Bermudez, M. Annereau, F. Lemare, et F. Slimano, « Organization of chemotherapeutic preparations in advance: Do we save or waste money? », *J. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 27, n° 7, p. 1699-1703, 2021, doi: 10.1177/1078155220967981.
- [233] F. Scotté, S. Oudard, H. Aboudagga, R. Elaidi, et B. Bonan, « A practical approach to improve safety and management in chemotherapy units based on the PROCHE - programme for optimisation

- of the chemotherapy network monitoring program », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, vol. 49, n° 3, p. 541-544, 2013, doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.025.
- [234] *Echanges de mails avec Mme Emmanuelle Gay, inspectrice de la pharmacie hospitalière francophone, AFMPS, août 2024.*
- [235] *Echanges de mails avec M Nicolas Stelet, logisticien ADR, CHU de Liège, septembre 2024.*
- [236] *Echanges de mails avec M Guillaume Lafontaine, analyste fiscal et financier, CHU de Liège, août 2025.*
- [237] M. A. Kallen, J. A. Terrell, P. Lewis-Patterson, et J. P. Hwang, « Improving Wait Time for Chemotherapy in an Outpatient Clinic at a Comprehensive Cancer Center », *J. Oncol. Pract.*, vol. 8, n° 1, p. e1-e7, 2012, doi: 10.1200/JOP.2011.000281.
- [238] W.-Y. Jen *et al.*, « Reducing Chemotherapy Waiting Times in the Ambulatory Setting of a Tertiary Cancer Centre Using a Design Thinking Approach », *Cancers*, vol. 15, n° 18, p. 4625, 2023, doi: 10.3390/cancers15184625.
- [239] C. L. Plourde, W. T. Varnado, B. J. Gleaton, et D. G. Das, « Reducing Infusion Clinic Wait Times Using Quality Improvement », *JCO Oncol. Pract.*, vol. 16, n° 8, p. e807-e813, 2020, doi: 10.1200/JOP.19.00643.
- [240] « Les pharmaciens recevront 3,3 millions d’euros pour délivrer les antibiotiques à l’unité ». Consulté le: 24 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pharmasphere.be/fr/actualites/socio-professionnel/les-pharmaciens-recevront-3-3-millions-d-euros-pour-la-delivrance-d-antibiotiques-a-l-unite.html>
- [241] « TRIASTEK ». Consulté le: 23 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.triastek.com/>
- [242] « Pipeline-TRIASTEK ». Consulté le: 23 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.triastek.com/pipeline.html>
- [243] « Établir les preuves sous-tendant l’utilisation des bactériophages pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens ». Consulté le: 23 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/25-06-2024-building-evidence-for-the-use-of-bacteriophages-against-antimicrobial-resistance>
- [244] « Les bactériophages, vers une alternative ciblée aux antibiotiques », Institut Pasteur. Consulté le: 23 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/bacteriophages-alternative-ciblee-aux-antibiotiques>
- [245] J.-P. Pirnay *et al.*, « Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study », *Nat. Microbiol.*, vol. 9, n° 6, p. 1434-1453, 2024, doi: 10.1038/s41564-024-01705-x.
- [246] « 1.3 Réalisations au sein des pôles d’expertises et médecine hautement spécialisée :: Rapport activité 2023 ». Consulté le: 23 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://rapportsannuels.chuv.ch/activite/2023/1-3-realisation-au-sein-des-poles-d-expertises-et-medecine-hautement-specialisee>
- [247] EDQM, « 5.31. Médicaments utilisés en phagothérapie - European Pharmacopoeia 11.8 ». Consulté le: 23 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/11-8/53100F.htm?highlight=on&terms%5B%5D=5.31>
- [248] notes personnelles, « 1ères journées de Phagothérapie », APHP Pitié Salpêtrière, Paris, France, 18 décembre 2024.
- [249] S. Saha, K. Mara, D. S. Pardi, et S. Khanna, « Long-term Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection », *Gastroenterology*, vol. 160, n° 6, p. 1961-1969.e3, 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.010.
- [250] A. Lavelle et H. Sokol, « Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, n° 4, p. 223-237, 2020, doi: 10.1038/s41575-019-0258-z.

- [251] S. Malik *et al.*, « Fecal Microbiota Transplantation (FMT) and Clinical Outcomes Among Inflammatory Bowel Disease (IBD) Patients: An Umbrella Review », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 70, n° 5, p. 1873-1896, 2025, doi: 10.1007/s10620-025-08946-8.
- [252] I. M. Proença *et al.*, « Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials », *Nutr. Res. N. Y. N.*, vol. 83, p. 1-14, 2020, doi: 10.1016/j.nutres.2020.06.018.
- [253] K. Wortelboer, M. Nieuwdorp, et H. Herrema, « Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections », *eBioMedicine*, vol. 44, p. 716-729, 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.066.
- [254] D.-W. Kang *et al.*, « Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota », *Sci. Rep.*, vol. 9, n° 1, p. 5821, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-42183-0.
- [255] T. R. Sampson *et al.*, « Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease », *Cell*, vol. 167, n° 6, p. 1469-1480.e12, 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
- [256] « Le CHUV produit un médicament de transfert de microbiote fécal ... », PME. Consulté le: 24 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pme.ch/latest-news/2025/01/27/le-chuv-produit-un-medicament-de-transfert-de-microbiote-fecal-789225-1>
- [257] notes personnelles, « Transplantation de microbiote fécal (TMF) : de la clinique à la production », présenté à Hopipharm 2024, Le Havre (France).
- [258] A. Rakotonirina, T. Galperine, et E. Allémann, « Fecal microbiota transplantation: a review on current formulations in *Clostridioides difficile* infection and future outlooks », *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 22, n° 7, p. 929-944, 2022, doi: 10.1080/14712598.2022.2095901.
- [259] K. Boven *et al.*, « The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes », *Kidney Int.*, vol. 67, n° 6, p. 2346-2353, 2005, doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00340.x.
- [260] J. M. McKoy *et al.*, « Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations », *Transfusion (Paris)*, vol. 48, n° 8, p. 1754-1762, 2008, doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01749.x.
- [261] H. Schellekens, « Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects », *Clin. Ther.*, vol. 24, n° 11, p. 1720-1740; discussion 1719, 2002, doi: 10.1016/s0149-2918(02)80075-3.
- [262] C. L. Bennett *et al.*, « Pure red-cell aplasia and epoetin therapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, n° 14, p. 1403-1408, 2004, doi: 10.1056/NEJMoa040528.
- [263] M. C. Allwood et H. Martin, « The extraction of diethylhexylphthalate (DEHP) from polyvinyl chloride components of intravenous infusion containers and administration sets by paclitaxel injection », *Int. J. Pharm.*, vol. 127, n° 1, p. 65-71, 1996, doi: 10.1016/0378-5173(95)04128-1.
- [264] Q. Wu, N. Zhang, Y. Shen, Y. Jia, et W. Lei, « Influence of polyvinyl chloride infusion extension tube on propofol injection pain: A randomised controlled study », *Eur. J. Anaesthesiol. EJA*, vol. 31, n° 12, p. 663, 2014, doi: 10.1097/EJA.000000000000081.
- [265] S. Loff, T. Hannmann, U. Subotic, F.-M. Reinecke, H. Wischmann, et J. Brade, « Extraction of diethylhexylphthalate by home total parenteral nutrition from polyvinyl chloride infusion lines commonly used in the home », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 47, n° 1, p. 81-86, 2008, doi: 10.1097/MPG.0b013e318164d933.
- [266] G. B. Melo *et al.*, « Release of silicone oil and the off-label use of syringes in ophthalmology », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 104, n° 2, p. 291-296, 2020, doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313823.
- [267] W. Bello, J. Pezzatti, S. Rudaz, et F. Sadeghipour, « Study of leachable compounds in hospital pharmacy-compounded prefilled syringes, infusion bags and vials », *J. Pharm. Sci.*, vol. 113, n° 11, p. 3227-3237, 2024, doi: 10.1016/j.xphs.2024.08.004.

- [268] W. Bello, J. Pezzatti, M. Berger-Gryllaki, S. Rudaz, et F. Sadeghipour, « Development of a generic approach for monitoring leachable compounds in hospital pharmacy-prepared prefilled plastic packaging by ultrahigh-performance liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry with postcolumn infusion », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 236, p. 115640, 2023, doi: 10.1016/j.jpba.2023.115640.
- [269] W. Bello, J. Pezzatti, C. Stampfli, L. Carrez, S. Rudaz, et F. Sadeghipour, « A critical opinion-based review of hospital pharmacy compounding with respect to the risk of leachable substances due to the off-label use of plastic primary packaging », *Ther. Adv. Drug Saf.*, vol. 16, p. 20420986251317424, 2025, doi: 10.1177/20420986251317424.
- [270] G. Brachet *et al.*, « An ion-pairing, reversed-phase liquid chromatography method to assess the cross-contamination of cancer chemotherapy infusions prepared in a dual-operator aseptic isolator », *Drug Test. Anal.*, vol. 8, n° 9, p. 985-990, 2016, doi: 10.1002/dta.1902.
- [271] M. Devries, « Assessment of cross-contamination risk, between two products, in a robotized anticancer drugs compounding process (Riva) », présenté à GERPAC (27ème édition), Hyères, France, 2 octobre 2024.
- [272] « Medical Drone Transport – Helicus ». Consulté le: 25 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://helicus.com/medical-drone-transport/>
- [273] J. K. Stolaroff, C. Samaras, E. R. O'Neill, A. Lubers, A. S. Mitchell, et D. Ceperley, « Energy use and life cycle greenhouse gas emissions of drones for commercial package delivery », *Nat. Commun.*, vol. 9, n° 1, p. 409, 2018, doi: 10.1038/s41467-017-02411-5.
- [274] A. Raghunatha, E. Lindkvist, P. Thollander, E. Hansson, et G. Jonsson, « Critical assessment of emissions, costs, and time for last-mile goods delivery by drones versus trucks », *Sci. Rep.*, vol. 13, n° 1, p. 11814, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-38922-z.
- [275] Z. Li, S. Zhou, B. Wang, T. Zhang, et S. Guo, « Beyond the last-mile: Environmental and economic assessment of the upcoming drone takeaway delivery system », *Sustain. Cities Soc.*, vol. 120, p. 106134, 2025, doi: 10.1016/j.scs.2025.106134.
- [276] L. Marraud, A. Lefebvre, et E. Baurès, « Comprendre l'impact environnemental du secteur de la santé : pour un leadership partagé en faveur d'un système de santé durable et résilient », *Presse Médicale Form.*, vol. 2, n° 6, p. 628-633, 2021, doi: 10.1016/j.lpmfor.2021.10.024.
- [277] V. Sautou, « Eco conception en Pharmacotechnie », Hyères (France), 1 octobre 2025. Consulté le: 25 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/eco-conception-en-pharmacotechnie-3672>
- [278] « Méthode de calcul des équivalences production / consommation ». Consulté le: 25 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://energie-partagee.org/methode-equivalences-production-consommation/>
- [279] « Production et consommation d'énergie - quelques ordres de grandeur », *anticiper.org*. Consulté le: 25 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://anticiper.org/transition/ordres-de-grandeur-energie.php>
- [280] Design & Build Hi Tech Manufacturing, « CSEM inaugurates new facilities at its photovoltaic laboratory in Switzerland ». Consulté le: 25 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cleanroomtechnology.com/news/article_page/CSEM_inaugurates_new_facilities_at_its_photovoltaic_laboratory_in_Switzerland/118583

XVII. LÉGENDES DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Vûe de la Ville de Liege et des environs prise de hauteur entre St Gille et sur avroij par Remacle Leloup[1].	7
Figure 2 : Maison Bocholtz[3].	9
Figure 3 : Pont de Fragnée[5].	12
Figure 4 : Gare des Guillemins[6].	14
Figure 5 : Maison Porquin[7].	17
Figure 6 : Façade de l'Hôpital de Bavière[10].	27
Figure 7 : Vue extérieure de la verrière du bâtiment principal du CHU de Liège[14].	38
Figure 8 : Lambris du CHU de Liège[14].	38
Figure 9 : Vue aérienne du CHU de Liège[16].	39
Figure 10 : Plans du Centre Intégré d'Oncologie (CIO)[17], [18].	40
Figure 11 : Vue aérienne de l'ICAB[18].	41
Figure 12 : Répartition des types d'hôpitaux dans le paysage hospitalier belge au 1 ^{er} janvier 2025 (d'après SPF Santé publique)[28].	42
Figure 13 : Liste des réseaux de soins belges et leur implantation[28].	45
Figure 14 : Nombre de lits agréés par réseau hospitalier locorégional au 1 ^{er} janvier 2025[28].	46
Figure 15 : Représentation géographique du réseau hospitalier qui affiche la plus grande part de marché pour les hospitalisations classiques et de jour (d'après SPF Santé publique)[28].	46
Figure 16 : Proportion des séjours par type d'hospitalisation au sein d'Elipse en 2023 (d'après SPF Santé publique)[28].	47
Figure 17 : Sparadrapier[33].	58
Figure 18 : Dame-jeanne de 50 litres[35].	71
Figure 19 : Travail sous flux laminaire horizontal à l'Hôpital de Bavière dans les années 70[39].	72
Figure 20 : Fiche d'analyse des productions de folinate de calcium réalisées à l'Hôpital de Bavière en 1977[39].	74
Figure 21 : Pharmacopée royale galénique et chymique [40].	87
Figure 22 : Pharmacopée de Liège (1741)[8].	90
Figure 23 : Pharmacopoea Belgica Nova 1854[42].	93
Figure 24 : Répartition des pays membres du PIC/S en 2024[52].	124
Figure 25 : Nombre annuel de préparations toxiques stériles réalisées par la Pharmacie du CHU de Liège.	169
Figure 26 : Nombre quotidien moyen de préparations toxiques stériles réalisées par la Pharmacie du CHU de Liège et sa moyenne mobile sur 18 mois.	170
Figure 27 : Nombre de molécules cytotoxiques gérées par le service ProDEC de 2005 à 2024.	170
Figure 28 : Montants relatifs aux pathologies onco-hématologiques facturés aux organismes assureurs de 2005 à 2024.	171

Figure 29 : Nombre de molécules cytotoxiques de classe ATC L gérées par le service Prod de 2005 à 2024.	171
Figure 30 : Montants relatifs à l'usage de médicaments de catégorie L facturés aux organismes assureurs de 2005 à 2024.	172
Figure 31 : Évolution comparative des dépenses de médicaments de classe ATC L en Belgique (B) et au CHU de Liège (CHU).	173
Figure 32 : Détail du nombre de molécules gérées dans la classe ATC L01 au CHU de Liège entre 2005 et 2024.	174
Figure 33 : Coûts facturés aux organismes assureurs par le CHU de Liège pour les différentes catégories des médicaments de classe L01.	174
Figure 34 : Évolution comparative des dépenses de médicaments de classe ATC L01 en Belgique (B) et au CHU de Liège (CHU).	175
Figure 35 : Répartition, en pourcentage du nombre de préparations réalisées, des destinations du traitement réalisé.	176
Figure 36 : Répartition du nombre moyen de préparations réalisées selon le jour de la semaine.	176
Figure 37 : Répartition, en pourcentage, de l'heure de réalisation des préparations au cours de la journée.	177
Figure 38 : Pourcentage des préparations réalisées de façon anticipative.	177
Figure 39 : Proportion de validation médicale tardive (le jour même du RDV ou la veille avant 15h30).	179
Figure 40 : Temps médian nécessaire à la réalisation d'une préparation extemporanée.	179
Figure 41 : Temps médian d'attente des patients entre l'heure prévue de leur RDV et le début de l'administration du traitement.	180
Figure 42 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie orale.	181
Figure 43 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie topique.	181
Figure 44 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie nasale.	181
Figure 45 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie rectale.	181
Figure 46 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie vaginale.	182
Figure 47 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intraveineuse.	183
Figure 48 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie ophtalmique.	183
Figure 49 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intraoculaire.	183
Figure 50 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie pulmonaire.	183
Figure 51 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intracoronaire.	184
Figure 52 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intrapéritonéale.	184
Figure 53 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intrathécale / épidurale.	184
Figure 54 : Évolution de la production de préparations destinées à la voie intravésicale.	185
Figure 55 : Évolution de la production de préparations destinées à diverses voies d'administration (sous-cutanée, otique, intracaverneuse, intramusculaire).	185
Figure 56 : Évolution de la production des collyres.	185

Figure 57 : Évolution de la production des onguents ophtalmiques.	186
Figure 58 : Évolution de la production des solutions pour irrigation oculaire.	186
Figure 59 : Évolution de la production des solutions stériles.	186
Figure 60 : Évolution de la production des autres formulations stériles.	187
Figure 61 : Évolution de la production de gélules.	187
Figure 62 : Évolution de la production de poudres.	187
Figure 63 : Évolution de la production de solutions.	188
Figure 64 : Évolution de la production de suspensions.	188
Figure 65 : Évolution de la production d'émulsions.	188
Figure 66 : Évolution de la production de crèmes.	188
Figure 67 : Évolution de la production d'onguents.	189
Figure 68 : Évolution de la production de pâtes et de gels.	189
Figure 69 : Évolution de la production de suppositoires.	189
Figure 70 : Évolution du nombre de lots de préparations stériles (ST) et non stériles (NS) préparés au CHU de Liège.	189
Figure 71 : Évolution du nombre d'unités de préparations stériles (ST) et non stériles (NS) préparées au CHU de Liège.	190
Figure 72 : Évolution du nombre de lots de préparations préparées au CHU de Liège en magistrale et en série.	191
Figure 73 : Évolution du nombre d'unités de préparations préparées au CHU de Liège en magistrale et en série.	191
Figure 74 : Finalité des préparations réalisées au CHU de Liège en 2024.	193
Figure 75 : Nombre de reconditionnements effectués au CHU de Liège.	194
Figure 76 : Nombre d'unités reconditionnées au CHU de Liège.	194
Figure 77 : Nombre de références faisant l'objet d'un reconditionnement au CHU de Liège.	195
Figure 78 : Temps nécessaire pour déblisteriser les médicaments en fonction du nombre d'unités traitées.	196
Figure 79 : Temps nécessaire pour reconditionner les médicaments en fonction du nombre d'unités à produire.	197
Figure 80 : Principe de production d'un traitement cellulaire CAR-T[68].	198
Figure 81 : Nombre de patients du CHU de Liège ayant bénéficié d'un traitement cellulaire par CAR-T. ...	199
Figure 82 : Évolution du nombre d'agents au cadre du service de Productions et Essais cliniques au CHU de Liège.	202
Figure 83 : Zone de production des chimiothérapies en 2008 – a : stockage du matériel et préparation avant l'entrée dans le PSM2b – b : PSM2b « double » poste – c : zone de stockage des médicaments expérimentaux – d : zone de stockage des perfusions – e : zone de stockage des médicaments – f : évier (unique).	209

Figure 84 : Zones d'archives (bleu clair) et de stockage des perfusions et dispositifs médicaux (orange) libérées pour être affectées à la zone de production (bleu marine pour la ZAC et rouge pour la partie administrative).....	216
Figure 85 : Description qualitative d'un processus (préparation des suspensions, sirops et solutions). ..	224
Figure 86 : Flux humains, matières et déchets.	225
Figure 87 : Flux connectés dans la future zone de production.	226
Figure 88 : Plan de principe organisationnel de la zone de production.	227
Figure 89 : Exemple du plan conceptuel pour le local de libération et d'expédition des chimiothérapies.	228
Figure 90 : Exemple de RDS pour le local de libération des chimiothérapies.	229
Figure 91 : Exemple de plan de conception (zone de libération des chimiothérapies).	230
Figure 92 : Plan architectural des zones de production.	230
Figure 93 : Liste des plans de la zone de production du CHU de Liège (P&ID = « piping and instrumentation design = plan des tuyauteries, EC = eau chaude, EG = eau glacée, VI = « valve indicator » = présence d'une valve, VIC = « valve indicator controller » = présence d'une valve de contrôle, EFS = eau froide sanitaire, ECS = eau chaude sanitaire, EA = eau adoucie, ACI = eau produite par un chauffe-eau, EDI = eau déminéralisée, CDC = chemin de câbles, FEM = forces électromotrices (par prise), FP = faux plafonds, EMS = « environmental monitoring system » = surveillance en continu de l'environnement, GP/GE = groupe de pulsion/groupe d'extraction.	231
Figure 94 : Schéma des limites d'entreprises entre les maîtres d'œuvre HVAC, électricité, parachèvement et CHU.	234
Figure 95 : Destruction du faux plafond du CHU de Liège, niveau -4, en vue de la construction de la zone de production. Les dalles sont sciées sous eau (a) puis descendues (b). Le faux-plafond résiduel est solidement étançonné (c) et les dalles sont extraites de la zone (d).	235
Figure 96 : Structure de base d'une immunoglobuline (exemple d'une IgG (structure H ₂ L ₂ - 150 kDa) d'après Acthera[75].	255
Figure 97 : Quelques dates clés de l'histoire de la recherche sur les anticorps conduisant à l'élaboration de la technique des anticorps monoclonaux et à différents formats thérapeutiques[74]. Ac : anticorps ; AcM : anticorps monoclonal ; Ag : antigène ; Fab : fragment antigen-binding ; Fc : fragment cristallisable ; FDA : Food and Drug Administration ; HAT : hypoxanthine-aminoptérine-thymidine ; HC : heavy chain ; LC : light chain ; Ig : immunoglobuline.	256
Figure 98 : Les différents types d'anticorps[75].	258
Figure 99 : Modifications apportées aux biomédicaments au cours de leur développement (1998 – 2016)[79].	264
Figure 100 : Principe de fonctionnement du DLS[89].	274
Figure 101 : Spectre fréquence-puissance pour différentes tailles de particules par DLS[89].	274
Figure 102 : Distribution de taille des diamètres hydrodynamiques (nm) de l'ipilimumab 5 mg/ml déterminée par DLS. Le témoin (trait rouge) montre une population monodispersée d'environ 12 nm alors	

<i>qu'après 4 jours à 60°C (trait vert), deux nouvelles populations de diamètres plus élevés sont observés, indiquant une tendance à l'agrégation[96].</i>	275
<i>Figure 103 : Représentation schématique d'un équipement SEC-MALS[97] (1 – unité de dégazage, 2 – pompe, 3 – échantillonneur, 4 – four à colonne, 5 – colonne de garde, 6 – colonnes séparatives, 7 – détecteur MALS, 8 – détecteur DRI, 9 – recycleur de solvant, 10 – interface informatique).</i>	276
<i>Figure 104 : La colonne de chromatographie d'exclusion de taille sépare les molécules selon leur taille hydrodynamique[98].</i>	276
<i>Figure 105: Principe du MALS[98].</i>	276
<i>Figure 106 : Comportement d'une protéine amphotère avec un pI de 5.5[105].</i>	278
<i>Figure 107: Schéma de principe d'un capillaire avec gradient de pH et champ électrique[105].</i>	278
<i>Figure 108 : Etape de focalisation d'une iCIEF durant laquelle les protéines avec un pI de 5 et de 7 approchent de leur zone de focalisation où leur pI = le pH[105].</i>	278
<i>Figure 109 : Schéma d'implantation du système de transport par pneumatique Ø160 au CHU de Liège.</i>	280
<i>Figure 110 : Implémentation des stations de pneumatique Ø160 dans la zone de production de la pharmacie du CHU de Liège.</i>	281
<i>Figure 111 : Zone de stockage des préparations de chimiothérapie au sein d'une installation de transport pneumatique au Centre Oscar Lambret (Lille)[117].</i>	283
<i>Figure 112 : Installation du système de mesure du comportement des cartouches et de leur contenu dans le système de transport pneumatique. IMU 1 est fixé sur la cartouche et IMU 2 est fixé sur l'échantillon. Les mesures sont effectuées dans les 3 axes.</i>	286
<i>Figure 113 : Analyse SEC-MALS du bévacizumab, du nivolumab, du pembrolizumab, du rituximab et du trastuzumab (produit de référence – reference –, dilué avant – before PTS – et après transport – after PTS – par pneumatique) montre la séparation des entités HMW et LMW.</i>	290
<i>Figure 114 : Analyse iCIEF des anticorps monoclonaux étudiés (référence) montre la séparation des impuretés acides (à gauche du pic principal) et des impuretés basiques (impuretés à droite du pic principal) ainsi que le pI de pic principal.</i>	292
<i>Figure 115 : Pathogénèse de la démyélinisation dans la sclérose en plaques [144].</i>	299
<i>Figure 116 : Évolution schématique des différentes présentations de sclérose en plaques (d'après [144]).</i>	300
<i>Figure 117 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde[145].</i>	301
<i>Figure 118 : Facteurs influençant le choix d'une thérapie personnalisée chez un patient diagnostiqué SEP (d'après [148]).</i>	305
<i>Figure 119 : Répartition des phases des études interventionnelles menées dans le monde pour la prise en charge de la sclérose en plaques (d'après [7]).</i>	308
<i>Figure 120 : Mode d'action de l'ocrélizumab[152].</i>	309
<i>Figure 121 : Essais cliniques menés sur l'ocrélizumab (ALC : absolute lymphocyte count, CTP : controlled treatment period, OCR : ocrélizumab, OLE : open-label extension, PY : patient-years) [153].</i>	309
<i>Figure 122 : Schéma d'administration de l'ocrélizumab.</i>	312

Figure 123 : Nombre de préparations d'ocrélizumab administrées au CHU de Liège, par trimestre[157].	313
Figure 124 : Répartition des patients du CHU de Liège traités par ocrélizumab sur les différents sites du CHU de Liège[158].	313
Figure 125 : Répartition des patients du CHU de Liège traités par ocrélizumab selon leur statut de prise en charge[158].	314
Figure 126 : Circuit médicamenteux de l'ocrélizumab en 2025 sur le site de Fraiture.	315
Figure 127 : Modèle expérimental faisant intervenir 3 lots d'ocrélizumab différents et les 2 dosages préparés.	317
Figure 128 : Analyse SEC-MALS de l'ocrélizumab (lot 3, échantillon I) aux différents temps d'analyse (J0, J+1, J+3, J+7, J+14, J+21, J+28).	319
Figure 129: Identification des entités de dégradation et d'agrégation de l'ocrélizumab dilué (J+28)	320
Figure 130 : Synchronisation des étapes de développement des emballages d'un médicament (DS = drug substance – DP = drug product) (d'après L. Denis[160]).	328
Figure 131 : Exemple de déblistèreuse manuelle à poinçon basique : Pill Puncher Aidapt[163].	329
Figure 132 : Exemple de déblistèreuse manuelle à poinçon : Pill Popper Schine[164].	330
Figure 133 : Exemple de déblistèreuse manuelle à poinçon : Healtmark MTS[165].	330
Figure 134 : Exemple de déblistèreuse semi-automatique à poinçon : Professional Poppitt[166].	330
Figure 135 : Exemple de déblistèreuse manuelle à rouleau : RBP Bauer D1500[167].	331
Figure 136 : Exemple de déblistèreuse semi-automatique à rouleau : Stripfoil Moto[168].	331
Figure 137 : Exemple de déblistèreuse automatique à rouleau : O.M.A.R. F160[169].	331
Figure 138 : Blistérisation manuelle par collage avec le système Medi-Dose[170], [171].	332
Figure 139 : Exemple de blistèreuse manuelle par thermosoudage : Cecle MTBP-180[172].	332
Figure 140 : Exemple de blistèreuse manuelle par thermoformage : Sepha EZ[173].	332
Figure 141 : Exemple de blistèreuse semi-automatique Pentapack HP 550[174].	333
Figure 142 : Exemple de blistèreuse automatique Uhlmann B1330[175].	333
Figure 143 : Doses unitaires surconditionnées sur carton[180].	334
Figure 144 : Doses unitaires surconditionnées dans des sachets[179].	334
Figure 145 : Présentation d'une dose unitaire d'un blister manuel "Medi-dose" [170].	337
Figure 146: Spectre de transmission du film PVC/PVDC orange Pentapack®.	343
Figure 147 : Étapes de formation d'une dose unitaire et sources d'échauffement[187].	344
Figure 148 : Schéma d'expérience en vue de la détermination d'une date de péremption des différents (sur)(re)conditionnements.	347
Figure 149 : Prise en masse au cours du temps des gélules de CaCl_2 dans les conditionnements multidoses.	349
Figure 150 : Prise en masse au cours du temps de la poudre de CaCl_2 dans les conditionnements unidoses.	350
Figure 151 : Prise en masse au cours du temps des gélules de CaCl_2 dans les conditionnements unidoses.	350

Figure 152 : Prise en masse au cours du temps de poudres de CaCl_2 , Na_2HPO_4 et de cellulose microcristalline (CM) dans un conditionnement Pentapack® PVC/PVDC/alu.....	351
Figure 153 : Prise en masse au cours du temps de gélules renfermant du CaCl_2 , du Na_2HPO_4 et de la cellulose microcristalline (CM) dans un conditionnement Pentapack® PVC/PVDC/alu.	351
Figure 154 : Humidité relative relevée à Bierset en 2024 (données IRM).	352
Figure 155 : Algorithme décisionnel pour les médicaments à (re)conditionner au CHU de Liège	356
Figure 156 : Dose unitaire renfermant un liquide (D-Cure®, SMB).	359
Figure 157 : Robot de préparation ADP-20L (Noodis)(équipement, têtes de distribution, godet nominatif)[195].	359
Figure 158 : Composition du Kit TRA/TCC proposé aux opérateurs.....	366
Figure 159 : Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique dans une poche de 100 ml.	368
Figure 160: Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique pour réaliser un collyre.	368
Figure 161 : Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique dans des seringues.	369
Figure 162 : Illustration du TRA/TCC simulant un transfert aseptique dans un infuseur portable élastomérique.	370
Figure 163 : Examen de la zone de travail d'un opérateur après complétion du test combiné TRA/TCC[207].	370
Figure 164 : Localisation des contaminations observées durant le test combiné TRA/TCC (n = 20 préparateurs).	372
Figure 165 : Évolution du nombre d'essais cliniques autorisés par habitant des pays européens[213]. ...	380
Figure 166 : Répartition par phase d'essais cliniques autorisés en Belgique, en comparaison avec la cohorte européenne.[213]	380
Figure 167 : Répartition des essais cliniques par classe de maladie en Belgique (2021)[212].	380
Figure 168 : Évolution du nombre de dossiers d'études cliniques au CHU de Liège.	381
Figure 169 : Répartition par phase des essais cliniques interventionnels médicamenteux.....	382
Figure 170 : Répartition des essais cliniques par classe de maladie au CHU de Liège en 2021.....	382
Figure 171 : Processus de gestion d'un médicament expérimental.	384
Figure 172 : Évolution des prestations pharmaceutiques réalisées dans le secteur "Essais cliniques". ...	387
Figure 173 : Évolution du nombre de visites réalisées dans le secteur "Essais cliniques".	387
Figure 174 : Capture d'écran de la page d'accueil du logiciel QualiT®.	389
Figure 175 : Les 4 niveaux de la pyramide documentaire du système Qualité du CHU de Liège.	390
Figure 176 : Cycle de vie des documents Qualité au CHU de Liège.	391
Figure 177 : Conformité du secteur Essais cliniques du CHU de Liège au référentiel MAIEA (analyse comparative 2012 - 2019).	404
Figure 178 : Conformité du secteur Essais cliniques du CHU de Liège au nouveau référentiel en 2023. ...	405
Figure 179 : Conformité du secteur Essais cliniques du CHU de Liège au nouveau référentiel (analyse comparative 2023 - 2024).	406

<i>Figure 180 : Implantation géographique des sites du Réseau Vivalia et du CHU de Liège (Sart-Tilman)(d'après SPF Santé Publique[229]).</i>	418
<i>Figure 181 : Répartition du nombre de préparations en fonction de la durée de stabilité physico-chimique.</i>	420
<i>Figure 182 : Analyse d'opportunité pour le binôme Vivalia – CHU de Liège d'après l'outil d'analyse d'opportunité pour la mise en œuvre d'une sous-traitance de la production des préparations anticancéreuses entre 2 établissements de l'ARS[228].</i>	422
<i>Figure 183 : Lay-out du processus de sous-traitance en 3 macro-étapes.</i>	422
<i>Figure 184 : Principe de facturation des spécialités pharmaceutiques utilisées dans les préparations de chimiothérapie en cas de sous-traitance.</i>	430
<i>Figure 185 : Cotation et prix de revient HTVA des préparations de chimiothérapies.</i>	431
<i>Figure 186 : Représentation schématique des rôles des donneur d'ordre et prestataire pour la sous-traitance des préparations de chimiothérapies (d'après [228]).</i>	432
<i>Figure 187 : Relargables identifiés dans des seringues en polypropylène prêtes à l'emploi de vancomycine 5 mg/ml[268].</i>	447
<i>Figure 188 : Spectres de l'alcool benzylique (gris) et de la quinine (mauve).</i>	449
<i>Tableau 1 : Description du projet de la construction d'un nouvel hôpital aux Prés Saint-Denis[8].</i>	26
<i>Tableau 2 : Composition des électrolytes A et B préparés au CHU de Liège.</i>	72
<i>Tableau 3: états membres des PIC/S avec leur entité participante et l'année d'adhésion.[52], [53]</i>	122
<i>Tableau 4 : Classes environnementales requises pour les opérations de préparations avec filtration terminale.</i>	143
<i>Tableau 5 : Classes environnementales requises pour les opérations de préparations aseptiques.</i>	143
<i>Tableau 6 : Classes environnementales recommandées pour la réalisation de préparations aseptiques.</i>	143
<i>Tableau 7 : Description des tenues requises pour chaque grade environnemental.</i>	144
<i>Tableau 8 : Fréquences recommandées pour les tests de classification.</i>	147
<i>Tableau 9 : Fréquences recommandées pour le suivi physique.</i>	147
<i>Tableau 10 : Fréquences recommandées pour le suivi microbiologique.</i>	147
<i>Tableau 11 : Limites du suivi physique des zones - contrôle particulière.</i>	148
<i>Tableau 12 : Limites du suivi physique des zones et des dispositifs contrôlés.</i>	148
<i>Tableau 13 : Limites recommandées pour le suivi microbiologique des zones propres en activité.</i>	148
<i>Tableau 14 : Score global des préparations réalisées en 2023 au CHU de Liège[71].</i>	204
<i>Tableau 15 : Prix unitaire médian, avec le montant minimum et maximum, des préparations réalisées en 2023 au CHU de Liège[71].</i>	204
<i>Tableau 16 : Liste des molécules biologiques disponibles en Belgique, par DCI. ADC = anticorps conjugué à une molécule, Bis = bispécifique, Fus = protéine de fusion, mAb = anticorps monoclonal.</i>	261

Tableau 17 : Exigences de l'EMA et de la FDA pour le développement d'un biosimilaire[79].	265
Tableau 18 : Caractéristiques des accélérations et des vitesses angulaires subies par les échantillons transportés par le pneumatique entre l'unité de production et l'HDJ, mesurées par le module de mesures triaxiales IMU2 (captif de l'échantillon).	287
Tableau 19 : Proportion des agrégats, monomères et produits de dégradation déterminée par SEC-MALS pour le bévacizumab, le nivolumab, le pembrolizumab, le rituximab et le trastuzumab (solution de référence, solution diluée avant transport par pneumatique (PTS) et solution diluée après transport par pneumatique.	291
Tableau 20 : Valeurs du <i>pI</i> déterminées par iCIEF des anticorps monoclonaux transportés par pneumatique.	292
Tableau 21 : Répartition en pourcentage des variants acides et basique et du pic principal obtenus par iCIEF pour les anticorps monoclonaux étudiés (référence, avant et après PTS).	292
Tableau 22: Eléments diagnostiques de la sclérose en plaques[146].	302
Tableau 23 : Critères diagnostiques de la sclérose en plaques chez les patients ayant présenté une poussée préalable[146].	303
Tableau 24 : Médicaments de la sclérose en plaques disponibles en Belgique (usage parentéral) (d'après [146], [149]).	306
Tableau 25 : Médicaments de la sclérose en plaques disponibles en Belgique (usage oral) (d'après [146], [149]).	307
Tableau 26 : Valeurs du <i>pI</i> des échantillons d'ocrélizumab mesurées par iCIEF.	318
Tableau 27 : Présence de variants acides d'ocrélizumab quantifiée par iCIEF (n = 3, moyenne ± SD, %).	318
Tableau 28 : Présence de variants basiques d'ocrélizumab quantifiée par iCIEF (n = 3, moyenne ± SD, %).	319
Tableau 29 : Proportion des agrégats, monomère et produits de dégradation déterminée par SEC-MALS dans les échantillons d'ocrélizumab (moyenne (SD) (%), n=3).	321
Tableau 31 : WVTR mesurés de films non formés de divers matériaux (20°C, HR 85%).	340
Tableau 32 : Contenu de l'USP <671> - Containers – performance testing.	342
Tableau 33 : Modalités de préparation des pellets de matériaux (a = phase 1, b = phase 2).	348
Tableau 34 : Échelle d'appréciation de l'intégrité des pellets.	349
Tableau 35 : Points de fusion des différentes matières testées.	353
Tableau 36 : Résultats des expérimentations de la Phase 1.	353
Tableau 37 : résultat des expérimentations de la Phase 2.	354
Tableau 38 : Composition détaillée du kit TRA/TCC.	366
Tableau 39 : Résultats du test de fertilité des milieux.	371
Tableau 40 : Documents "Essais cliniques" du système Qualité du CHU de Liège – Pharmacie (MAN = management, OP = opérationnel, SUP= supervision).	393
Tableau 41 : Nombre moyen de préparations de chimiothérapies réalisées par Vivalia Marche en 2023.	419
Tableau 42 : Répartition hebdomadaire des consultations d'oncologie à Vivalia Marche.	420

<i>Tableau 43 : Nombre de molécule(s) préparées réparties selon leur stabilité physico-chimique après dilution.....</i>	<i>420</i>
<i>Tableau 44 : Analyse des inconvénients et avantages des options relatives aux modalités de prescription en cas de sous-traitance.</i>	<i>423</i>
<i>Tableau 45 : Analyse des options relatives aux modalités de validation pharmaceutique en cas de sous-traitance, leurs inconvénients et avantages.</i>	<i>425</i>
<i>Tableau 46 : Comparatif des exigences de la législation ADR en fonction du statut du produit de chimiothérapie.</i>	<i>428</i>

XVIII. CRÉDITS IMAGES

1 ^{ère} couverture	Capsules : www.piqsels.com Vials : https://pixnio.com Logo PIC/S : https://picsheme.org
Histoire de Liège	Palais des Prince-Évêques : www.chokier.com Gare des Guillemins : www.geneanet.org
Maison Porquin à Elipse	Maison Porquin : www.chokier.com CHU de Liège : https://chuliege.be
Histoire des Préparations	Mortier : Aria AI par https://www.opera.com Isolateur : CHU de Liège
Textes de référence	Vieux livres : https://fr.freepik.com/
Références légales	Moniteur belge : https://www.ejustice.just.fgov.be/
Normes PIC/S	Logo : https://picsheme.org
Données chiffrées	Comptage : https://fr.freepik.com/ Médicaments : https://fr.freepik.com/
Pneumatique	Pneumatique : https://www.swisslog-healthcare.com Poche de perfusion : https://app.biorender.com
Figure 112	Mohamed Boutaayamou, ULiège
Ocrélizumab	Stabilité : https://pollo.ai Ocrélizumab : www.roche.com
Figure 122	Surveillance : Parzival' www.flaticon.com Perfusion : mikan933 www.flaticon.com Calendrier : Freepik www.biorender.com
Figure 126	Ordinateur : www.biorender.com Médecin : www.biorender.com Infirmier : www.biorender.com Isolateur : www.biorender.com Pharmacien : AmethystDesign www.flaticon.com Réfrigérateur : Freepik www.flaticon.com Transport de médicaments : Freepik www.flaticon.com Mains : Freepik www.flaticon.com Malade : Freepik www.flaticon.com
Figure 127	Perfusion : JoylImage www.flaticon.com
Doses unitaires	Génération par https://openart.ai/image/create
Figure 148	Gélule : SeyfDesigner www.flaticon.com Poudre : imaginationlol www.flaticon.com
Kit TRA/TCC	Marie Gils, CHU de Liège
Figures 158, 159, 160, 161	www.biorender.com
Figure 162	www.biorender.com Pompe élastomère : https://jorvet.com/
Assurance Qualité	www.istockphoto.com
Sous-traitance	https://resume.merkaato.com

XIX. CURRICULUM VITAE

EXPÉRIENCE PROFESSIONNELLE

Depuis le 1 ^{er} juillet 2011	Pharmacien hospitalier CHU Liège – Sart-Tilman Chef de Service Productions et Essais cliniques
Depuis le 1 ^{er} octobre 2020	Maître de Conférences de l'Université de Liège Faculté de Médecine – Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament
Depuis le 24 septembre 2020	Maître de stage agréé (pharmaciens hospitaliers)
Depuis le 1 ^{er} octobre 2009	Collaborateur de l'Université de Liège (Faculté de Médecine)
Du 1 ^{er} mars 2004 au 30 juin 2011	Pharmacien hospitalier CHU Liège – Sart-Tilman - Responsable des productions - Responsable de la Stérilisation Centrale
Du 1 ^{er} mars 2004 au 28 février 2006	Assistant volontaire Université de Liège Pharmacie galénique et magistrale Prof. Luc Delattre
Du 1 ^{er} octobre 2000 au 29 février 2004	Boursier FIRST Doctorat Région Wallonne Université de Liège Belovo – Pharmacie galénique et magistrale du Prof. Luc Delattre
Du 1 ^{er} octobre 1998 au 30 septembre 2000	pharmacien adjoint à mi-temps / temps plein au CHU de Liège (Prof. Jean-Pierre Delporte)
Année scolaire 1997-1998	Elève assistante de l'Université de Liège Prof. Vincent Demoulin, Botanique

FORMATION

2022 - ce jour	Doctorat en sciences biomédicales et pharmaceutiques, ULiège, Liège
2015 - 2016	Executive Master en Management des Institutions de Santé et de Soins, Solvay Brussels School Economics & Management, Bruxelles
2012 - 2013	Diplôme Universitaire d'Etudes Complémentaires en Préparations médicamenteuses en milieu aseptique, Université de Lille 2, Lille, France
2009 - 2010	Diplôme Inter-Universitaire Pharmacotechnie hospitalière, Université de Paris 5 (Paris Descartes), Paris, France

2005	Diplôme Universitaire d'Etudes Complémentaires en Pharmacie Clinique Oncologique, Université de Lille 2, Lille, France
1998 - 2000	Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacien hospitalier à l'Université de Liège, Liège
1993 - 1998	Epreuves du grade de Pharmacien à l'Université de Liège, Liège

MISSIONS D'ENSEIGNEMENT

ULiège – MCPH – MCPH2034-1 Technologie pharmaceutique hospitalière : fabrication, contrôle, assurance de qualité des préparations hospitalières, 27h

ULiège – MCPH – MCPH2043-1 Dossier d'apprentissage

ULiège – MCPH – MCPH2045-1 Rédaction du protocole

ULiège – Master Sciences pharmaceutiques – MSTG2045-2 Stage : Pharmacie hospitalière / Pharmacie clinique, 300h

ULiège – Master Sciences pharmaceutiques – MSTG4001-1 Stage hospitalier à l'étranger, 450h

ULiège – Master Sciences pharmaceutiques – MTFE0351-3 Stage officinal et travail de fin d'études : dossier d'apprentissage et participation au projet de recherche clinique, 100h

ULiège – MCPH – MTFE9007-1 Rédaction et défense du mémoire

ULiège – Master Sciences pharmaceutiques – PHAR007-1 Travail de recherche personnel, 100h

ULiège – Master Sciences pharmaceutiques – PHAR2022-1 Travail de recherche personnel en pratique hospitalière, 50h

ULiège – Master Sciences pharmaceutiques – PHAR2228-1 Cours spécifique à finalité spécialisée en conception et développement du médicament – bioanalyse (Partim I), 10h

PUBLICATIONS

Gils, M., Gava, E., Hanze, C., & Roland, I. (2025). Validation of a customized combined chemical and microbiological test for qualification of aseptic preparation processes. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 10781552251350633. doi:10.1177/10781552251350633

<https://hdl.handle.net/2268/335124>

Gils, M., Hanze, C., Snackers, F., Coutellier, E., & Roland, I. (29 March 2025). *Surveillance microbiologique des environnements de production de chimiothérapies au sein de 3 hôpitaux d'un même réseau de soins* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale, Namur, Belgium.

<https://hdl.handle.net/2268/332462>

Heinrichs, A., Hanze, C., & Roland, I. (29 March 2025). *Détermination d'une date limite d'utilisation (DLU) sur les doses unitaires reconditionnées* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale, Namur, Belgium.

<https://hdl.handle.net/2268/333517>

Kirsch, V., Schillings, P., & Roland, I. (29 March 2025). *Conception d'un outil pharmaco-économique permettant d'établir le coût d'une préparation réalisée en zone à atmosphère contrôlée* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale, Namur, Belgium.

<https://hdl.handle.net/2268/333518>

Gils, M., Hanze, C., Gava, E., & Roland, I. (29 January 2025). *Validation of a customized combined chemical and microbiological test for qualification of aseptic preparation processes* [Paper presentation]. CIRM Day, Liège, Belgium.

<https://hdl.handle.net/2268/327858>

Heinrichs, A., Hanze, C., & Roland, I. (03 October 2024). *Détermination d'une date limite d'utilisation (DLU) sur les doses à administrer reconditionnées* [Poster presentation]. GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée.

<https://hdl.handle.net/2268/320614>

Gils, M., Hanze, C., Gava, E., Grönsfeld, C., Bemelmans, F., Levaux, C., Kokou, M., & Roland, I. (05 July 2024). *Conception, implémentation et évaluation d'un programme de formation continue à destination des assistants pharmaceutico-techniques du service de production de la pharmacie du CHU de Liège* [Poster presentation]. Alass-Giseh.

<https://hdl.handle.net/2268/329028>

Bodart, G., Matheis, J., Poustovoitov, A., Vanbrabant, T., Germeau, C., Jacques, J., & Roland, I. (July 2024). *Création d'un outil de suivi des indicateurs de performance de l'unité de préparation des chimiothérapies du CHU de Liège* [Poster presentation]. Alass-Giseh.

<https://hdl.handle.net/2268/320933>

Roland, I. (2024). *Les médicaments injectables : bonnes pratiques d'utilisation* [Paper presentation]. Conférence liégeoise d'Anesthésie-Réanimation.

<https://hdl.handle.net/2268/321103>

Gils, M., Hanze, C., Gava, E., Grönsfeld, C., Bemelmans, F., Levaux, C., Belsack, E., Kokou, M., & Roland, I. (February 2024). *Conception, implémentation et évaluation d'un programme de formation continue à destination des assistants pharmaceutico-techniques du service de production de la pharmacie du CHU de Liège* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale.

<https://hdl.handle.net/2268/320931>

Marçon, F., Lagarce, F., Roland, I., Brossard, D., Merienne, C., Chennell, P., d'Huart, E., Briot, T., Carrez, L., Podilsky, G., Rohrbach, P., Lannoy, D., Storme, T., Guerrault-Moro, M. N., Soulairol, I., & Crauste-Manciet, S. (01 January 2024). Recommendations on training objectives and staff qualification for the manual preparation of capsules in pharmacy. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*, 9 (1). doi:10.1515/pthp-2023-0013

<https://hdl.handle.net/2268/320187>

Levaux, C., Meex, C., Servais, S., & Roland, I. (October 2023). *Réalisation d'une préparation de sodium sulfadiazinate injectable en urgence : rapport de cas* [Poster presentation]. GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée.

<https://hdl.handle.net/2268/320930>

Otte, L., Gava, E., Hanze, C., Grönsfeld, C., & Roland, I. (October 2023). *Évaluation de l'impact microbiologique d'une défaillance de l'isolateur sur l'environnement de travail* [Poster presentation]. GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée, Hyères, France.

<https://hdl.handle.net/2268/320253>

Voisot, A., Triffaux, F., Roland, I., Meex, C., Detrembleur, N., Baron, F., Willems, E., Waltrégnny, D., Beguin, Y., & Servais, S. (22 September 2023). Endovesical instillation of Cidofovir in the treatment of BK polyomavirus hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Current Research in Translational Medicine*, 71 (1), 103366. doi:10.1016/j.retram.2022.103366

<https://hdl.handle.net/2268/299418>

Heinrichs, A., Grönsfeld, C., Hanze, C., & Roland, I. (May 2023). Implémentation d'une démarche qualité dans la mise en place d'un processus de reconditionnement de médicaments en doses unitaires au moyen d'un équipement semi-automatisé [Poster presentation]. Hopipharm 2023, Strasbourg, France.

<https://hdl.handle.net/2268/320252>

Hody, P., Otte, L., Kouam, F., Vandamme, I., & Roland, I. (February 2023). *Audit interne au sein du service des Essais Clinique de la Pharmacie du CHU de Liège* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale.

<https://hdl.handle.net/2268/320199>

Katende, A., Gava, E., Cornu, E., Kokou, M., & Roland, I. (February 2023). *La contraception : un sujet tabou à l'hôpital ?* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale.

<https://hdl.handle.net/2268/320936>

Otte, L., Kouam, F., Hody, P., Vandamme, I., & Roland, I. (February 2023). *Développement d'une fiche d'audit interne au sein du service des Essais cliniques du CHU de Liège* [Poster presentation]. AFPHB (Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique) - Assemblée générale.

<https://hdl.handle.net/2268/320200>

Gils, M., Levaux, C., Wachtelaer, A., Gilman, B., Pollain, N., & Roland, I. (October 2022). *Validation d'une méthode de détection et de quantification des endotoxines bactériennes dans les préparations stériles injectables au moyen d'une technique de colorimétrie cinétique* [Poster presentation]. GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée, Hyères, France.

<https://hdl.handle.net/2268/320932>

Servais, A.-C., Moldovan, R.-C., Farcas, E., Crommen, J., Roland, I., & Fillet, M. (2014). Development and validation of a liquid chromatographic method for the stability study of a pharmaceutical formulation containing voriconazole using cellulose tris(4-chloro-3-methylphenylcarbamate) as chiral selector and polar organic mobile phases. *Journal of Chromatography. A*, 1363, 178-82. doi:10.1016/j.chroma.2014.06.082

<https://hdl.handle.net/2268/172253>

Servais, A.-C., Moldovan, R.-C., Farcas, E., Roland, I., & Fillet, M. (June 2013). *Development and validation of a LC method for the stability study of a pharmaceutical formulation containing voriconazole using cellulose tris(4-chloro-3methylphenylcabamate) as chiral selector and polar non-aqueous mobile phase* [Poster presentation]. 39th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Amsterdam, Netherlands.

<https://hdl.handle.net/2268/155075>

Malbranche, C., Lamon, S., Roland, I., Jacob, D., Duban, M., & Pernot, C. (March 2013). Détermination d'un indicateur d'activité pertinent pour les préparations en pharmacie hospitalière : comparaison interétablissements de la préparation des chimiothérapies. *Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 48 (1), 27 - 36. doi:10.1016/j.phclin.2012.05.005

<https://hdl.handle.net/2268/320188>

Roland, I., de Leval, X., Evrard, B., Pirotte, B., Dogné, J.-M., & Delattre, L. (August 2004). Modulation of the arachidonic cascade with omega 3 fatty acids or analogues: Potential therapeutic benefits. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 4 (6), 659-668. doi:10.2174/1389557043403738

<https://hdl.handle.net/2268/23123>

Roland, I., Gillard, P., Delattre, L., Evrard, B., & de la Brassinne, M. (2004). Characterisation of a novel topical nanoemulsion vehicle with spreading properties. In *Proceedings of Eur conference on drug delivery and pharmaceutical technology*.

<https://hdl.handle.net/2268/70036>

Sanna, V., Kirschvink, N., Gustin, P., Gavini, E., Roland, I., Delattre, L., & Evrard, B. (2004). Preparation and in vivo toxicity study of solid lipid microparticles as carrier for pulmonary administration. *AAPS PharmSci*, 5 (2), 27. doi:10.1208/pt050227

<https://hdl.handle.net/2268/32597>

Roland, I., Piel, G., Delattre, L., & Evrard, B. (16 September 2003). Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. *International Journal of Pharmaceutics*, 263 (1-2), 85-94. doi:10.1016/S0378-5173(03)00364-8

<https://hdl.handle.net/2268/18717>

Roland, I., Piel, G., Delattre, L., & Evrard, B. (May 2003). Systematic characterization of oil-in-water emulsion for formulation design [Paper presentation]. XIth Forum of Pharmaceutical Sciences, Spa, Belgium.

<https://hdl.handle.net/2268/59689>

Roland, I., Gillard, P., Delattre, L., Evrard, B., & de la Brassinne, M. (2003). Formulation and evaluation of a novel topical nanoemulsion vehicle with spreading properties [Poster presentation]. Symposium Skin and formulation, Paris, France.

<https://hdl.handle.net/2268/70033>

Sanna, V., Kirschvink, N., Gustin, P., Gavini, E., Roland, I., Delattre, L., & Evrard, B. (2003). Solid lipid Nanoparticles for drug Pulmonary Administration. In *Proceedings of 30th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*.

<https://hdl.handle.net/2268/70032>

Roland, I., Evrard, B., Erpicum, T., & Delattre, L. (2001). Formulation of subchronic emulsions by using a high-pressure homogeniser [Paper presentation]. 10th Forum of Pharmaceutical Sciences, Montreal, Canada.

<https://hdl.handle.net/2268/70028>

Roland, I., Evrard, B., Erpicum, T., & Delattre, L. (2001). Formulation and characterisation of submicronic emulsions [Paper presentation]. International Symposium on Material Characterisation an Technology, Bruxelles, Belgium.

<https://hdl.handle.net/2268/70030>

APPARTENANCE À DES SOCIÉTÉS SAVANTES - COMITÉS

Comité d'hygiène hospitalière CHULg	Membre
Comité du comité de nutrition CHULg	Membre
Comité médico-pharmaceutique CHULg	Membre
Bureau du comité médico-pharmaceutique CHULg	Membre
Commission de la Pharmacopée belge	Membre effectif
Commission remboursement des médicaments (INAMI - GT Magistrale)	Membre effectif
Commission d'agrément (SPF Santé publique – GT Pharmaciens hospitaliers)	Membre effectif
Comité d'éthique hospitalo-facultaire du CHULg	Membre effectif
GERPAC	Membre CS, CA
Hopipharm	Membre CS