



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 65

RECOMMANDATIONS POUR LA MAÎTRISE ET LE CONTRÔLE  
DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE DANS LES UNITÉS  
DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES ET  
PRÉPARATIONS ASEPTIQUES.

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le :    /    /2020*

PAR :

**Monsieur ZOUHRI Mohamed**  
*Né le 21 Janvier 1995 à Béni Mellal*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Centrale de traitement d'air - Salles propres - Biocontamination -  
Reconstitution des cytotoxiques - Contrôle environnemental.

**Membres du Jury :**

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Soufiane DERRAJI**

Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique

**Monsieur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISSE**

Professeur de Chimie Analytique

**Monsieur Abdelkader LAATIRIS**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Monsieur Réda SEFRIOUI**

Professeur assistant de Chimie Thérapeutique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Membre associé**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| 1962 – 1969 | : Professeur Abdelmalek FARAJ        |
| 1969 – 1974 | : Professeur Abdellatif BERBICH      |
| 1974 – 1981 | : Professeur Bachir LAZRAK           |
| 1981 – 1989 | : Professeur Taieb CHKILI            |
| 1989 – 1997 | : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI    |
| 1997 – 2003 | : Professeur Abdelmajid BELMAHI      |
| 2003 - 2013 | : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI |

***Doyen*** Professeur Mohamed ADNAOUI

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*** Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*** Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*** Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général :*** Mr. Mohamed KARRA

# 1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS-MÉDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR:

### Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne -Doyen de la FMPR  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie .Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes  
Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOUIAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPQ  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie ·Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELIAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

\*Enseignants Militaires

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHIA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. IAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI  
Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL  
Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la  
FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

\*Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI Chafiq  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar.-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Ahdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al  
Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignants Militaires

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUECHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. IAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

\*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.  
Est.  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
  
Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALIADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACH Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardia-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim \*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Biophysique  
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
 Pédiatrie

\*Enseignants Militaires

Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie · Pédiatrique  
Chirurgie Cardio-Vasculaire. [Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar](#)

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELIAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo- Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUIFI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardia vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation

\*Enseignants Militaires

Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa ""\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT AJAbdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie

\*Enseignants Militaires

Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. IAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie, Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

\*Enseignants Militaires

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUEWAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BEIAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI  
Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa  
Pr. ELFATEMINizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAoudi Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie

\*Enseignants Militaires

Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houida  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim \*

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEA.IDI Anass \*

Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique

\*Enseignants Militaires

Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OUIAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gécécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
 Pr. BEKKALI Hicham \*  
 Pr. BENAZZOU Salma  
 Pr. BOUABDELIAH Mounya  
 Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
 Pr. DERRAJI Soufiane\*  
 Pr. DOBLALI Taoufik  
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
 Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
 Pr. FEJJAL Nawfal  
 Pr. JAHIDI Mohamed\*  
 Pr. IAKHAL Zouhair\*  
 Pr. OUDGHIRI Nezha  
 Pr. RAMI Mohamed  
 Pr. SABIR Maria  
 Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
 Médecine Légale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Biochimie-Chimie  
 Parasitologie  
 Pharmacie Clinique  
 Microbiologie  
 Anatomie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 O.R.L  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Psychiatrie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
 Pr. TAHIRI Latifa  
*PROFESSEURS AGREGES:*

Dermatologie  
 Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
 Pr. EL ASRI Fouad\*  
 Pr. ERRAMI Nouredine\*  
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 O.R.L  
 O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
 Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
 Pr. BOUAYTI El Arbi\*

Microbiologie  
 Cardiologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\*Enseignants Militaires

Pr. BOUTAYEB Saber  
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
 Pr. HAFIDI Jawad  
 Pr. OURAINI Saloua\*  
 Pr. RAZINE Rachid  
 Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Oncologie Médicale  
 Oncologie Médicale  
 Anatomie  
 O. R.L  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
 Pr. SOULY Karim  
 Pr. TAHRI Rjae

Anatomie  
 Microbiologie  
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
 Pr. BOUATTAR TARIK  
 Pr. BOUFETTAL MONSEF  
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
 Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
 Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
 Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
 Pr. CHAHDI Hafsa \*  
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
 Pr. DAMIRI Amal \*  
 Pr. DOGHMI Nawfal \*  
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
 Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
 Pr. EL HJOUI Aabderrahman \*  
 Pr. EL KAOUI Hakim \*  
 Pr. EL WALI Abderrahman \*  
 Pr. EN-NAFAA Issam \*  
 Pr. HAMAMA Jalal \*  
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
 Pr. HJIRA Naoufal \*  
 Pr. JIRA Mohamed \*  
 Pr. JNENE Asmaa  
 Pr. LARAQUI Hicham \*  
 Pr. MAHFOUD Tarik \*  
 Pr. MEZIANE Mohammed \*  
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*

Néphrologie  
 Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Radiothérapie  
 Gynécologie-obstétrique  
 Anatomie  
 Néphrologie  
 Anatomie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Traumatologie-orthopédie  
 Traumatologie-orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Neurochirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie-réanimation  
 Pharmacie Galénique  
 Virologie  
 Gynécologie-obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-réanimation  
 Radiologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 O.R.L  
 Dermatologie  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Anesthésie-réanimation  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

\*Enseignants Militaires

Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Ophthalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

## **2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS/Prs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. AIAOUI KATIM  
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. YAGOUBI Maamar  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Biochimie-chimie  
Physiologie  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Environnement, Eau et Hygiène  
Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\*Enseignants Militaires



# *DEDICACES*

*O Allah,*

*Merci d'être toujours avec moi, tu m'as donné une  
vie des plus dignes, belle, remplie de succès, de  
chances, d'amour, et de joie. Je n'ai rien fait pour  
la mériter, c'est une grâce que tu as décidé de  
m'accorder et je t'en serai toujours reconnaissant.  
Tu vis en moi, tu auras toujours ta place au chaud  
dans mon cœur !*

## *A MA MAMAN CHÉRIE*

### *OILKADI Fatiha*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que tu demeures le flambeau illuminant le chemin de tes enfants.*

## *A MON TRÈS CHER PÈRE*

*ZOUHRI Hamid*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*

*A mon très cher frère*

*ZOUHRI Zakaria*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour. Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux,*

*A ma grande famille :*

*Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines*

*Avec toutes mes estimations, affections et respects, je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour toute l'énergie, tous les sacrifices et tout le soutien que vous m'avez apporté durant toute ma vie. Vous avez toujours été là et n'avez jamais rechigné à vous investir pour mon bien-être ; vous qui m'avez toujours encouragée... Sachez que je vous aime d'un amour inconditionnel.*

*J'espère faire aujourd'hui votre fierté.*

*À mes chère(s) ami(e)s :*

*A. Farid, C. Naoufal, A.I. Mustapha, Q. Omar, I. Mané, B. Saïd, R. Imane,  
B. Hind, A. Hasnae, C.M. Sara, C. Oumaima, B. Souhaila, L. Asmae.*

*Merci pour votre amour, votre amitié, les bons moments qu'on a passé  
ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.*

*À tous mes collègues et confrères.*

*À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.*



# *REMERCIEMENTS*

*A*

*NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR MIMOÛN ZOÛHDI  
PROFESSEUR DE Microbiologie*

*Je tiens à vous remercier infiniment pour avoir accepté de présider ma thèse, exprimant ainsi ma gratitude et mes sincères remerciements pour l'intérêt porté à ce travail et pour le temps que vous m'avez réservé malgré un agenda chargé. Vous demeurez ainsi un exemple d'humilité et de succès, espérant au futur être à la hauteur de vos compétences et de votre sens de devoir, et c'est à travers ce travail que vous allez trouver la manifestation de mes sentiments les plus respectueux,*

*A*

*NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR SOUFIANE DERRAJI*

*PROFESSEUR AGREGÉE DE PHARMACOLOGIE ET PHARMACIE  
CLINIQUE*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- RABAT*

*C'est avec un grand honneur que je vous adresse mes remerciements pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, c'est sous votre encadrement que ce travail a été effectué, je vous serai toujours reconnaissant pour l'accueil et les conseils que vous n'avez cessé de prodiguer à mon profit durant toute cette période, votre optimisme infailible et votre sens de savoir m'ont énormément touché et je vous serai toujours reconnaissant car malgré vos obligations professionnelles vous m'avez assuré un soutien permanent qui m'ont permis l'accomplissement de ce travail, je vous remercie pour les efforts que vous avez déployé et pour les heures que vous m'avez consacré pour cette recherche.*

*Je vous remercie infiniment pour votre qualité humaine, votre patience et pour l'honneur que vous me faites en acceptant être mon rapporteur de thèse.*

*A*

*NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHAMMED OULAD BOUYAHYA  
IDRISSI*

*PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE*

*C'est un grand honneur de vous voir parmi les membres du Jury de ma thèse, je vous témoigne ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie infiniment pour le temps que vous m'avez réservé en vue de participer à ce Jury, je m'incline respectueusement devant vos qualités humaines et devant vos compétences professionnelles.*

*Veuillez accepter, l'assurance de mon estime et l'expression de ma reconnaissance.*

*A*

*NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELAKDER LAATIRISS*

*PROFESSEUR DE PHARMACIE GALÉNIQUE*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- RABAT*

*Vous me faites un grand honneur d'être parmi le jury de ma thèse, vos remarques et vos instructions seront pour moi un grand bénéfice, à cet effet, je tiens à vous exprimer ma gratitude et mes remerciements pour votre participation et votre soutien.*

*Veuillez croire, cher professeur, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.*

*A*

*NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*MONSIEUR LE PROFESSEUR REDA SEFRIOUI*

*PROFESSEUR DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- RABAT*

*Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger ma thèse.*

*Votre présence est pour moi un soutien, et une occasion de m'inspirer de vos  
remarques et vos conseils.*

*Je vous remercie bien pour votre présence.*

*Veillez croire, cher professeur, à l'assurance de mon respect et ma grande  
reconnaissance.*

**Un très grand Merci à Tous !**

**ZOUHRI Mohamed**



*LISTE DES  
ABREVIATIONS*

|                       |                                                                          |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>5-FU</b>           | : 5-fluoro-uracile.                                                      |
| <b>ACGIH</b>          | : American Conference of Governmental Industrial Hygienists.             |
| <b>ACH</b>            | : Changement d'air par heure.                                            |
| <b>ADN</b>            | : Acide désoxyribonucléique.                                             |
| <b>AFNOR</b>          | : Association Française de Normalisation.                                |
| <b>AIHA</b>           | : American Industrial Hygiene Association.                               |
| <b>AMO</b>            | : Assurance Maladie Obligatoire.                                         |
| <b>ANSM</b>           | : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.   |
| <b>ARS</b>            | : Agence Régionale de la Santé.                                          |
| <b>ASDR</b>           | : Taux de mortalité normalisés selon l'âge.                              |
| <b>ASHP</b>           | : American Society of Hospital Pharmacists.                              |
| <b>ASIR</b>           | : Taux d'incidence normalisés selon l'âge.                               |
| <b>ASPEC</b>          | : Association pour la prévention et l'étude de contamination.            |
| <b>ASTM</b>           | : American society for testing and materials.                            |
| <b>BO</b>             | : Bulletin officiel.                                                     |
| <b>BP</b>             | : Boîte de Pétri.                                                        |
| <b>BPC</b>            | : Bonnes Pratiques de Contrôle.                                          |
| <b>BPF</b>            | : Bonnes Pratiques de Fabrication                                        |
| <b>BPP</b>            | : Bonnes Pratiques de Préparation.                                       |
| <b>BPPH</b>           | : Bonnes Pratiques de Préparation Hospitalières.                         |
| <b>BSC</b>            | : Biosafety cabinet.                                                     |
| <b>CBU</b>            | : Contrat de bon usage.                                                  |
| <b>CCLIN</b>          | : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales. |
| <b>CCVS</b>           | : Système de ventilation conditionnée et contrôlée.                      |
| <b>CIRC</b>           | : Centre International de Recherche sur le Cancer.                       |
| <b>CLIN</b>           | : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales.                    |
| <b>CMA</b>            | : Concentrations maximales admissibles.                                  |
| <b>CNA</b>            | : Chimiothérapie néoadjuvante.                                           |
| <b>CNIMH</b>          | : Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier.           |
| <b>CO<sub>2</sub></b> | : Dioxyde de carbone.                                                    |

|               |                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>CSA</b>    | : Association canadienne de normalisation.                                |
| <b>CSP</b>    | : Code de la Santé Publique.                                              |
| <b>CSS</b>    | : Code de la sécurité sociale.                                            |
| <b>CTA</b>    | : Centrale de traitement de l'air.                                        |
| <b>CTIN</b>   | : Comité Technique des Infections Nosocomiales.                           |
| <b>CVC</b>    | : Chauffage, ventilation et climatisation.                                |
| <b>DM</b>     | : Dispositifs médicaux.                                                   |
| <b>DOP</b>    | : Dispersed Oil Particulate ou Particules d'huile dispersées.             |
| <b>DRSM</b>   | : Direction Régionale du Service Médical.                                 |
| <b>EN</b>     | : Norme Européenne.                                                       |
| <b>EPI</b>    | : Equipement de protection individuelle.                                  |
| <b>ESICM</b>  | : La société européenne de médecine intensive.                            |
| <b>FDA</b>    | : Food drug administration.                                               |
| <b>GSASA</b>  | : Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux. |
| <b>HEPA</b>   | : Filtration des particules de l'air à très haute efficacité.             |
| <b>HFLA</b>   | : Hotte à flux d'air laminaire.                                           |
| <b>HPC</b>    | : Particules holographique.                                               |
| <b>Hr</b>     | : Humidité relative.                                                      |
| <b>HUG</b>    | : Hôpitaux universitaires de Genève.                                      |
| <b>HVAC</b>   | : Heating, Ventilation and Air-Conditioning.                              |
| <b>IARC</b>   | : International Agency for Research on Cancer.                            |
| <b>ICC</b>    | : Indice de Contact cytotoxique.                                          |
| <b>ICH</b>    | : International Conference for Harmonization.                             |
| <b>IMA</b>    | : Indice de contamination microbienne de l'air                            |
| <b>INRS</b>   | : Institut National de la Recherche Scientifique.                         |
| <b>ISO</b>    | : Organisation Internationale de Normalisation.                           |
| <b>ISPESL</b> | : Institut Supérieur de Sécurité et de Prévention au Travail.             |
| <b>JO</b>     | : Journal officiel.                                                       |
| <b>LBL</b>    | : Lawrence Berkeley National Laboratory.                                  |
| <b>LEL</b>    | : Lower Explosion Limit.                                                  |

|                      |                                                                                                               |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MAK</b>           | : La Maximale Arbeitsplatz-Konzentration.                                                                     |
| <b>MERV</b>          | : Valeur de rapport d'efficacité minimale.                                                                    |
| <b>Na</b>            | : Nombre d'administrations.                                                                                   |
| <b>NaCl</b>          | : Chlorure de Sodium.                                                                                         |
| <b>NF</b>            | : Norme Française.                                                                                            |
| <b>NFS</b>           | : Normes Française dans le domaine acoustique.                                                                |
| <b>Nh</b>            | : Nombre d'heures.                                                                                            |
| <b>NIOSH</b>         | : National Institute for Occupational Safety and Health.                                                      |
| <b>Nr</b>            | : Nombre de reconstitutions.                                                                                  |
| <b>OMS</b>           | : Organisation Mondiale de la santé.                                                                          |
| <b>OPC</b>           | : compteurs de particules optiques.                                                                           |
| <b>OSHA</b>          | : Occupational Safety and Health Administration.                                                              |
| <b>OSHA-<br/>PEL</b> | : les limites d'exposition autorisées de l'administration américaine pour la sécurité et la santé au travail. |
| <b>Pa</b>            | : Pascal.                                                                                                     |
| <b>PA</b>            | : Préparations aseptiques.                                                                                    |
| <b>PHISP</b>         | : Pharmacien inspecteur de la santé publique.                                                                 |
| <b>Po</b>            | : Pression partielle.                                                                                         |
| <b>PPM</b>           | : Programme de maintenance préventive planifiée.                                                              |
| <b>Psat</b>          | : Pression de saturation.                                                                                     |
| <b>PSC</b>           | : Poste de Sécurité cytotoxique.                                                                              |
| <b>PSM</b>           | : Poste de sécurité microbiologique.                                                                          |
| <b>PUI</b>           | : Pharmacie à usage intérieur.                                                                                |
| <b>Pv</b>            | : Pression de vapeur.                                                                                         |
| <b>Pvs</b>           | : Pression de vapeur saturante.                                                                               |
| <b>QAI</b>           | : Qualité de l'air intérieur.                                                                                 |
| <b>RTH</b>           | : Radiothérapie.                                                                                              |
| <b>SC</b>            | : surface corporelle.                                                                                         |
| <b>SCCM</b>          | : Société de médecine de soins intensifs.                                                                     |
| <b>SCOEL</b>         | : le comité scientifique des limites d'exposition professionnelle.                                            |

|                |                                                                                                                |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SFPO</b>    | : Société française de pharmacie oncologique.                                                                  |
| <b>SIFO</b>    | : Société Italienne de Pharmacie Hospitalière et les services pharmaceutiques pour les Organisations de santé. |
| <b>Tr</b>      | : Température de rosée.                                                                                        |
| <b>TRA</b>     | : Test de Remplissage Aseptique.                                                                               |
| <b>TSC</b>     | : Tryptophane de caséine et de soja.                                                                           |
| <b>TVC</b>     | : Total viable count.                                                                                          |
| <b>UCPC</b>    | : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies.                                                        |
| <b>UE</b>      | : Union européenne.                                                                                            |
| <b>UFC</b>     | : Unité Formatrice de Colonie.                                                                                 |
| <b>ULPA</b>    | : Ultra Low Penetration Air.                                                                                   |
| <b>UPC</b>     | : Unité de Préparation Centralisée.                                                                            |
| <b>URC</b>     | : Unité de reconstitution des cytotoxiques.                                                                    |
| <b>URCC</b>    | : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques.                                                        |
| <b>US</b>      | : Etats-Unis.                                                                                                  |
| <b>USP</b>     | : Pharmacopée américaine.                                                                                      |
| <b>UV</b>      | : Ultraviolet.                                                                                                 |
| <b>VLEP</b>    | : Valeur limite d'exposition professionnelle.                                                                  |
| <b>VLEP-CT</b> | : Valeur limite d'exposition professionnelle à court terme.                                                    |
| <b>VN</b>      | : Valeur Normale.                                                                                              |
| <b>VRLB</b>    | : Violet cristal, Rouge neutre, Lactose, Bile.                                                                 |
| <b>WEEL</b>    | : Comité des niveaux d'exposition environnementale en milieu de travail.                                       |
| <b>ZAC</b>     | : Zone à Atmosphère Contrôlée.                                                                                 |



*LISTE  
DES UNITÉS*

|                       |                     |
|-----------------------|---------------------|
| <b>°C</b>             | : Degré Celsius.    |
| <b>µm</b>             | : micromètre.       |
| <b>Kcal</b>           | : Kilocalories.     |
| <b>Kg</b>             | : Kilogramme.       |
| <b>Kj</b>             | : Kilojoule.        |
| <b>M</b>              | : mètre.            |
| <b>m<sup>3</sup></b>  | : mètre cube.       |
| <b>mm<sup>3</sup></b> | : Millimètre cube.  |
| <b>nm</b>             | : nanomètre.        |
| <b>Pa</b>             | : Pascal.           |
| <b>Vol /H</b>         | : Volume par heure. |



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Échelle des dimensions particulières .....                                                                            | 7  |
| Figure 2 : Schéma d'une chaîne de filtration. ....                                                                               | 18 |
| Figure 3 : Les différents traitements appliqués sur l'air neuf. ....                                                             | 23 |
| Figure 4 : Circuit et éléments constitutifs d'une CTA. ....                                                                      | 25 |
| Figure 5 : Test des filtres de la CTA .....                                                                                      | 30 |
| Figure 6 : Psychromètre .....                                                                                                    | 37 |
| Figure 7 : diagramme de Pvs en fonction de la température. ....                                                                  | 39 |
| Figure 8 : diagramme de l'humidité spécifique. ....                                                                              | 40 |
| Figure 9 : diagramme de l'humidité relative. ....                                                                                | 41 |
| Figure 10 : Diagramme du point de rosée. ....                                                                                    | 42 |
| Figure 11 : Diagramme de température de bulbe humide .....                                                                       | 43 |
| Figure 12 : Diagramme de température de bulbe sec. ....                                                                          | 44 |
| Figure 13 : Diagramme de l'enthalpie spécifique. ....                                                                            | 45 |
| Figure 14 : Diagramme de la masse volumique. ....                                                                                | 46 |
| Figure 15 : Le diagramme psychrométrique. ....                                                                                   | 47 |
| Figure 16 : Les différentes zones du confort thermique.....                                                                      | 48 |
| Figure 17 : Architecture d'un réseau de surveillance de la qualité de l'air.....                                                 | 50 |
| Figure 18 : Schéma d'une zone confinée (Source : Aspec) .....                                                                    | 56 |
| Figure 19 : Les Contaminants microbiens chez l'homme .....                                                                       | 57 |
| Figure 20 : Nombre de particules de plus de 0,5 µm émises par minute selon l'activité de l'individu (Source : Guide ASPEC) ..... | 59 |
| Figure 21 : Comportement des particules selon leur taille.....                                                                   | 59 |

|                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 22 : Les types de flux d'air dans une salle propre. ....                                                                                         | 61  |
| Figure 23 : Incendie au sein d'un laboratoire. ....                                                                                                     | 63  |
| Figure 24 : Les risques éventuels en fonction de la teneur en oxygène. ....                                                                             | 65  |
| Figure 25 : Circuit des cytotoxiques au sein d'une URC. ....                                                                                            | 87  |
| Figure 26 : Schéma de la méthode par sédimentation. ....                                                                                                | 99  |
| Figure 27 : Sédimentation sur boîte de Petri ouverte. ....                                                                                              | 99  |
| Figure 28 : Schéma de la méthode par aspiration ....                                                                                                    | 101 |
| Figure 29 : Boîtes de contact. ....                                                                                                                     | 102 |
| Figure 30 : Colonies bactériennes sur lames gélosées ....                                                                                               | 103 |
| Figure 31 : Petrifilm (Source : Novolab) ....                                                                                                           | 104 |
| Figure 32 : Prélèvement d'une bouche de reprise d'air par écouvillonnage ....                                                                           | 105 |
| Figure 33 : Evolution du nombre de points de prélèvement en fonction de la surface en m <sup>2</sup><br>entre versions 1999 et 2015 (Source ASPEC) .... | 109 |
| Figure 34 : Installation de traitement de l'air pour le contrôle particulière ....                                                                      | 110 |
| Figure 35 : Manomètre pour la mesure de la pression différentielle ....                                                                                 | 112 |
| Figure 36 : Enregistreur anémomètre multidirectionnel à godets (avec port USB). ....                                                                    | 113 |
| Figure 37 : Poire fumigène. ....                                                                                                                        | 114 |
| Figure 38 : Générateur de brouillard de fumigène ....                                                                                                   | 114 |
| Figure 39 : Balomètre de mesure des débits volumétriques. ....                                                                                          | 115 |
| Figure 40 : Principe de fonctionnement d'un Biocompacteur. ....                                                                                         | 127 |
| Figure 41 : Échantillonnage des mains des opérateurs sur boîte de pétri. ....                                                                           | 132 |
| Figure 42 : Déposition d'une membrane filtrante sur le milieu gélosé. ....                                                                              | 134 |
| Figure 43 : Test de remplissage aseptique : Le flacon à gauche est conforme et le flacon à<br>droite est contaminé. ....                                | 135 |

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 44 : Propagation de la contamination chimique externe.....                                       | 136 |
| Figure 45 : Projection de la contamination chimique pendant la reconstitution des<br>cytotoxiques. .... | 137 |
| Figure 46 : Schéma de validation de la formation des personnels. ....                                   | 143 |
| Figure 47 : Schéma du type de fonctionnement d'une zone stérile. ....                                   | 145 |
| Figure 48 : Schéma de principe de la circulation de l'air en URC.....                                   | 146 |
| Figure 49 : Schéma type d'une zone confinée. ....                                                       | 148 |
| Figure 50 : Disposition des différentes zones au sein d'une URC.....                                    | 149 |
| Figure 51 : Schéma d'installation d'un système de ventilation. (Source : INRS) .....                    | 152 |
| Figure 52 : Centrale de traitement d'air simple flux. ....                                              | 153 |
| Figure 53 : Circuit d'une CTA simple flux .....                                                         | 153 |
| Figure 54 : Centrale de traitement d'air double flux. ....                                              | 154 |
| Figure 55 : Circuit d'une CTA double flux.....                                                          | 154 |
| Figure 56 : Principe de fonctionnement d'une Hotte. ....                                                | 155 |
| Figure 57 : Schéma d'une hotte à flux d'air laminaire verticale .....                                   | 159 |
| Figure 58 : Schéma d'une hotte à flux laminaire horizontale. ....                                       | 160 |
| Figure 59 : BSC de classe I. ....                                                                       | 162 |
| Figure 60 : BSC de classe II.....                                                                       | 164 |
| Figure 61 : Unité d'auvent (dé à coudre). [ .....                                                       | 164 |
| Figure 62 : BSC de classe III (ou Isolateur).....                                                       | 166 |
| Figure 63 : Schéma des distances minimales conseillées pour l'implantation de PSM.....                  | 169 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau I : Les avantages et contraintes d'une centralisation. ....                                                                                               | 10  |
| Tableau II : Sources de pollutions exogènes et endogènes. ....                                                                                                    | 13  |
| Tableau III : Valeurs des taux de brassage en fonction des classes ISO.....                                                                                       | 19  |
| Tableau IV : Suggestion d'entretien pour le système de traitement d'air .....                                                                                     | 29  |
| Tableau V : Différents paramètres pour un traitement d'air .....                                                                                                  | 34  |
| Tableau VI : Les différents constituants de l'air sec. ....                                                                                                       | 35  |
| Tableau VII : Lieux de contamination et personnes exposées. ....                                                                                                  | 72  |
| Tableau VIII : Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de<br>cancérogénicité. ....                                                      | 74  |
| Tableau IX : Spécifications pour le compteur optique de particules .....                                                                                          | 107 |
| Tableau X : Les classes types de la propreté particulaire de l'air pour les salles blanches et les<br>zones propres (ISO : 14644-1). (Source : ATA-medical) ..... | 108 |
| Tableau XI : Le nombre minimal de points à prélever en fonction de la surface en m <sup>2</sup><br>(Source : ASPEC).....                                          | 109 |
| Tableau XII : Appareils de mesure de la pression et leurs principes. ....                                                                                         | 112 |
| Tableau XIII : Comparaison entre la méthode passive et active.....                                                                                                | 128 |
| Tableau XIV : Comparaison entre Boite de contact, lame gélosée et Ecouvillonnage.....                                                                             | 130 |
| Tableau XV : Fréquence du monitoring en routine.....                                                                                                              | 131 |
| Tableau XVI : Fréquence du monitoring pour prouver le maintien de l'efficacité.....                                                                               | 131 |
| Tableau XVII : Nombre de particules par m <sup>3</sup> en fonction du niveau de la classe.....                                                                    | 150 |
| Tableau XVIII : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones confinées<br>en activité. (Source : BPPr draft, mai 2007). ....                    | 150 |
| Tableau XIX : Classification des filtres selon la norme EN 1822-1. (Source : INRS).....                                                                           | 157 |

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau XX : Planning de nettoyage d'une HFLA. ....                              | 161 |
| Tableau XXI : Planning de nettoyage d'un isolateur. ....                         | 166 |
| Tableau XXII : Caractéristiques des classes des BSC .....                        | 167 |
| Tableau XXIII : Les différents contrôles recommandés pour une BSC .....          | 168 |
| Tableau XXIV : Les objectifs de protection en fonction du type de BSC. ....      | 168 |
| Tableau XXV : Les EPI recommandés pour le travail sous HFLA ou isolateur. ....   | 170 |
| Tableau XXVI : Comparaison entre les types de HFLA et types des isolateurs ..... | 173 |



# *SOMMAIRE*

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>                                                        | <b>1</b>  |
| <b>CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>                                          | <b>4</b>  |
| I. Définitions.....                                                                       | 5         |
| 1. Les médicaments cytotoxiques .....                                                     | 5         |
| 2. La reconstitution des cytotoxiques.....                                                | 6         |
| 3. Contamination particulière.....                                                        | 6         |
| II. Le Cadre réglementaire, législatif et normatif .....                                  | 7         |
| 1. Le Cadre réglementaire et législatif .....                                             | 7         |
| 2. Le Cadre normatif .....                                                                | 10        |
| <b>Première partie : Traitement d'air .....</b>                                           | <b>11</b> |
| I. Introduction .....                                                                     | 11        |
| II. Traitement de l'air.....                                                              | 12        |
| 1. Composition et qualité de l'air.....                                                   | 12        |
| 2. Traitement de l'air au sein d'une unité de reconstitution des cytotoxiques.....        | 14        |
| 2.1. Définition .....                                                                     | 14        |
| 2.2. Rôle et objectif du traitement de l'air : .....                                      | 14        |
| 2.3. Les limites d'exposition professionnelle.....                                        | 15        |
| 2.4. Les cinq critères déterminants : [28-45].....                                        | 17        |
| 2.5. Les systèmes de traitement d'air .....                                               | 20        |
| 2.5.1. La centrale de traitement de l'air (CTA) : .....                                   | 22        |
| 2.5.1.1. Principe : .....                                                                 | 22        |
| 2.5.1.2. Les traitements appliqués sur l'air par la CTA : .....                           | 23        |
| 2.5.1.3. La conception de la CTA : [56] .....                                             | 24        |
| 2.5.1.3.1. Exigences et maintenance d'une installation de traitement d'air : .....        | 25        |
| a. Eléments constitutifs et fonctionnement d'une installation de traitement d'air : ..... | 25        |
| b. Maintenance et monitoring de l'installation d'une CTA : .....                          | 28        |
| c. Monitoring des performances du filtre HEPA : .....                                     | 30        |
| d. Le système de régulation intégré : .....                                               | 31        |
| 2.5.2. La distribution et la reprise d'air .....                                          | 31        |
| 2.5.3. Le réglage de différents paramètres de fonctionnement de la CTA .....              | 33        |

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6. Les différents paramètres de l'air : .....                                 | 34        |
| 2.6.1. Les caractéristiques physiques de l'air .....                            | 34        |
| 2.6.1.1. Les caractéristiques physiques de l'air sec .....                      | 35        |
| 2.6.1.2. Caractéristiques physiques de l'air humide .....                       | 35        |
| 2.6.1.2.1. Psychromètre .....                                                   | 36        |
| 2.6.1.2.2. Diagramme de l'air humide (ou diagramme psychrométrique) : .....     | 46        |
| a. Principaux diagrammes psychrométriques : .....                               | 46        |
| b. Exemple de Diagramme de l'air humide : .....                                 | 47        |
| 2.7. La surveillance de l'air .....                                             | 48        |
| 2.7.1. Le suivi de l'air extérieur : .....                                      | 49        |
| 2.7.1.1. Le réseau du monitoring de la qualité d'air .....                      | 49        |
| 2.7.1.2. Laboratoire mobile de mesure de la qualité de l'air .....              | 51        |
| 2.7.1.3. Modélisation .....                                                     | 51        |
| 3. Les avantages et les inconvénients d'un système de traitement d'air.....     | 52        |
| 4. Les progrès récents sur les systèmes de ventilation.....                     | 53        |
| <b>Deuxième partie : Les zones confinées .....</b>                              | <b>55</b> |
| I. Introduction .....                                                           | 55        |
| II. La contamination dans la zone confinée .....                                | 56        |
| 1. Sources de la contamination .....                                            | 56        |
| 2. La contamination microbiologique .....                                       | 57        |
| 3. La contamination particulaire .....                                          | 58        |
| 3.1. Air extérieur .....                                                        | 58        |
| 3.2. L'Homme .....                                                              | 58        |
| 3.3. Influence de la taille des particules sur leur comportement .....          | 59        |
| 4. La contamination chimique.....                                               | 60        |
| III. La maîtrise des flux d'air dans une zone confinée .....                    | 60        |
| IV. Règles et procédure de travail dans les ZAC .....                           | 62        |
| 1. Le danger des zones confinées.....                                           | 62        |
| 2. Les mesures suivies avant de procéder au travail dans une zone confinée..... | 63        |
| 2.1. Sur le plan d'organisation .....                                           | 63        |

|                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2. Sur le plan pratique .....                                                                                         | 64        |
| 3. L'intérêt de ventiler tout au long du travail en zone confinée .....                                                 | 66        |
| <b>Troisième partie : La reconstitution des cytotoxiques et préparations aseptiques .....</b>                           | <b>67</b> |
| I. Introduction .....                                                                                                   | 67        |
| II. La reconstitution des cytotoxiques au sein d'une URC : enjeu de santé publique .....                                | 69        |
| 1. Protection du personnel et de l'environnement .....                                                                  | 69        |
| 1.1. Généralités.....                                                                                                   | 69        |
| 1.2. Les risques professionnels en relation avec la manipulation des cytotoxiques dans une URC.....                     | 70        |
| 1.2.1. Les risques de contamination .....                                                                               | 71        |
| 1.2.2. Les différentes voies de contamination .....                                                                     | 72        |
| 1.2.3. Les effets sur le personnel exposé .....                                                                         | 73        |
| 1.3. Niveaux d'exposition .....                                                                                         | 77        |
| 2. La sécurité du patient .....                                                                                         | 79        |
| 3. Comparaison entre centralisation des préparations et préparation dans les services....                               | 79        |
| III. La démarche d'inspection appliquée à la reconstitution des cytotoxiques au sein d'une URC : les Points forts. .... | 80        |
| 1. Organisation générale .....                                                                                          | 81        |
| 2. Personnel.....                                                                                                       | 81        |
| 2.1. Composition et qualification .....                                                                                 | 81        |
| 3. Locaux.....                                                                                                          | 82        |
| 3.1. Le travail dans une zone de préparation, correspondant à un niveau d'exposition I .....                            | 83        |
| 3.2. Le travail dans une salle blanche.....                                                                             | 83        |
| 4. Le circuit de préparation des cytotoxiques .....                                                                     | 84        |
| 4.1. L'ordonnance .....                                                                                                 | 85        |
| 4.2. La liste des médecins prescripteurs .....                                                                          | 86        |
| 4.3. Analyse pharmaceutique et validation de l'ordonnance en chimiothérapie.....                                        | 86        |
| 4.4. Fabrication.....                                                                                                   | 86        |
| 4.4.1. Fabrication proprement dite (BPF chapitre production, principe).....                                             | 86        |

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5. Les contrôles avant dispensation et livraison aux services .....                    | 88        |
| 6. Transmission des préparations aux services .....                                    | 88        |
| 7. Les déchets au sein d'une URC .....                                                 | 89        |
| 7.1. Les sources de déchets cytotoxiques .....                                         | 89        |
| 7.2. Les dangers liés aux déchets cytotoxiques .....                                   | 90        |
| 7.3. Minimisation des déchets cytotoxiques.....                                        | 91        |
| 7.4. Elimination des déchets cytotoxiques .....                                        | 91        |
| 8. Nettoyage environnemental et entretien .....                                        | 92        |
| 9. Sécurité .....                                                                      | 93        |
| <b>Quatrième partie : Contrôle environnemental et moyens de contrôle .....</b>         | <b>94</b> |
| I. Introduction .....                                                                  | 94        |
| II. Les Contrôles microbiologiques .....                                               | 94        |
| 1. Prélèvement des échantillons de l'air .....                                         | 97        |
| 1.1. Méthode par sédimentation-échantillonnage passif de l'air.....                    | 98        |
| 1.2. Méthode par aspiration-échantillonnage actif de l'air.....                        | 100       |
| 2. Prélèvement des échantillons des surfaces .....                                     | 101       |
| 2.1. La méthode empreinte .....                                                        | 101       |
| 2.1.1. Les boîtes de contact.....                                                      | 101       |
| 2.1.2. Les lames gélosées.....                                                         | 103       |
| 2.1.3. Le Petrifilm.....                                                               | 104       |
| 2.2. Méthode par écouvillonnage .....                                                  | 105       |
| 2.3. Méthode éponge ou chiffonnette .....                                              | 106       |
| III. Les Contrôles particuliers .....                                                  | 106       |
| 1. Le comptage particulier.....                                                        | 106       |
| 2. Caractéristiques d'un compteur optique de particules .....                          | 107       |
| 3. La classification particulière selon la norme NF EN ISO : 14644-1 .....             | 108       |
| 4. Calcul du nombre d'emplacements en fonction de la surface de la zone .....          | 109       |
| 5. La cinétique d'élimination particulière ou temps de récupération particulière ..... | 110       |
| 5.1. Définition .....                                                                  | 110       |
| 5.2. Principe et méthode de travail .....                                              | 110       |

|                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.3. Les critères d'acceptation.....                                              | 111        |
| 5.4. Les mesures aérauliques ou séparations aérauliques.....                      | 111        |
| 5.4.1. Les pressions différentielles .....                                        | 111        |
| 5.4.2. Les vitesses d'air sur l'élément diffusant .....                           | 113        |
| 5.4.3. Direction du flux d'air (Test de fumée).....                               | 114        |
| 5.4.4. Débit d'air en aval des filtres.....                                       | 115        |
| <b>CHAPITRE II : RECOMMANDATIONS POUR LES BONNES PRATIQUES DE</b>                 |            |
| <b>MAITRISE ET DE CONTROLE .....</b>                                              | <b>116</b> |
| <b>Recommandations pour les bonnes pratiques de maîtrise et de contrôle .....</b> | <b>117</b> |
| I. Introduction .....                                                             | 117        |
| II. Conformité à la réglementation .....                                          | 119        |
| 1. L'aspect législatif et réglementaire .....                                     | 119        |
| 1.1. En France.....                                                               | 120        |
| 1.1.1. Rapport (parution au BO) .....                                             | 120        |
| 1.1.2. Les circulaires.....                                                       | 120        |
| 1.1.3. Les décrets .....                                                          | 121        |
| 1.2. Au Canada .....                                                              | 123        |
| 1.3. Au Maroc.....                                                                | 124        |
| 2. L'aspect normatif.....                                                         | 125        |
| 2.1. La Norme ISO 14644-1:2015.....                                               | 125        |
| 2.2. La Norme ISO 9001 : 2008 .....                                               | 125        |
| 2.3. La Norme ICH Q10.....                                                        | 126        |
| III. Conformité aux bonnes pratiques de contrôle .....                            | 126        |
| 1. Les différents types de prélèvements .....                                     | 126        |
| 1.1. Prélèvement des échantillons de l'air .....                                  | 126        |
| 1.2. Prélèvement des échantillons de surfaces .....                               | 129        |
| 1.3. Comptage particulaire ou microbiologique ? .....                             | 130        |
| 1.4. Fréquence du monitoring recommandée .....                                    | 130        |
| 1.4.1. Les tests de routine .....                                                 | 130        |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.4.2. Les tests périodiques recommandées en cas de conformité des zones aux normes .....                                | 131 |
| 1.5. Prélèvement des échantillons des mains .....                                                                        | 132 |
| 1.6. Le prélèvement de l'eau de rinçage.....                                                                             | 133 |
| 1.7. Test de remplissage aseptique .....                                                                                 | 134 |
| 1.8. Contrôle de la contamination chimique .....                                                                         | 135 |
| 1.8.1. Évaluation de la propagation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de cytotoxiques ..... | 135 |
| 1.8.2. Evaluation de la contamination chimique dans la préparation de chimiothérapies.....                               | 137 |
| 2. Les mesures correctives et préventives.....                                                                           | 138 |
| 3. Habillage et Equipements de protection individuelle (EPI) .....                                                       | 138 |
| 3.1. Les exigences vestimentaires et équipements associés .....                                                          | 138 |
| 3.2. Les recommandations en cas de contamination .....                                                                   | 141 |
| 3.2.1. En cas de projection sur la tenue .....                                                                           | 141 |
| 3.2.2. En cas de contact avec les gants .....                                                                            | 141 |
| 3.2.3. En cas de contact avec les lunettes .....                                                                         | 141 |
| IV. Formation du personnel.....                                                                                          | 141 |
| V. Architecture des locaux et installations techniques .....                                                             | 143 |
| 1. La conception.....                                                                                                    | 143 |
| 1.1. Les principales recommandations concernant les URC .....                                                            | 144 |
| 2. Les recommandations pour avoir accès aux URC .....                                                                    | 144 |
| 3. Les recommandations des systèmes de traitement de l'air .....                                                         | 145 |
| 4. Les différents locaux recommandés dans une URC .....                                                                  | 146 |
| 5. Les différentes classes d'une URC .....                                                                               | 148 |
| 6. Les installations techniques recommandées dans une URC .....                                                          | 151 |
| 6.1. Les systèmes de ventilation.....                                                                                    | 151 |
| 6.1.1. La Centrale de traitement d'air .....                                                                             | 152 |
| 6.2. La Hotte à flux d'air laminaire .....                                                                               | 155 |
| 6.2.1. Principe de fonctionnement de HFLA .....                                                                          | 155 |

|                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.2.2. Classification des filtres.....                                             | 156 |
| 6.2.2.1. HEPA ou ULPA ? .....                                                      | 157 |
| 6.2.3. Les contrôles recommandés pour le bon fonctionnement de la hotte .....      | 158 |
| 6.2.4. Les catégories des hottes à flux d'air laminaire.....                       | 159 |
| 6.2.4.1. Hotte à flux d'air laminaire verticale .....                              | 159 |
| 6.2.4.2. Hotte à flux d'air laminaire horizontale.....                             | 160 |
| 6.2.5. Exemple de planning recommandé pour une HFLA .....                          | 161 |
| 6.3. Biosafety cabinet (BSC) ou Poste de sécurité microbiologique (PSM).....       | 161 |
| 6.3.1. BSC de classe I.....                                                        | 162 |
| 6.3.2. BSC de classe II.....                                                       | 162 |
| 6.3.3. BSC de classe III ou ISOLATEUR .....                                        | 165 |
| 6.3.4. Exemple de planning recommandé pour un isolateur .....                      | 166 |
| 6.4. Les caractéristiques des classes des BSC .....                                | 167 |
| 6.5. Contrôles et qualifications des BSC.....                                      | 168 |
| 6.6. Les protections offertes par les classes des BSC.....                         | 168 |
| 6.7. Distances minimales recommandées pour l'implantation de BSC .....             | 169 |
| 6.8. Les tenues recommandées pour le travail sous HFLA ou isolateur .....          | 170 |
| 6.9. Isolateur ou HFLA ?.....                                                      | 170 |
| VI. Les recommandations pour une manipulation sûre des produits cytotoxiques ..... | 174 |
| VII. Gestion des déchets et protection de l'environnement.....                     | 175 |
| 1. Gestion des déchets.....                                                        | 176 |
| 2. Protection de l'environnement.....                                              | 178 |
| VIII. Démarche d'assurance qualité recommandée au sein d'une URC .....             | 179 |
| 1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication : un haut niveau d'assurance qualité .....  | 180 |
| IX. Traçabilité.....                                                               | 181 |
| 1. Fiche de fabrication.....                                                       | 181 |
| 2. L'étiquetage des préparations .....                                             | 182 |
| 3. Enregistrement à l'ordonnancier.....                                            | 182 |
| 4. Archivage des documents .....                                                   | 183 |
| X. Les conduites à tenir en cas d'incident de manipulation .....                   | 183 |

|                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Conduite à tenir en cas de contact, projection ou piqûre : ..... | 183        |
| 2. Conduite à tenir en cas d'extravasation .....                    | 184        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                              | <b>185</b> |
| <b>RESUMES.....</b>                                                 | <b>189</b> |
| <b>REFERENCES.....</b>                                              | <b>193</b> |



*INTRODUCTION  
GENERALE*

Les patients en oncologie, enfants et adultes, ont une incidence très élevée d'infection, résultant de l'immunodéficience introduite de manière iatrogène lors de leur prise en charge [1-2]. Le problème réside dans le fait que les protocoles chimio-thérapeutiques destinés aux patients cancéreux, visant à inhiber la réplication tumorale, sont toxiques pour tous les éléments de la moelle osseuse, y compris les globules blancs immunologiquement compétents. Ainsi des agents infectieux (souvent des organismes opportunistes) peuvent provoquer des infections et mettre en jeu la vie des patients [3]. En outre, la mauvaise manipulation des produits cytotoxiques et le non-respect de la chaîne de production ainsi que le circuit de reconstitution des cytotoxiques, posent des risques réels pour la sécurité des personnels et pour l'environnement également.

Ces circonstances sont des conséquences inévitables des progrès dans le traitement du cancer qui ont entraîné une augmentation considérable de la survie et de la guérison globale par des rémissions complètes pour certains cancers disséminés (Le lymphome par exemple), et l'efficacité des traitements anticancéreux dans la réduction de la taille de la tumeur et le prolongement de vie dans de nombreux autres types de cancers métastatiques, tels que l'ostéosarcome. [4]

Et puisque la chimiothérapie est une composante importante dans le traitement de nombreux cancers, et vu que les nouveaux médicaments cytotoxiques représentent l'un des plus grands domaines de développement pharmaceutique, en plus de la chirurgie et de la radiothérapie [5-6], des normes et directives standards ainsi que des aspects législatifs et réglementaires ont été mises en place pour ordonner des mesures correctives et préventives pour la reconstitution et le circuit des produits cytotoxiques et requiert que cette reconstitution soit centralisée et sous la surveillance pharmaceutique au sein de l'unité de reconstitution des cytotoxiques (URC) [7].

La centralisation de la chimiothérapie doit être effectuée au sein d'une zone confinée « pharmacie à usage intérieur (PUI) », avec la mise en place des installations techniques y compris les systèmes de traitement d'air. Tous les mélanges et préparations de kits d'administration contenant des médicaments cytotoxiques doivent être effectués dans une unité centralisée en utilisant une enceinte de sécurité biologique [8-9-10-11]. Etant donné que le

phénomène de reconstitution des cytotoxiques nécessite un environnement sain, dépourvu de biocontaminants et de particules en suspension dans l'air, la zone confinée devrait être équipée d'une centrale de traitement d'air (CTA) et des systèmes de ventilation mécaniques et devrait être équipée également d'un dispositif de surveillance continue pour permettre de confirmer le débit d'air adéquat et les performances des armoires. La conception de la zone confinée doit permettre et faciliter le nettoyage de toutes les surfaces (murs, sols, plafonds, portes, diffuseurs et fenêtres). L'accès à la salle stérile devrait être limité aux opérateurs formés et habilités. [10-12-13].

Ce travail est le fruit de plusieurs études réalisées dans plusieurs pays y compris, le Maroc, la France, le Canada, les Etats-Unis, l'Italie, l'Allemagne, le Japon, l'Inde, etc...

**L'objectif de cette thèse est basé sur les recommandations pour la maîtrise et le contrôle de la contamination particulière dans les unités de reconstitution des cytotoxiques et les préparations aseptiques.**



*CHAPITRE I :  
REVUE DE LA  
LITTÉRATURE*

# **I. Définitions**

## **1. Les médicaments cytotoxiques**

Les médicaments cytotoxiques ou cytostatiques (également la chimiothérapie cytotoxique) sont des médicaments qui se transportent via la circulation sanguine dans tout le corps pour détruire les cellules cancéreuses (tumeurs). Ils inhibent la division cellulaire et provoquent ainsi la mort des cellules cancéreuses. Ces médicaments améliorent les résultats de la chirurgie ou de la radiothérapie, réduire les métastases et soulager les symptômes du cancer. Ils peuvent être efficaces en dehors de la tumeur primaire et également détruire les petites tumeurs qui n'ont pas été détectées dans les tests.[14]

Les médicaments cytotoxiques affectent toutes les cellules en division, y compris celles des tissus sains. Mais comme les cellules cancéreuses se divisent souvent nettement plus rapidement que les cellules normales, elles sont particulièrement sensibles aux cytostatiques. Les effets sur les cellules normales sont moins prononcés et les cellules saines récupèrent également plus rapidement.

Plusieurs types de médicaments cytotoxiques sont utilisés dans le traitement du cancer qui, ensemble, ont différents types d'effets. La méthode la plus courante consiste à administrer une combinaison de plusieurs médicaments cytotoxiques différents. L'efficacité de la chimiothérapie dépend du type de tumeur, de sa composition, du taux de développement et de la proportion de cellules au stade de la distribution.

Parfois, les cytostatiques sont administrés sous forme de chimiothérapie à haute dose. Ceci est utilisé dans le traitement de la leucémie, de certains lymphomes et des tumeurs cérébrales chez les enfants. Dans le même temps, des greffes de cellules souches sont nécessaires car la chimiothérapie à haute dose peut détruire complètement la moelle osseuse. La fonction de la moelle osseuse peut être restaurée après une chimiothérapie à l'aide de greffes de cellules souches. Les cellules souches peuvent appartenir au patient ou être obtenues d'un donneur. [14].

## **2. La reconstitution des cytotoxiques**

La reconstitution des cytotoxiques est une préparation magistrale, prête à l'emploi, réalisée extemporanément en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en fonction de son poids et/ou de sa surface corporelle (adaptation posologique personnalisée, dilution préalable, volume final...).

Le terme « Reconstitution » désigne un mélange simple d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat avec un solvant à usage parentéral ou non, effectué extemporanément dans une unité de soins selon les indications mentionnées dans le résumé caractéristique des produits (RCP), et/ou les protocoles d'administrations écrits ou validés au sein de l'établissement de santé. Les préparations faites à l'avance, considérées comme des préparations, relèvent normalement de l'activité pharmaceutique, sous réserve que la pharmacie dispose des ressources (humaines et techniques) pour les réaliser. (Cf. Les BPP-Afssaps-ANSM). [15]

## **3. Contamination particulière**

On entend par particule tout « objet solide ou liquide, dans le cadre de la classification de la propreté de l'air, appartenant à une distribution cumulée qui est fondée sur une taille limite inférieure se situant dans une gamme de taille allant de 0.1µm à 5µm » [16]. (ISO14644-1).

La contamination particulière est une des trois formes de la contamination, aux côtés de la contamination chimique et/ou moléculaire et de la biocontamination.

Toute contamination, quelles que soient son origine et sa nature, doit, pour être désignée comme telle, avoir un effet indésirable sur les produits, les procédés industriels, le personnel ou, dans le milieu hospitalier, les patients. Dans tous les cas, cette contamination a des effets spécifiques et il est très difficile de généraliser. Néanmoins, de nombreux exemples montrent que ces effets peuvent avoir des conséquences catastrophiques conduisant au décès d'une, voire de plusieurs personnes, à la fermeture de grands groupes industriels ou à des pertes de rentabilité et de productivité... [17]

Pour éviter l'occurrence de telles catastrophes, il est essentiel de prendre conscience que nous sommes entourés de particules pour l'essentiel invisibles à l'œil nu. En très grand nombre,

elles peuvent être problématiques en fonction de leur taille, de leur composition chimique, de leur surface, mais aussi en fonction de la sensibilité du produit ou de la personne impactés. Il est donc primordial de connaître les effets potentiels de ces contaminants pour pouvoir mener les évaluations de risques de contamination a priori. C'est l'objet de cet article, après un bref rappel du contexte et de l'historique de la contamination particulaire. [17]

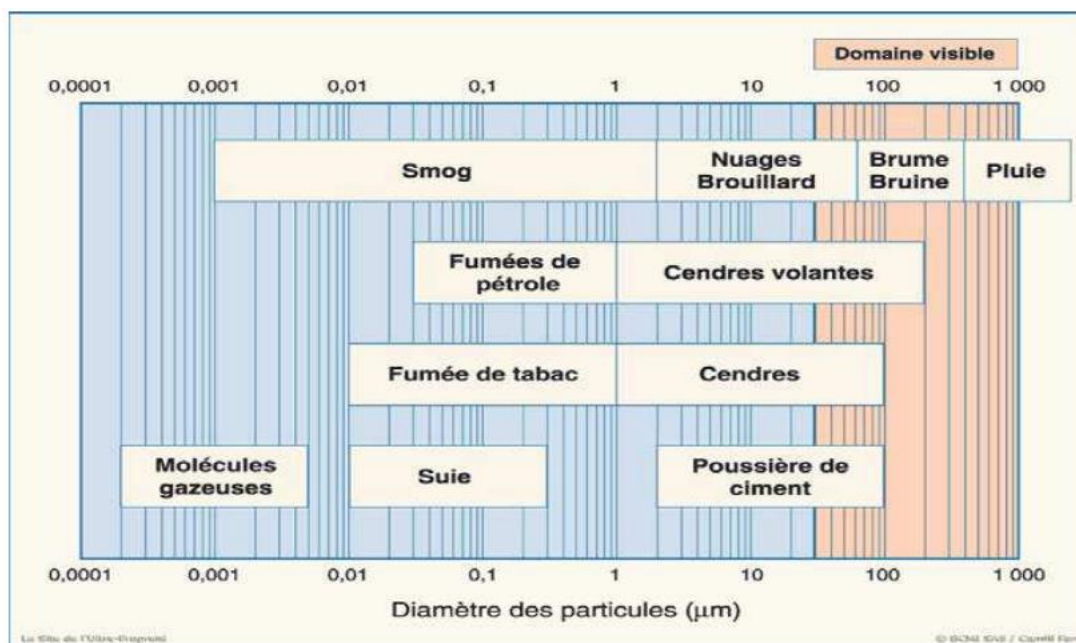


Figure 1 : Échelle des dimensions particulaires

(Source : [www.ultraproprete.com](http://www.ultraproprete.com))

## II. Le Cadre réglementaire, législatif et normatif

### 1. Le Cadre réglementaire et législatif

D'un point de vue réglementaire, 2 grandes catégories de documents existent : les documents opposables et les documents non opposables.

Les documents opposables sont les textes que les établissements de santé doivent l'appliquer obligatoirement. On cite par exemple les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les Directives, les Lignes Directrices (LD) qui sont établies par l'ICH (International Conference for Harmonisation), le Code de la Santé Publique (CSP), la Pharmacopée Européenne, etc....

Au contraire, les documents non opposables ne sont pas obligatoires. Ils représentent des supports à l'industrie pharmaceutique, ils ont un rôle de conseil. On cite par exemple ; les normes ISO (International Organisation for Standardisation). Ces types de documents peuvent évoluer et doivent être toujours mis à jour.

Les documents non opposables sont référenciés des documents opposables, comme par exemple la norme ISO 14644 est référenciée de la Ligne Directrice n°1 des Bonnes pratiques de fabrications (BPF). [18]

L'article L. 5121-5 du Code de la Santé Publique (CSP) précise que la préparation de médicaments doit être effectué conformément avec les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (*BO n°2007/7bis*) par une unité de reconstitution des cytotoxiques (URC) d'un établissement de santé dûment autorisé, ou par une pharmacie à usage intérieur (PUI) de cet établissement autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans les conditions prévues à l'article L. 5126-2. Ainsi, l'ensemble des activités incluses dans le processus de préparation, telles que les mesures préventives et correctives, et la formation initiale et continue des personnels, les opérations d'organisation générale, d'asepsie, de préparation proprement dite, de conditionnement, de contrôle ainsi que le système de gestion de la qualité sont réalisées selon les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) opposables de 2007 [19]. La reconstitution des produits de chimiothérapie doit être conforme aux exigences de pureté et de stérilité, et de stabilité de la préparation reconstituées, conforme également aux exigences de conditionnement et d'étiquetage pour assurer la manipulation et l'administration les plus sûres possibles.

La reconstitution des cytotoxiques est réalisée par des opérateurs au sein d'une unité de reconstitution des cytotoxiques, en prenant compte des précautions spécifiques comme la manipulation sous hotte à flux d'air laminaire ou sous isolateur, la protection des mains par des gants, le port de blouses réservées à cet effet, ainsi que d'autres équipements de protection individuel, etc.... Ces derniers répondent aux mesures préventives préconisées par la chimiothérapie néoadjuvante (CNA), pour garantir une manipulation sûre des médicaments reconstitués. [20]

Dans le but de garantir encore davantage la sécurité des opérateurs, ainsi que la sécurité des préparations reconstituées et finalement celle des patients et environnement, bien des établissements de santé ont déjà choisi la centralisation des cytotoxiques au sein de l'URC de la pharmacie. [20]

Elle a entre autres pour avantages :

- La minimisation des risques d'erreurs avec l'élaboration de leurs propres protocoles de fabrication.
- L'identification évidente des médicaments reconstitués.
- La traçabilité des préparations.
- Le suivi et le monitoring des étapes de la préparation.
- La standardisation de l'ordonnance.
- L'utilisation raisonnable des matières de base.

La centralisation des produits de chimiothérapie est désormais indispensable par l'évolution technologique et les exigences continues des normes de préparation médicamenteuses en milieu hospitalier et par les nouvelles recommandations de 2004 pour la préparation des cytotoxiques de la chimiothérapie néoadjuvante et de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), en particulier dans les établissements de santé qui sont dotés d'un service d'oncologie de qualités requises. La reconstitution au sein de l'unité de reconstitution des cytotoxiques sera réalisée alors selon des procédés contrôlés et validés par les autorités (par le Pharmacien Inspecteur de la Santé Publique (PHISP)). La reconstitution réalisée par l'opérateur, permet non seulement d'avoir un grand champ d'application (préparations de mélanges, préparations pour le stock, etc....) mais également d'assurer la sécurité des produits conformément aux bonnes pratiques de fabrications (assurance qualité et validation de l'ordonnance). [20]

Avec l'avis favorable des autorités, l'unité de reconstitution des cytotoxiques reçoit une autorisation, auprès de l'inspection de la santé publique, pour fabriquer. Les avantages et contraintes d'une centralisation sont présentées dans le tableau I.

**Tableau I : Les avantages et contraintes d'une centralisation. [20]**

*(Source : Stéphane Gloor et Claude Guyot)*

| <b>Avantages</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Contraintes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Pour le patient :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asepsie</li> <li>- Exactitude du dosage</li> <li>- Optimisation de la formulation (soluté)</li> </ul> <p><b>Pour le personnel soignant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus de temps pour le patient</li> <li>- Moins de risques d'exposition aux accidents</li> </ul> <p><b>Pour la pharmacie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleur usage des différents dosages des spécialités</li> <li>- Meilleure gestion des stocks</li> </ul> | <p><b>Contraintes horaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Heures d'ouverture de l'unité</li> <li>- Délais d'acheminement</li> </ul> <p><b>Problèmes de coordination :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertes occasionnelles en cas d'interruption de traitement, ou de modification de posologie</li> <li>- Moins d'autonomie en oncologie</li> </ul> |

## **2. Le Cadre normatif**

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), les reconstitutions en chimiothérapie doivent être effectuées dans des unités de reconstitution des cytotoxiques (URC) dont le classement est fait en fonction de leur niveau de contamination... [21]

En absence d'activité, les URC sont soumises à des monitoring qui se font de manière régulière pour surveiller la qualité particulaire qui correspond aux différentes classes.

En activité, les URC sont soumises à un monitoring microbiologique pour déceler toute éventuelle non-conformité.

Des seuils d'alerte et d'action adéquats sont définis pour les résultats du contrôle particulaire et des biocontaminants. Tout dépassement, impose l'implication des mesures correctives et préventives.

Les résultats du contrôle sont pris en compte lors de la libération des préparations reconstituées (produits finis). [21]

# *Première partie : Traitement d'air*

## **I. Introduction**

Afin d'extraire 420 litres d'oxygène qui est crucial pour la survie et le fonctionnement humain, un total de 10.000 litres d'air pénètre dans les poumons chaque jour. La qualité de l'air que nous respirons détermine la santé des poumons ainsi que d'autres organes. En effet, l'air pur est considéré comme une exigence fondamentale de la santé et du bien-être humains. Cependant, la pollution atmosphérique continue de représenter une menace importante pour la santé dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) rapporte qu'en 2012, environ 7 millions de personnes sont mortes des suites d'une exposition à la pollution atmosphérique, ce qui confirme que la pollution atmosphérique est désormais le plus grand risque pour la santé environnementale au monde. [22].

Les nouvelles données révèlent en outre un lien plus fort entre l'exposition à la pollution de l'air intérieur et extérieur et les maladies cardiovasculaires, telles que les accidents vasculaires cérébraux et les cardiopathies ischémiques, ainsi qu'entre la pollution de l'air et le cancer. [23]. L'utilisation de purificateurs d'air et de filtres est l'une des stratégies suggérées pour améliorer la qualité de l'air intérieur.

La qualité de l'air à l'intérieur des établissements de santé, y compris les centres d'oncologie où les personnels passent une grande partie de leur journée, est un déterminant essentiel d'une vie saine et de leur bien-être, dit les Directives de l'OMS pour la qualité de l'air intérieur. [24]

Les substances dangereuses émises par ces établissements, les matériels et produits de travail et les équipements intérieurs ou en raison des activités humaines à l'intérieur, entraînent un large éventail de problèmes de santé. [24]

La pollution de l'air intérieur est un mélange complexe de polluants migrant à l'intérieur à partir de l'air extérieur et de polluants générés par des sources intérieures. [25]

Ce chapitre traite l'impact de la pollution de l'air avec un accent particulier sur les centrales de traitement de l'air, et le rôle important « des filtres à air » pour améliorer la qualité de l'air intérieur.

## II. Traitement de l'air

### 1. Composition et qualité de l'air

*« L'air n'est pas un corps pur, c'est un mélange de plusieurs gaz, constitué, en volume, de 21 % de dioxygène, de 78 % de diazote et de 1 % d'autres gaz (vapeur d'eau, méthane, ozone, dioxyde de carbone, etc), c'est un fluide en mouvement qui peut transporter des particules en suspension et composés volatils. » [26]*

Les contaminants viables ou non viables ainsi que les produits chimiques modifient la composition de l'air intérieur. Les particules ainsi que les agents pathogènes infectieux, peuvent être dispersés dans l'air sous forme de gouttes d'humidité après avoir toussé ou éternué. Les noyaux de gouttelettes ou les petites gouttes d'humidité transportent des agents pathogènes infectieux d'environ 1 à 5 µm de diamètre et restent en suspension dans l'air pendant plusieurs heures en raison de leur taille et sont transportées par les courants d'air sur des distances considérables. Lorsqu'ils sont inhalés, ils sont suffisamment petits pour contourner les mécanismes de protection des voies respiratoires et se déposer dans les poumons où ils peuvent provoquer une infection [27]. Et provoquent également la contamination des préparations des médicaments au sein d'une zone de travail de classe A par exemple.

La qualité de l'air à l'intérieur des zones de travail peut subir des modifications par différentes sources de pollution, qui sont en relation directe avec le comportement des personnels et leurs activités, les équipements du laboratoire, le matériau de construction, et également de la qualité de l'air extérieur. Les contaminants en suspension dans l'air à l'intérieur des locaux peuvent faire des interactions entre eux ainsi qu'avec leur environnement ce qui complique la problématique de l'air intérieur.

Plusieurs mesures sont recommandées pour réduire l'exposition aux contaminants d'origine biologique (les virus, les bactéries, les champignons, etc...) et d'origine non biologique (Comme la Fumée de tabac, fumée de bois, composés organiques volatils, les hydrocarbures aromatiques polycycliques etc...). Grâce à une meilleure compréhension des polluants intérieurs, de nouvelles mesures efficaces ont évolué, y compris le développement de filtres à air intérieurs. [28]

Dans la zone de reconstitution des cytotoxiques, les sources de contamination peuvent être d'origine :

**Exogène** : provenant de l'air neuf de l'extérieur ou des locaux environnants par les flux naturels de l'air (virus, bactéries, pollen, poussière, ...).

**Endogène** : ils peuvent être d'origine humaine, environnementale, ou des mouvements et activités spécifiques de l'opérateur. [29]

N.B : Plus de 100.000 substances chimiques et plus de 1.000 types de germes font partie de notre vie quotidienne. [30]

**Tableau II : Sources de pollutions exogènes et endogènes.**

*(Constance, J.D., Marcel Dekker) [31]*

|                              | Les sources d'émission                         | Les polluants                                                                                  | Type                            |
|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Les sources exogènes</b>  | <b>Les sources fixes</b>                       |                                                                                                |                                 |
|                              | Les sites industriels, production d'énergie.   | Dioxyde de soufre, oxyde d'azote, ozone, poussières, monoxyde de carbone, composés organiques. | Chimique.                       |
|                              | Véhicules automobiles                          | Monoxyde de carbone, oxyde d'azote, plomb.                                                     | Chimique.                       |
|                              | Sol                                            | Radon.<br>Micro-organismes.                                                                    | Chimique.<br>Microbiologique.   |
| <b>Les sources endogènes</b> | <b>Matériaux de construction</b>               |                                                                                                |                                 |
|                              | Pierre, béton                                  | Radon                                                                                          | Chimique.                       |
|                              | Matériaux composites à base de bois, placages. | Formaldéhyde, composés organiques.                                                             | Chimique.                       |
|                              | Matériaux d'isolation.                         | Formaldéhyde, fibres de verre.                                                                 | Chimique.                       |
|                              | Matériaux ignifuges.                           | Amiante.                                                                                       | Chimique.                       |
|                              | Peintures.                                     | Composés organiques, plomb.                                                                    | Chimique.                       |
|                              | <b>Matériels et installations</b>              |                                                                                                |                                 |
|                              | Systèmes de chauffage, Gaz.                    | Monoxyde et dioxyde de carbone, oxydes d'azote, composés organiques, poussières.               | Chimique.                       |
|                              | Photocopieuses.                                | Ozone.                                                                                         | Chimique.                       |
|                              | Systèmes de ventilation.                       | Germes.                                                                                        | Microbiologique.                |
|                              | <b>Occupants</b>                               |                                                                                                |                                 |
|                              | Activité biologique.                           | Germes.                                                                                        | Microbiologique.                |
|                              | Activité métabolique.                          | Dioxyde de carbone, vapeur d'eau, odeurs.                                                      | Chimique.                       |
|                              | Desquamations cutanées.                        | Cellules, Germes et particules.                                                                | Microbiologique.                |
|                              | Gouttelettes de salive, Droplet nucléi.        | Germes, particules, substances biochimiques.                                                   | Microbiologique et biochimique. |
|                              | <b>Activités humaines</b>                      |                                                                                                |                                 |
|                              | Tabagisme                                      | Monoxyde de carbone, autres composés, et poussières.                                           | Chimiques.                      |
|                              | Assainisseurs d'air.                           | Fluorocarbures, odeurs.                                                                        | Chimiques.                      |
|                              | Nettoyage.                                     | Composés organiques, odeurs.                                                                   | Chimiques.                      |

Contrairement à la qualité de l'air dans l'environnement extérieur, la qualité de l'air à l'intérieur des locaux est très basse, en raison de la forte contamination particulaire et microbiologique. L'homme, au sein d'une zone de reconstitution des cytotoxiques, reste le principal émetteur de particules. [32]

## **2. Traitement de l'air au sein d'une unité de reconstitution des cytotoxiques**

### **2.1. Définition**

« Le traitement de l'air ou la purification de l'air est un ensemble de processus et de technologies permettant d'obtenir une meilleure qualité de l'air à l'intérieur d'un local, c'est-à-dire que l'air doit être désinfecté et purifié. Il est éliminé des contaminants de l'environnement, des particules volatiles nocives, des odeurs et des fumées chimiques dangereuses en suspension dans l'air. » [33]

### **2.2. Rôle et objectif du traitement de l'air :**

Le traitement d'air est mis en place dans l'environnement hospitalier afin d'assurer une sécurité sanitaire en protégeant les personnels, les patients et les préparations reconstituées, etc... de la contamination particulaire et microbiologique. [34]

Ce traitement se fait par la décontamination interne, en assurant un brassage et un renouvellement et maîtrise des flux d'air, et la décontamination externe via le maintien de la surpression du local et la filtration continue de l'air neuf.

La zone de travail peut être mise en état de dépression afin de créer un isolement du local dans le cas où le traitement de l'air a pour objectif la protection des opérateurs et de l'environnement hospitalier de la contamination par les produits chimiques dangereux.

La gestion des paramètres de fonctionnement (température, hygrométrie, débit de reprise, et de soufflage, etc...) et l'optimisation du système de traitement d'air sont nécessaires afin de répondre aux différents objectifs.

L'objectif minimal à atteindre est de maintenir la salubrité de l'atmosphère nécessaire pour la sécurité de la santé des gens. Un système référentiel utilise les valeurs seuils pour les concentrations des substances nocives.

### **2.3. Les limites d'exposition professionnelle**

Les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) sont des outils importants pour l'interprétation des expositions sur le lieu de travail dans un contexte de risque pour la santé [35]. Bien que le terme « limite d'exposition professionnelle » ait été adopté par l'organisation internationale du travail (OIT) en 1977 pour englober toutes les directives d'exposition aux produits chimiques dans l'air des lieux de travail, le besoin de repères quantitatifs pour les expositions professionnelles a été identifié beaucoup plus tôt. [36]

Les réglementations sont complexes et variables selon les pays. Les premiers travaux sur les VLEP pour les produits chimiques en suspension sur le lieu de travail ont eu lieu en Allemagne dans les années 1880, lorsque les expérimentations animales pionnières de Gruber et Lehmann ont été utilisées pour identifier des niveaux d'exposition sûrs au monoxyde de carbone, à l'ammoniac et au chlorure d'hydrogène [37].

Depuis la publication du premier tableau des limites d'exposition aiguë par Kober en 1912, de nombreuses organisations à travers le monde ont été ajoutées à la capacité mondiale d'établir des VLEP [38]. La première liste des concentrations maximales admissibles (CMA), connue par la suite sous le nom de valeurs limites d'exposition, a été publiée par l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) dans les années 1940 [37]. Puis après dans les années 1970, de nombreux pays développaient ou adoptaient leurs propres valeurs, telles que les limites d'exposition autorisées de l'administration américaine pour la sécurité et la santé au travail (OSHA-PEL) et "la Maximale Arbeitsplatz-Konzentration" (MAK) allemande [39].

L'absence de VLEP pour de nombreux produits chimiques commercialement importants a stimulé la création d'organisations non gouvernementales fixant la VLEP, telles que le WEEL (Workplace Environmental Exposure Level Committee) initialement créé sous les auspices de l'AIHA (American Industrial Hygiene Association), pour aider à ce besoin. Des initiatives

internationales visant le partage et l'harmonisation des ressources ont également vu le jour, y compris la collaboration entre les pays nordiques et la publication conjointe de documents de critères entre ces pays et le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) [40]. Un groupe d'experts scientifiques européens (devenu le comité scientifique des limites d'exposition professionnelle [SCOEL]) a été créé en 1990 et propose des VLEP pour adoption par les États membres de la Commission européenne depuis 1991 [41].

En général, une VLEP est une référence chiffrée assurant la protection des personnels, exposés à des agents biologiques, chimiques, ou physique, contre des effets graves pouvant en résulter. En France, 2 types de valeurs limites sont prises en compte : [42]

- VLEP-8h : la valeur de référence de la concentration d'exposition moyenne, pour une substance chimique, à laquelle ou en dessous de laquelle les effets néfastes sur la santé causés par la substance n'apparaissent pas chez la plupart des opérateurs travaillant pendant 8 heures sauf contre-indication. Elle a pour but la protection de la santé des personnels exposés aux substances chimiques de manière régulière, à moyen et à long terme, tout le long du travail. [43-44]
- VLEP-CT : ou aussi valeurs limites de Courte Durée, elle vise la protection des personnels contre les effets nocifs des substances dangereuses pour des durées d'exposition immédiates ou courtes sur la santé. La période de base est de 15 minutes, sauf contre-indication.[43]

N.B : « une valeur plafond » est définie comme un seuil de la concentration d'une substance chimique dans l'atmosphère de la zone où l'opérateur travaille, qui ne doit être dépassée. Elle concerne normalement les substances, dont l'exposition peut engendrer, des effets néfastes pour la santé et qui peuvent être éventuellement irréversible, et dont l'application de la VLEP-8h ou d'une VLCT-CT est incontrôlable. [18]

Pour un agent chimique, la fixation d'une VLEP-CT permet (en complément de la VLEP-8h) la protection des opérateurs des manifestations aiguës survenant après des expositions sur de courtes durées pour des agents dont la toxicité est généralement de nature chronique.

En France, une quarantaine d'agents chimiques possèdent, d'une manière réglementaire, une VLEP-CT sans association d'une VLEP-8h. L'objectif de la fixation de la VLEP-CT est la mesure de la concentration moyenne de substances pondérées sur 15 minutes. L'exposition ces produits génère des effets graves immédiates ou sur de courtes durées. Cependant la VLEP-CT n'est pas destinée à la prévention des effets chroniques qui pourraient être postérieures à des expositions réitérées. [18]

## **2.4. Les cinq critères déterminants : [28-45]**

### **a) La filtration de l'air :**

La filtration de l'air est fréquemment recommandée dans le cadre des mesures de contrôle environnemental. La filtration de l'air intérieur assure la bonne qualité de l'air par un traitement dans toute la salle via le système de chauffage, de ventilation ou de climatisation, ou par des purificateurs d'air ambiants portables, voire même une combinaison des deux.

La CTA est le dispositif de filtration essentiel dans l'installation d'un système de ventilation dans des zones qui nécessitent un niveau d'hygiène élevé. L'air neuf aspiré par la CTA passe ainsi par plusieurs étapes de filtration pour avoir une qualité d'air conforme aux exigences des BPF et BPP.

L'air frais de l'environnement extérieur est normalement plus pollué que l'air recyclé, d'où l'utilisation d'un filtre à poches après avoir mélangé l'air extérieur avec l'air recyclé. Ensuite, l'air passe à travers le serpentin froid pour la climatisation ou le serpentin chaud pour le chauffage. Le ventilateur se trouve en aval des éléments de la CTA pour réaliser des mélanges d'air. Enfin, vient la filtration finale, qui dépend généralement de la qualité d'air à atteindre en termes de particules.

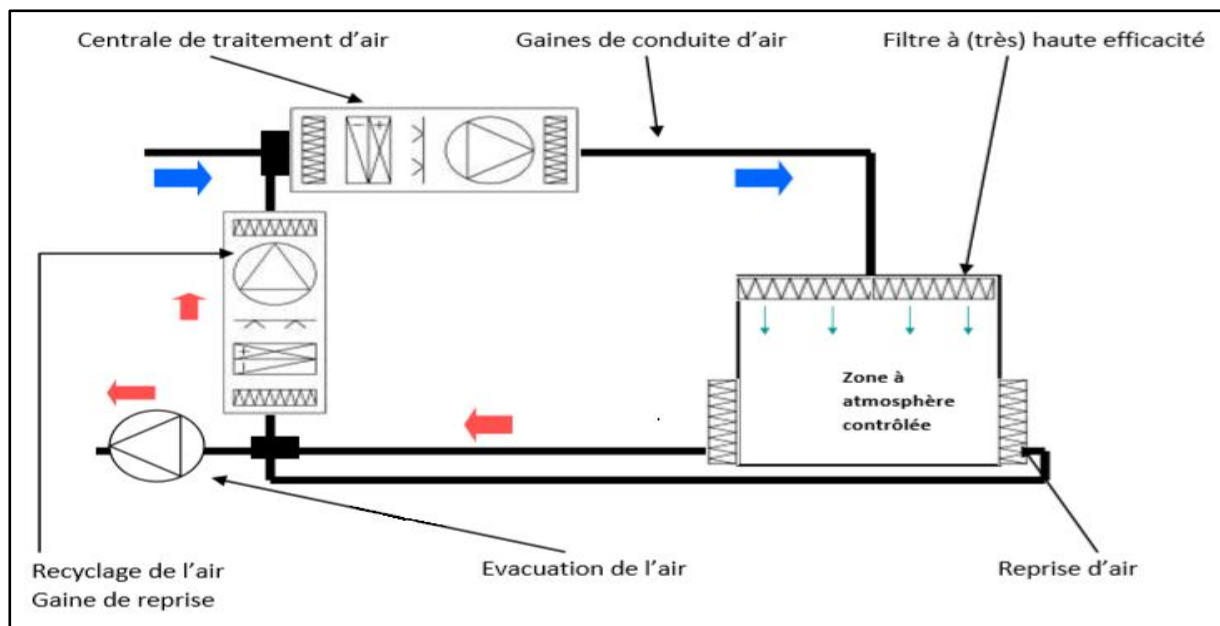


Figure 2 : Schéma d'une chaîne de filtration. [46]

#### b) La diffusion de l'air :

Le choix d'une bonne diffusion d'air permet d'assurer l'évacuation correcte des polluants. Une bonne diffusion permet l'élimination des phénomènes indésirables, tels que le transfert de l'air pollué vers des locaux qui exigent un certain niveau de propreté. On distingue 2 types de flux d'air ont une définition normalisée (NF EN ISO 14644-6) :

- **Flux d'air non unidirectionnel** (Généralement utilisé pour les ISO 8 à ISO 6) :

C'est un régime de distribution de l'air dans lequel l'air soufflé dans la zone à atmosphère contrôlée est mélangé à l'air qui a été introduit par induction. L'écoulement multidirectionnel de l'air est également appelé écoulement ou flux turbulent.

- **Flux d'air unidirectionnel** (Généralement utilisé pour les ISO 5 et moins) :

C'est un écoulement d'air maîtrisé, qui traverse tout le plan de coupe d'une zone à atmosphère contrôlée à une vitesse régulière et des filets approximativement parallèles. L'écoulement unidirectionnel est appelé également écoulement laminaire.

**c) Le maintien en surpression ou en dépression :**

Les pressions différentielles empêchent l'air de l'environnement extérieur (non filtré) d'être introduit dans la salle blanche. Il est souvent nécessaire, quel que soit le niveau d'étanchéité de l'enceinte, de maintenir une surpression d'au moins 15 Pa entre les zones contiguës (des plus propres aux moins propres). Au lieu de cela, les zones confinées doivent être maintenues en dépression.

**d) Le taux de brassage (recyclage et/ou extraction) :**

Le taux de brassage ou de mélange est le rapport entre le débit d'air d'alimentation et le volume de la salle considérée. Dans une zone propre, il est beaucoup plus élevé que le taux normalement utilisé dans les climatisations de confort. Il agit en diluant et aide à réduire la concentration de polluants. Le tableau III montre la relation entre le taux de brassage indicatif et le classement particulaire requis. Ces valeurs sont directement proportionnelles à la quantité de polluants rejetés, à la qualité de l'air frais, à la charge interne, à la dilution de la pollution, l'écart de température entre le soufflage et l'ambiance, ou à la classe d'empoussièrement de la salle blanche en activité ou au repos.

**Tableau III : Valeurs des taux de brassage en fonction des classes ISO. [47-48]**

| Désignation de la zone | Classement selon la Norme NFS 90-351                                 | Taux de brassage (Vol / H) |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Zone 4</b>          | <b>ISO 5</b><br>( < 3.500 particules et > 0.5µm/m <sup>3</sup> )     | > 50 Vol / H               |
| <b>Zone 3</b>          | <b>ISO 7</b><br>( < 350.000 particules et > 0.5µm/m <sup>3</sup> )   | Entre 25 et 30 Vol / H     |
| <b>Zone 2</b>          | <b>ISO 8</b><br>( < 3.500.000 particules et > 0.5µm/m <sup>3</sup> ) | Entre 15 et 20 Vol / H     |
| <b>Zone 1</b>          | <b>Locaux non spécifiques</b>                                        |                            |

### **e) Le contrôle des conditions physiques de l'air :**

Outre son effet décontaminant, le traitement de l'air doit également garantir le maintien de la température et de l'humidité de l'environnement intérieur, quelles que soient l'action ou les déperditions de paroi (due à la conduction ou à la lumière du soleil), les effets thermiques produites par les occupants, l'éclairage, la fabrication, ou encore les apports ou les pertes liées aux caractéristiques physiques de l'air de l'environnement extérieur (humidité, température). Ces conditions déterminent le débit minimum d'alimentation en air en fonction de la différence de température entre le soufflage et l'environnement intérieur, à comparer au débit minimum d'alimentation en air déterminé pour la classe d'empoussièrement retenue.

## **2.5. Les systèmes de traitement d'air**

En plus de son objectif principal de fournir un environnement confortable et sûr aux personnels, aux patients et aux visiteurs, les systèmes de traitement d'air jouent également un rôle central dans la détermination du taux d'infection des unités de reconstitution des cytotoxiques (URC) [49-50]. Les fonctions essentielles du système CVC comprennent le chauffage (ajouter de la chaleur pour augmenter ou maintenir la température), refroidir (éliminer la chaleur pour abaisser ou maintenir la température), humidifier (ajouter de la vapeur d'eau), déshumidifier (éliminer la vapeur d'eau) afin de maintenir la teneur en humidité du air, filtrage (élimination des particules de poussière, contaminants biologiques comme les bactéries, virus et champignons), ventilation (taux de renouvellement d'air entre l'extérieur) et distribution de l'air (vitesse, schéma d'écoulement, direction du mouvement et schémas de distribution) [49-51]. Ces fonctions se traduisent par la climatisation, qui aide à prévenir la contamination et la contamination croisée et la protection de l'environnement avec la protection de l'opérateur [49-50]. Le maintien d'une bonne qualité de l'air intérieur (QAI) est une stratégie non pharmacologique importante pour prévenir les infections nosocomiales [52].

Chaque établissement de santé est différent d'un autre, et sont utilisés de manières distinctes, ce qui signifie que les systèmes d'épuration d'air doivent répondre à la variété d'exigences en termes de qualité d'air.

Le système de traitement d'air est abordé en s'appuyant sur certaines démarches : [53]

- Localisations précises de la zone du travail.
- Inventaire sur toutes les données constantes et les difficultés qui sont en relation avec le personnel, l'environnement, etc...
- Classification par niveau de risque des sources de contamination.
- Etude des caractéristiques physicochimiques des contaminants.
- Détermination des paramètres (débits, température, etc...)
- Choix des composants (bouches de reprises, les tunnels, ventilateurs, matériaux, etc...).
- Implanter et localiser les éléments constitutifs en fonction des contraintes (Entretiens postérieurs, changements des filtres, la visite des trappes, les dispositions constructives, etc...).
- Pour déterminer les solutions techniques d'aspiration, de filtration et de ventilation, il est nécessaire, d'une part, de considérer les évolutions éventuelles du procédé industriel et son impact sur la centrale de traitement d'air. Et d'autre part, l'incompatibilité de certains polluants nécessite également une séparation des circuits ...
- Estimation de l'installation (les puissances à installer, la maintenance, etc...)
- Etablir des instructions d'utilisation en se basant sur la notice des consignes apportée par le propriétaire d'ouvrage, qui aidera au suivi de l'efficacité temporelle de l'installation.
- Réception et mise en conformité de l'installation.

Le traitement de l'air doit être cohérent avec :

- L'Architecture.
- Les Circuits.
- Les Equipements.
- Les Procédures.
- La Formation.
- Les Contrôles.
- La Maintenance.

### **2.5.1. La centrale de traitement de l'air (CTA)**

#### **2.5.1.1. Principe**

La centrale de traitement d'air (CTA) est un dispositif utilisé pour traiter l'air neuf et l'air recyclé mélangés dans le plénum. Après un filtrage préalable en amont des autres composants (pour éviter l'entrée des poussières), et selon la saison, des batteries chaudes et froides sont utilisées respectivement pour réchauffer ou refroidir l'air (elles même alimentées par des conduits d'eau chaude et glacée) pour ensuite être amené aux valeurs souhaitées après avoir échanger les calories entre 2 flux d'air. Puis déshumidifier par condensation de la vapeur d'eau, et humidifier par vaporisation d'eau, et finalement purifier à l'aide de lampe UV. Après toutes ces étapes suit la ventilation qui permet de propulser l'air dans les conduits et peut être suivi d'une filtration additionnelle pour satisfaire les besoins de propreté de l'air de certains secteurs tels que la zone de reconstitution des cytotoxiques et les blocs opératoires [51].

Ensuite, l'air traité diffusera dans les zones desservies, via un réseau de canalisations, dont la matière, la forme, et la section sont appropriés, et des diffuseurs seront choisis selon les normes de confort requises.

### 2.5.1.2. Les traitements appliqués sur l'air par la CTA :

La plupart des activités au sein d'un établissement de santé ne nécessitent pas un traitement d'air complémentaire. Seules les unités de reconstitution des cytotoxiques et les autres zones qui requièrent un certain degré de propreté nécessitent un traitement d'air plus poussé pour avoir une qualité d'air maîtrisée et adaptée aux risques identifiés [54]. Pour avoir une qualité d'air maîtrisée au sein d'une zone de travail, et conforme aux exigences, les matériaux de fabrication du système de traitement d'air doivent être correctement dimensionnés et adaptés.

La Centrale de traitement de l'air applique sur l'air les traitements suivants :

- Chauffage.
- Refroidissement.
- Déshumidification.
- Humidification.
- Filtration.
- Récupération de la chaleur.

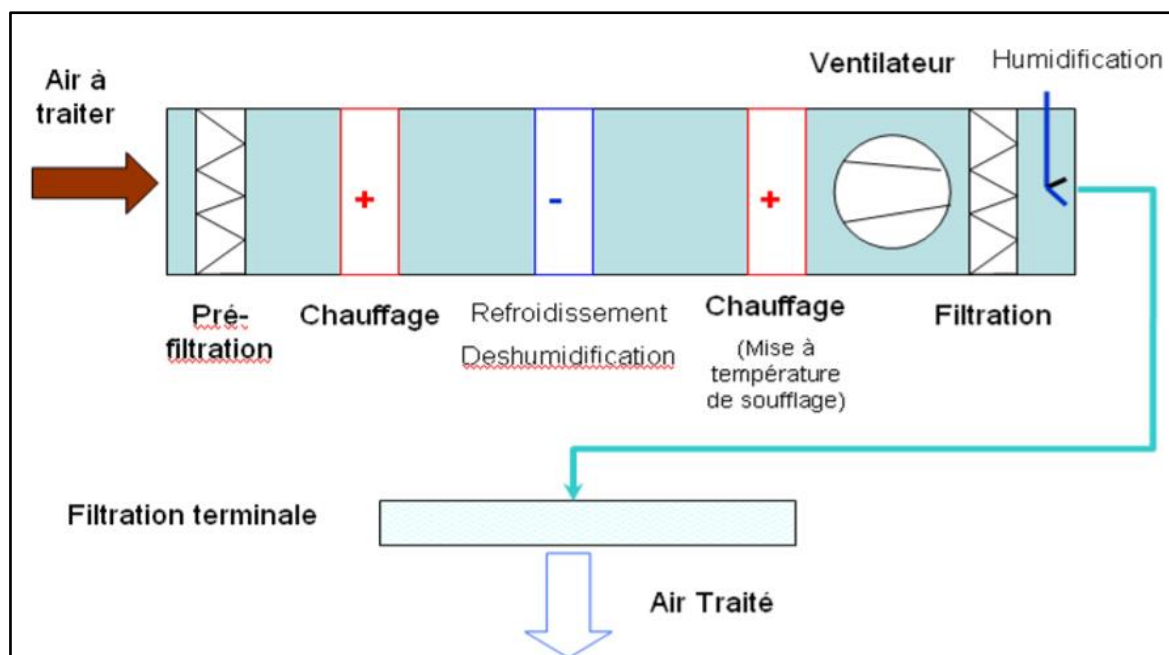


Figure 3 : Les différents traitements appliqués sur l'air neuf. [55]

### **2.5.1.3. La conception de la CTA : [56]**

La lutte contre la pollution de l'air intérieur au sein des établissements de santé consiste à minimiser, à un niveau le plus faible possible, la quantité des polluants dont les effets sur l'homme sont reconnus ou soupçonnés, cela requière une conception adéquate de la CTA conforme aux normes exigées.

La conception d'une centrale de traitement d'air est délicate due à l'intervention de plusieurs facteurs économiques, techniques, énergétiques, et humains. Elle nécessite, de la part du Le concepteur doit être doté d'une solide connaissance concernant la zone du travail ou du local à traiter et également certaines techniques doivent être maîtrisées par le concepteur pour faire face aux contraintes. Le concepteur doit prendre en compte à la fois de la :

- Zone du travail.
- Les contaminants.
- L'aspiration et filtration.
- Les réseaux de transport.
- L'apport d'air et le chauffage.
- Les ventilateurs.
- Les reprises d'air.
- Le rejet.
- La ventilation générale.

### 2.5.1.3.1. Exigences et maintenance d'une installation de traitement d'air :

#### a. Eléments constitutifs et fonctionnement d'une installation de traitement d'air :

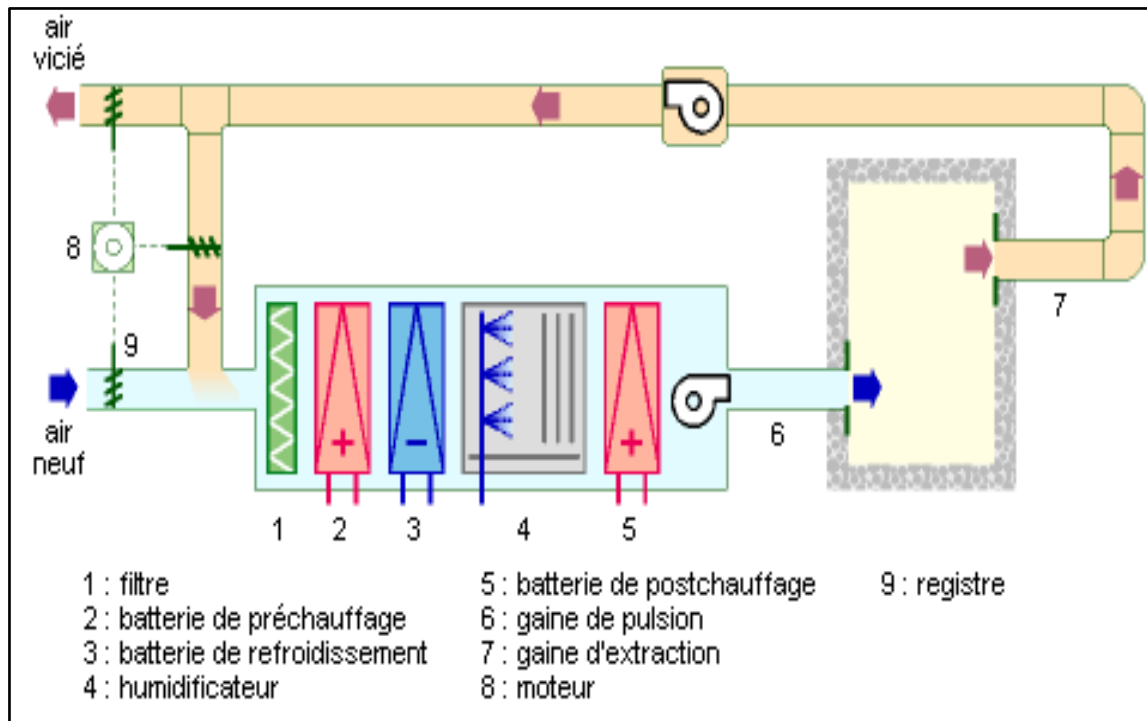


Figure 4 : Circuit et éléments constitutifs d'une CTA. [57]

- **Ventilateurs de soufflage et de reprise :** Les ventilateurs d'alimentation fournissent de l'énergie pour faire circuler l'air à travers le système. Les ventilateurs centrifuges génèrent suffisamment de pression sans bruit et ils sont plus couramment utilisés que les ventilateurs axiaux. Les ventilateurs d'air de retour gèrent l'air avant les ventilateurs d'extraction, et fonctionnent en conjonction avec les ventilateurs d'alimentation pour équilibrer l'alimentation et l'évacuation d'air. Tous les équipements de récupération de chaleur génèrent une résistance (perte de pression) contre laquelle le ventilateur doit fonctionner. Les ventilateurs d'extraction refoulent l'air dans le conduit d'évacuation ou directement à l'extérieur. [51]

- **Les échangeurs thermiques ou batterie** : Ils permettent obtenir, grâce à un thermostat, la température prescrite de l'air ambiant :
  - **Batteries froides et chaudes** : ces échangeurs de chaleur transfèrent l'énergie (la chaleur) d'un fluide à un autre, qui est physiquement séparé.
  - **Pour les batteries froides** : sont situées au sous-sol (dont le refroidissement est fait par l'eau) ou sur le toit (dont le refroidissement est fait par l'air). Ils sont alimentés en eau refroidie ou en fluide frigorigène, ainsi ils ont une double action de mise en température de l'air à traiter et de déshumidification par formation d'eau condensée. Cette eau est utilisée comme réfrigérant pour éliminer la chaleur du bâtiment et déshumidifier l'air. Les circuits d'élimination des condensas doivent être maîtrisés afin d'éviter les risques de pollution. [51]
  - **Pour la Batterie chaude** : elle est alimentée en eau chaude, vapeur ou énergie électrique. Elle assure le préchauffage de l'air en cas de besoin.
- **Humidificateur** : L'arrivée de l'eau à l'humidificateur ne doit pas faire pousser des germes. On distingue 2 types d'humidificateur :
  - **Humidificateur de type bouilleur** : par injection de vapeur. L'eau est ainsi désinfectée (recommandé).
  - **Humidificateur à pulvérisation** : L'eau est directement pulvérisée. (Il n'est pas recommandé à cause du risque élevé de contamination par des bactéries surtout par Legionella). L'installation de cette technologie exige des monitorings réguliers de la qualité de l'eau.
- **Filtres** : Ceux-ci sont placés pour purifier l'air entrant dans le système. Les trois caractéristiques principales des filtres sont leur efficacité à éliminer les particules de différentes tailles dans l'air, à créer une résistance à l'écoulement et leur capacité à retenir de poussière. [51]

Les filtres sont classés en fonction de leur valeur MERV (Minimum Efficiency Reporting Value). Cela varie de 1 à 20 avec des valeurs plus élevées suggérant une meilleure efficacité du filtre. Le MERV 10 pourra filtrer une taille de 1 à 3  $\mu\text{m}$ , tandis que le MERV supérieur de 13 pourra filtrer des particules de 0,3 à 1  $\mu\text{m}$ .

Les URC nécessitent généralement des MERV 14 à 16. Les filtres dont le MERV supérieur ou égal à 17 sont appelés « filtres à air » à haute efficacité (HEPA) [51]. Les filtres HEPA avec MERV 17 ont une efficacité de 99,97% contre des particules de taille 0,3  $\mu\text{m}$ . Pour les salles blanches comme le site de fabrication d'implants corporels, le MERV devrait être de 20 (efficacité de filtration de 99,999%).

Habituellement, dans une CTA, il y aura un préfiltre à efficacité faible à moyenne agissant comme un « filtre d'ébauche » éliminant les grosses particules et de nombreux microbes ( $\text{MERV} \leq 4$ ). Ils sont appelés « filtres généraux » classés de G1 à G4. Ils ont une efficacité allant jusqu'à 70% jusqu'à une particule de 10  $\mu\text{m}$ . Leur rôle est très bon dans l'arrestation, la capacité d'arrêter les grosses particules comme la saleté, les peluches, les cheveux et la poussière.

Après la filtration par préfiltre, l'air doit ensuite traverser un banc de filtres supplémentaire (deuxième filtre de banc) avec une efficacité de 99% pour les particules jusqu'à 5  $\mu\text{m}$ , avec une chute de pression ne dépassant pas 20 mm de jauge d'eau. Ceux-ci sont appelés « filtres fins » classés de F5 à F9 [58]. Ensuite, l'air passe à travers HEPA avec une efficacité de 99,97% pour éliminer les particules de 0,3  $\mu\text{m}$  de diamètre et est envoyé dans chaque zone du bâtiment. La chute de pression à ce stade ne doit pas dépasser 50 mm WG. Pour les particules de 0,3  $\mu\text{m}$ , les préfiltres ont une efficacité de 30 à 35%, tandis que les post-filtres (filtres finaux: HEPA) ont une efficacité de 99,97%. Des préfiltres jetables en ligne sont utilisés pour augmenter la durée de vie du filtre HEPA.

Ce concept de filtration progressive augmente la durée de vie des filtres HEPA [51]. Pendant les flambées, la concentration d'*Aspergillus conidia* en suspension dans l'air dans les zones de soins aux patients peut atteindre 100 conidies/ $\text{m}^3$  (CFU/ $\text{m}^3$ ), tandis que dans les chambres avec HEPA, une filtration inférieure à 0,1 CFU/ $\text{m}^3$  a été signalée [59]. Les lignes directrices pour le contrôle des infections dans les établissements de santé montrent que le

système de filtration avec des filtres HEPA est adéquat pour la plupart des zones de soins aux patients [60]. Ces filtres sont au moins efficaces pour éliminer les particules de plus de 0,3  $\mu\text{m}$  de diamètre [51].

L'attribut clé de tout filtre à air est un équilibre des éléments suivants : [28]

Flux d'air pour assurer une ventilation adéquate ;

Efficacité pour filtrer une gamme de petites tailles de particules ; et

Capacité à permettre des calendriers d'entretien raisonnables et rentables sans nuire au débit d'air et à l'efficacité.

- **Réseau aéraulique de conduite et de distribution de l'air.**
- **Equipements annexes** tels que :
  - Gestion technique centralisée.
  - Récupérateur de calories.
  - Pompes de circulation des fluides.
  - Coffret électrique.

#### **b. Maintenance et monitoring de l'installation d'une CTA :**

Pour être efficaces, tous les systèmes assurant le traitement de l'air de l'environnement intérieur, doivent être entretenus régulièrement, faute de quoi, des pollutions spécifiques peuvent éventuellement survenir. Plus le traitement d'air est complexe plus la maintenance et le monitoring seront dures et pénibles.

L'interaction entre les ventilateurs et les filtres pour le maintien des directions de pression et d'écoulement à divers endroits provoque une usure inévitable de l'installation. Ce processus nécessite une surveillance périodique des bouches d'aération, une surveillance des odeurs et le remplacement des filtres conformément aux recommandations du fabricant, ainsi qu'une « criminalistique des filtres » qui comprend la récupération du microbiote des filtres CVC résiduels [61]. Outre les tests des filtres, l'entretien annuel des ventilateurs, des roulements et des courroies, la réparation des fuites dans l'armoire et le conduit d'alimentation ainsi que la

surveillance des performances des systèmes de distribution d'eau glacée (échangeurs de chaleur) sont tous nécessaires. [51].

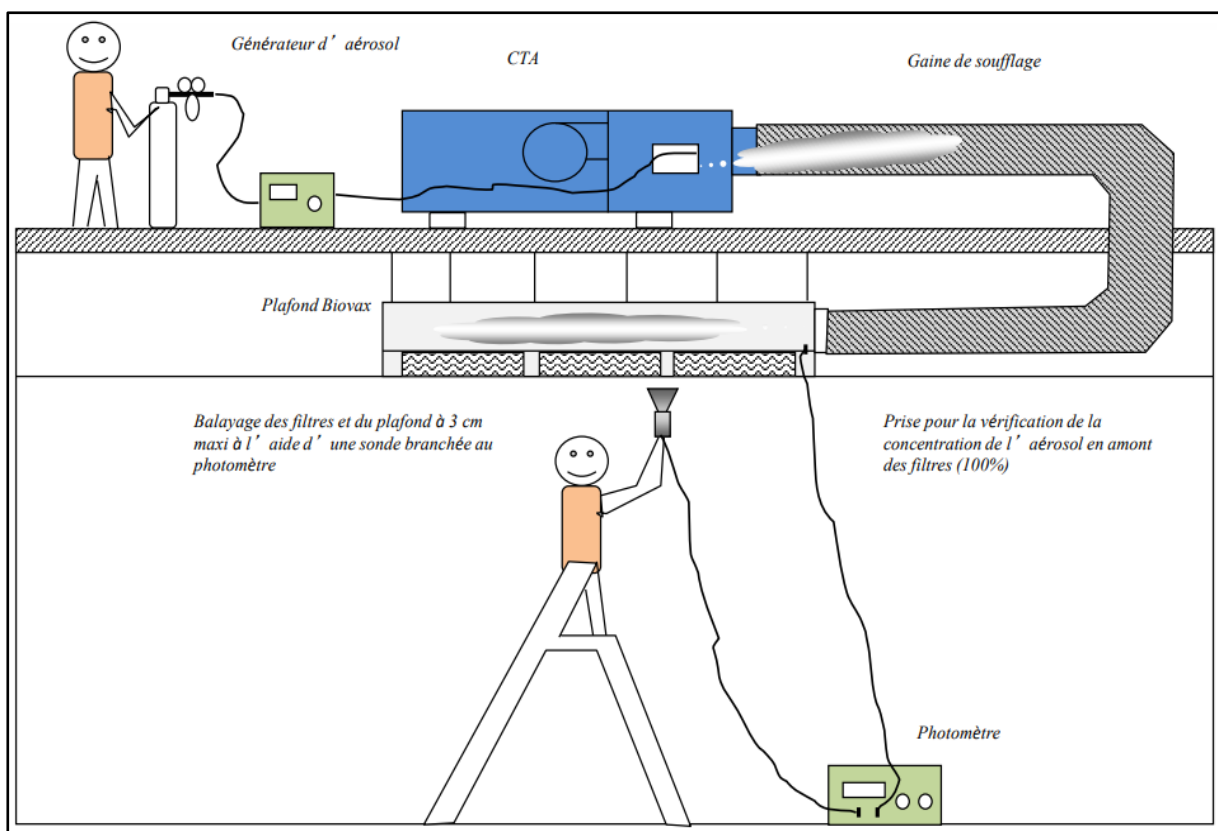
Les programmes de maintenance peuvent être de deux types : maintenance réactive, mise en œuvre en cas de dysfonctionnement de la centrale, ou programme de maintenance préventive planifiée (PPM), réalisé à intervalles périodiques sans interrompre les soins aux patients. La zone des soins intensifs relève de la « catégorie à très haut risque (catégorie A) » dans laquelle les normes de maintenance sont critiques [62]. Pour ce faire, en plus de transmettre les connaissances de l'usine à l'équipe de travail de l'USI, il est essentiel que l'ingénieur rende ces composants facilement accessibles, en particulier les composants tels que les portes d'accès pour les bacs de drainage. Il devrait y avoir un étiquetage clair de chaque composant comme la CTA, l'air extérieur (OA), l'air d'alimentation (SA), l'air de retour (RA) et l'air d'échappement (EA), chacun avec des flèches indiquant les directions d'écoulement appropriées.

**Tableau IV : Suggestion d'entretien pour le système de traitement d'air [63]**

| Maintenance du système de traitement d'air                                                 |                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                          | Assurer un étiquetage approprié des zones de l'installation des CVC, y compris la direction du flux d'air en mentionnant OA, RA, SA, et EA. |
| 2                                                                                          | Les entrées d'air extérieur doivent être examinées pour détecter toute poussière et humidité.                                               |
| 3                                                                                          | Les bacs de vidanges et les tuyaux doivent être vérifiés pour toute accumulation d'eau de condensation.                                     |
| 4                                                                                          | Nettoyer les serpentins du condenseur et de l'évaporateur.                                                                                  |
| 5                                                                                          | La qualité de l'air intérieur doit être fréquemment vérifiée, généralement tous les 6 mois.                                                 |
| 6                                                                                          | Tests d'efficacité des filtres HEPA et étiquette de classement d'efficacité tous les 6 mois.                                                |
| 7                                                                                          | Lubrifier les roulements, les ventilateurs, et les pièces mobiles des moteurs.                                                              |
| 8                                                                                          | Surveillance continue de l'humidité et de la température.                                                                                   |
| OA : air extérieur   RA : air de retour   SA : air d'alimentation   EA : air d'échappement |                                                                                                                                             |

### c. Monitoring des performances du filtre HEPA

Les systèmes de traitement d'air actuellement disponibles utilisent généralement un système de filtre multicouche composé, souvent d'un préfiltre, d'un filtre à charbon, d'un filtre antibactérien et d'un filtre HEPA. L'efficacité du filtre HEPA est évaluée par divers tests tels que le test des particules d'huile dispersée (test DOP), le test des taches de poussière et le test d'arrêt de poids. Une fois le filtre testé, son pourcentage d'efficacité et sa chute de pression à travers le filtre doivent être mentionnée sur le filtre comme « étiquette de cote d'efficacité » [64]. Pour des performances optimales, les filtres HEPA doivent également être testés tous les 6 mois, en dehors de la surveillance de la qualité de l'air intérieur. [65-66].



**Figure 5 : Test des filtres de la CTA : [67]**

(Source : ASPEC)

#### **d. Le système de régulation intégré**

La centrale de traitement d'air est régulée soit par son propre système de régulation intégré, soit régulée par un système de régulation déporté, qui contrôle :

- ❖ La température d'air neuf, de soufflage, et de reprise,
  - Action sur les vannes des batteries chaude ou froide.
- ❖ La température entrée sortie du récupérateur,
  - Action sur le moteur du récupérateur via un variateur de fréquence.
- ❖ Les pressions d'aspiration de soufflage et de reprise,
- ❖ Les débits d'air repris et soufflés,
  - Action sur le moteur des ventilateurs via des variateurs de fréquences.
- ❖ Les fonctions de sécurité et maintenance :
  - L'anti gel des batteries,
  - Les pressostats d'encrassement des filtres,
  - Le registre de sécurité incendie et son détecteur associé,

#### **2.5.2. La distribution et la reprise d'air**

Il s'agit d'un système plein air neuf ou à passage unique (ventilation par déplacement) ou du type traditionnel à recirculation (ventilation par mélange), où l'air recyclé nécessite une filtration adéquate [51-68-69]. La ventilation par déplacement présente des avantages tels qu'une meilleure acoustique et moins de bruit, de faibles chutes de pression et une faible consommation d'énergie, nécessite un degré de filtration inférieur et une efficacité de ventilation élevée, car 100% d'air frais est fourni aux occupants [69].

L'efficacité d'un système à 100% d'air frais combiné à des lumières UV est presque similaire à l'utilisation d'air recirculé couplé à l'utilisation d'une filtration HEPA, à condition qu'un nombre adéquat d'ACH (changement d'air par heure) soit maintenu. Le coût énergétique de ce dernier est moindre par rapport au premier [70].

La vitesse et la distribution de l'air jouent également un rôle important dans le système de distribution de l'air. Le chemin préférentiel est celui du modèle de flux d'air laminaire des espaces propres aux espaces sales détournant les particules vers les grilles d'échappement plutôt que le modèle turbulent [71].

La distribution de l'air au sein d'une CTA est faite via des conduits ayant des surfaces non obstruées, non poreuses, et lisses à l'intérieur, afin d'éviter toute éventuelle diminution du débit du flux d'air. Les conduits doivent être étanches pour ne pas avoir des infiltrations d'air. La séparation des zones de différentes classes et l'interdiction des transferts d'air qui peuvent être produites par le vent de l'environnement extérieur, sont réalisés à l'aide des clapets d'air hermétiques au niveau des réseaux de distribution d'air.

Une unité terminale permet la distribution de l'air, au sein des zones où les contrôles ne sont pas maîtrisés, grâce à une gestion indépendante de l'air.

Toutes les zones de travail d'un établissement de santé doivent être équipées de ventilo-convecteur avec des tubes installés dans les faux plafonds. Ce bloc de ventilation est doté également d'un filtre, d'échangeurs thermiques froides et chaudes et d'un ventilateur pour ajuster le conditionnement d'air dans chaque local en cas de besoin. Un recyclage de l'air est assuré dans le local au niveau du ventilo-convecteur. La CTA hygiénique assure un débit d'air frais minimum réglementaire et l'extraction est généralement réalisée dans les zones à pollution spécifique (sanitaire) dans des proportions identiques au débit d'air neuf soufflé [72].

Un « Spilotair » est récemment additionné aux équipements de la zone de reconstitution des cytotoxiques. Ce sont des équipements terminaux installés au niveau des faux-plafonds de la pièce ou la zone du travail. Ils sont approvisionnés avec de l'air traité par la centrale du traitement et possèdent des échangeurs thermiques froides et chaudes. Le ventilo-convecteur diffère du Spilotair dans le fait qu'au niveau de ce dernier seul l'air frais est traité par les échangeurs thermiques terminaux et qu'il possède une géométrie permettant la création d'une dépression très forte ce qui induit un taux élevé d'induction. L'air traité par la centrale de traitement d'air (très froid) est mélangé avec de l'air repris dans un conduit d'air droit pour diffuser un air proche de l'environnement intérieur. [72]

Au sein d'une zone de reconstitution des cytotoxiques, le choix de la diffusion d'air est fait dès la conception variant selon la technique du flux non unidirectionnel, ou du flux unidirectionnel. Ils permettent respectivement une dilution de la contamination générée par les activités internes par mélange de l'air soufflé (turbulent) avec l'air ambiant, ou un balayage des contaminants particuliers et microbiologiques par le flux d'air laminaire et obtenir ainsi une qualité d'air élevée au niveau du local. Le recyclage de l'air qui est réinjecté, par les phénomènes de reprise d'air, dans la centrale de traitement d'air où il est traité en conséquence.

### **2.5.3. Le réglage de différents paramètres de fonctionnement de la CTA**

Les services techniques assurent l'ajustement et le réglage des différents paramètres de fonctionnement de la CTA pour garantir les normes de la qualité de l'air pour certaines zones comme la zone de reconstitution des cytotoxiques.

A la sortie de toutes les centrales de traitement d'air, la consigne de température est plus basse par rapport à la température de reprise d'air en été, et vice-versa en hiver.

Certains systèmes de traitement d'air ayant pour but la protection des opérateurs assure une surpression du local par apport d'air soufflé qui n'est pas repris finalement. La pression différentielle optimale est entre 10 et 15 Pascals pour 2 zones adjacentes de classes de propreté différentes. Ainsi, le renouvellement d'air est très important pour diluer les charges particulières et de biocontaminants générés afin d'atteindre les classes particulières requises. Les ordres de grandeurs suivants sont donnés à titre indicatif [73] :

- ISO 7 : entre 25 et 40 volumes / h.
- ISO 8 : entre 15 et 20 volumes / h.

La gestion de la surpression/dépression et du taux de renouvellement dans une salle ne peut être réalisée séparément au niveau des équipements installés dans l'établissement de santé. Un manomètre est placé en proche de la porte de la zone de reconstitution des cytotoxiques, permettant le monitoring des pressions différentielles entre la zone et un point à l'extérieur. Les autres salles de l'établissement n'assurent pas un contrôle des taux renouvellement d'air normalement.

## 2.6. Les différents paramètres de l'air

Tableau V : Différents paramètres pour un traitement d'air [74].

| Traitement                               | Effet                                                                    | Paramètre physique                           | Unité de mesures                  | Instruments de mesures                                | Moyens techniques d'obtention    |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Filtration</b>                        | Elimination de particules.                                               | Classe d'empoussièrement.                    | Concentration particulaire.       | Compteur de particules.                               | Filtre.                          |
|                                          | Elimination des biocontaminants                                          | Classe microbiologique.                      | Unité formant colonie (UFC)       | Appareil à filtration ou impaction sur milieu gélosé. | Système de renouvellement d'air. |
| <b>Aspiration et/ou Insufflation</b>     | Changement de pression du local par rapport à la pression atmosphérique. | Pression                                     | Bar<br>Ou Pascal                  | Manomètre ou un capteur de pression.                  | Ventilation mécanique contrôlée. |
|                                          | Maîtrise des flux d'air.                                                 | Classe d'empoussièrement et microbiologique. | Concentration particulaire et UFC | —                                                     | Hotte et Systèmes de soufflage.  |
| <b>Humidification</b>                    | Condensation de l'eau.                                                   | Hygrométrie.                                 | Taux d'hygrométrie.               | Hygromètre.                                           | Humidificateur.                  |
| <b>Chauffage et/ou rafraîchissement.</b> | Chaleur                                                                  | Température.                                 | °C, Kelvin.                       | Thermomètre.                                          | Batteries froides et chaudes     |

### 2.6.1. Les caractéristiques physiques de l'air

L'air est composé d'une variété de gaz, d'humidité, de particules et de germes : c'est de l'air humide pollué.

- On distingue que :

- L'air sec est un air pur qui ne contient ni particules ni biocontaminants, ainsi il est dépourvu d'humidité.
- L'air humide est un air pur qui ne contient ni particules ni biocontaminants mais doté d'une teneur en humidité sous forme de vapeur d'eau. C'est généralement de l'air sec mélangé avec la vapeur d'eau.

$$\text{Air réel} = \text{Air sec} + \text{Humidité. [75]}$$

L'air sec peut être considéré comme un gaz parfait, alors que l'air humide est un mélange idéal de gaz parfaits. Les lois des gaz parfaits permettent d'établir les expressions littérales qui permettent le calcul des caractéristiques de l'air humide. [76]

L'humidité est un facteur important non seulement dans diverses industries, mais aussi dans la qualité de l'environnement intérieur, dans le traitement du contrôle de l'environnement et dans l'évaluation du stress thermique, de la santé et de la productivité des personnels. Une mesure précise et fiable de l'humidité est un point clé pour les risques sanitaires. En règle générale, la quantité de vapeur contenue dans un échantillon d'air humide est exprimée en termes d'humidité relative (HR). [77-78]

### 2.6.1.1. Les caractéristiques physiques de l'air sec

Tableau VI : Les différents constituants de l'air sec. [79]

| <i>Constituants</i> | <i>Symbole</i>  | <i>Volume en %</i> | <i>Masse molaire*</i> |
|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|
| AZOTE               | N <sub>2</sub>  | 78,09              | 28,000                |
| OXYGÈNE             | O <sub>2</sub>  | 20,93              | 32,000                |
| HYDROGÈNE           | H <sub>2</sub>  | 0,01               | 2,016                 |
| DIOXYDE DE CARBONE  | CO <sub>2</sub> | 0,035              | 44,010                |
| ARGON               | A               | 0,933              | 39,950                |
| NÉON                | Ne              | 0,0013             | 20,100                |
| XÉNON               | Xe              | 0,0001             | 131,300               |
| KRYPTON             | Kr              | 0,0001             | 83,800                |
| HÉLIUM              | He              | 0,0005             | 4,003                 |

### 2.6.1.2. Caractéristiques physiques de l'air humide

L'air humide est un mélange d'air sec et de vapeur d'eau, de gouttelettes, de givre ou de neige. En conditionnement d'air, on considère que l'humidité est constituée essentiellement de vapeur d'eau. [79]

Le rôle de l'installation de climatisation est le maintien de l'état de l'air dans la salle que l'on veut conditionner.

Un diagramme de l'air humide appelé également « diagramme Psychrométrique » est utilisé pour aider à représenter les différentes transformations de l'air et le calcul des éléments de l'installation de climatisation.

**Remarque importante :**

*Quel que soit le traitement étudié (Chauffage, rafraîchissement et/ou humidification, déshumidification), le débit massique de l'air sec est la seule grandeur qui reste constante.*

**2.6.1.2.1. Psychromètre**

*« Le psychromètre est un instrument doté de 2 thermomètres utilisés pour la mesure de la température humide et sèche de l'air. Il représente les caractéristiques physiques et thermodynamiques d'un mélange « gaz-vapeur ». Il permet la mesure de 2 grandeurs fondamentales de l'air humide. » [80]*

La méthode psychrométrique de mesure de l'humidité relative est connue depuis très longtemps. Le psychromètre mesure l'humidité relative en fonction du refroidissement par évaporation. L'appareil contient deux sondes de température comme éléments de mesure. Une sonde est placée pour mesurer la température de l'air ambiant, appelée température bulbe sec. Une autre sonde enveloppée d'un tissu humide est placée à proximité du bulbe sec pour mesurer l'effet de refroidissement de l'évaporation. Sa lecture s'appelle la température du bulbe humide. Un ventilateur est utilisé pour la ventilation de l'air ambiant. Le psychromètre est une méthode indirecte de mesure de l'humidité relative. [81]

Actuellement, des instruments numériques permettent la mesure et la détermination rapide de toutes les caractéristiques avec une faible incertitude en ce qui concerne la qualité de la ventilation et d'évaporation de l'eau sur le thermomètre de bulbe humide.

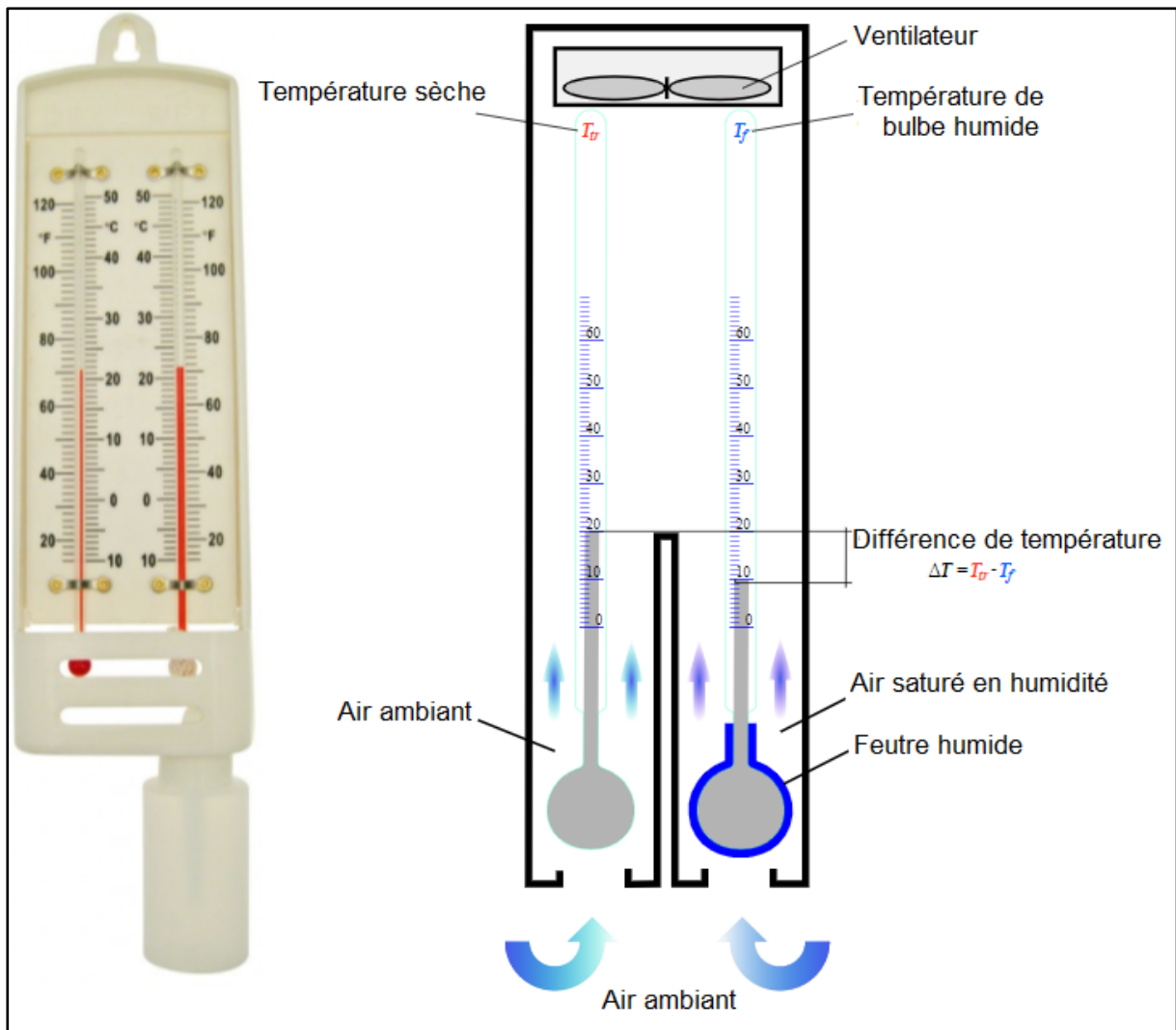


Figure 6 : Psychromètre [82-83]

Avant d'étudier les caractéristiques du diagramme psychrométrique et ses expressions littérales de calcul, il paraît utile de définir les éléments suivants :

❖ **Pression de vapeur saturante : [76-84-85]**

Les phases de l'eau peuvent être définies avec précision par sa pression de vapeur comme tous les liquides.

Pour une température sèche donnée :

- Si la pression de vapeur saturante est supérieure à la pression de vapeur de l'eau, on parle de pression partielle de vapeur d'eau. L'état ici est dit monophasique, parce que l'eau est sous forme de vapeur. La vapeur d'eau coexiste avec l'air sec pour former un mélange homogène appelé « l'air humide ».

- Si la pression de vapeur saturante égale à la pression partielle de vapeur de l'eau. L'état ici est dit biphasique, parce que l'eau sous forme liquide coexiste avec la vapeur d'eau et les 2 phases sont en équilibre. Cet équilibre peut être illustré sur une courbe de pression de vapeur saturante qui est fonction de la température.

La courbe est nommée « courbe de pression de vapeur saturante » ou « de saturation » : à une température sèche donnée, le point de coordonnées ne peut définir qu'une seule situation d'équilibre.

- Finalement, si la pression de vapeur saturante est inférieure à la pression de vapeur de l'eau, toute l'eau sera condensée. L'air est dit « sursaturé » et la zone correspondante est nommée « zone de brouillard » ou « de sursaturation ». L'eau s'est avérée être sous forme de liquide ou de glace.

Dans la courbe, on utilise des coordonnées rectangulaires pour exprimer la pression de vapeur saturante (en ordonnée) en fonction de la température sèche (en abscisse).

La pression partielle ( $P_o$ ) de la vapeur d'eau contenue dans l'air est représentée par l'axe vertical. La pression partielle est exprimée en kilopascal ou en millibar [84].

La concentration en vapeur d'eau augmente, tout en suivant une isotherme, jusqu'à ce que l'air arrive à la saturation, cet état de saturation permet de déterminer la pression de saturation ( $P_{sat}$ ) exprimée sur l'axe des ordonnées [84].

La courbe suivante illustre les différentes zones :

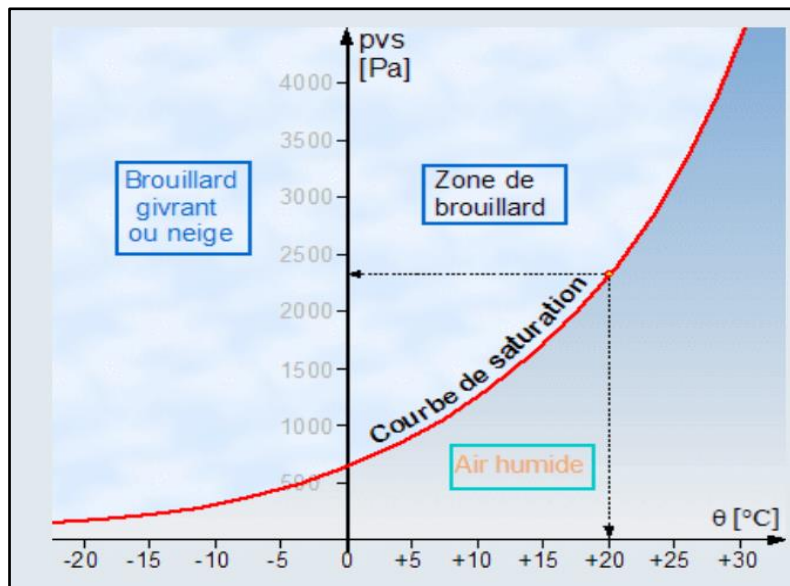


Figure 7 : diagramme de Pvs en fonction de la température. [79]

(Source : DIMCLIM)

- ✓ La zone représentant l'air humide (eau à l'état de vapeur) :  $p_v < p_{vs}$ .
- ✓ La zone de brouillard (eau à l'état liquide ou neige) :  $p_v > p_{vs}$ .
- ✓ La limite entre ces deux zones ci-dessus est déterminée par une courbe « incurvée » de saturation (l'eau coexiste à l'état de vapeur et liquide) :  $p_v = p_{vs}$ .

#### ❖ Humidité absolue ou teneur en humidité (ou teneur en eau) :

« Il s'agit de la quantité d'eau présente dans l'air à l'état de vapeur voire même à l'état liquide ou de glace par rapport à la masse totale de l'air sec. La lettre « x » est sa désignation la plus couramment utilisée, mais on utilise également la lettre w. Elle est exprimée en gramme d'eau / kilogramme d'air ». [79]

L'humidité absolue contenue dans 1 kg d'air sec est également appelée humidité spécifique, qui dépend directement de la pression atmosphérique et de la pression de vapeur d'eau. [79]

On peut ajouter, sur la courbe de saturation ci-dessus, un 2<sup>ème</sup> paramètre au niveau l'axe des ordonnées représentant l'humidité absolue. [76-85]

Cet axe vertical (ordonnée) est situé à droite du graphe, et représente une deuxième grandeur fondamentale qui détermine la teneur en vapeur d'eau dans l'air. [84]

Les lignes horizontales, nommées isohydrès, sont des lignes représentant des teneurs constantes en vapeur d'eau.

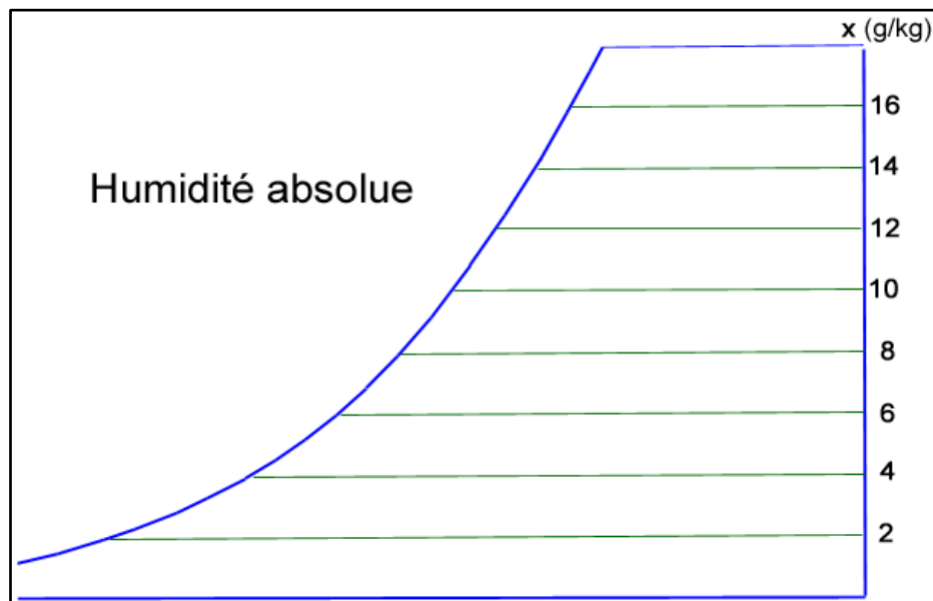


Figure 8 : diagramme de l'humidité spécifique. [84]

(Source F. Cabeza - Mai 2002)

#### ❖ Humidité relative (ou degré hygrométrique) :

« L'humidité relative  $H_r$  ou degré hygrométrique  $\phi$  est le rapport entre la pression partielle de vapeur d'eau de l'air humide (à une température) et la pression de vapeur saturante à la même température considérée. » [79]

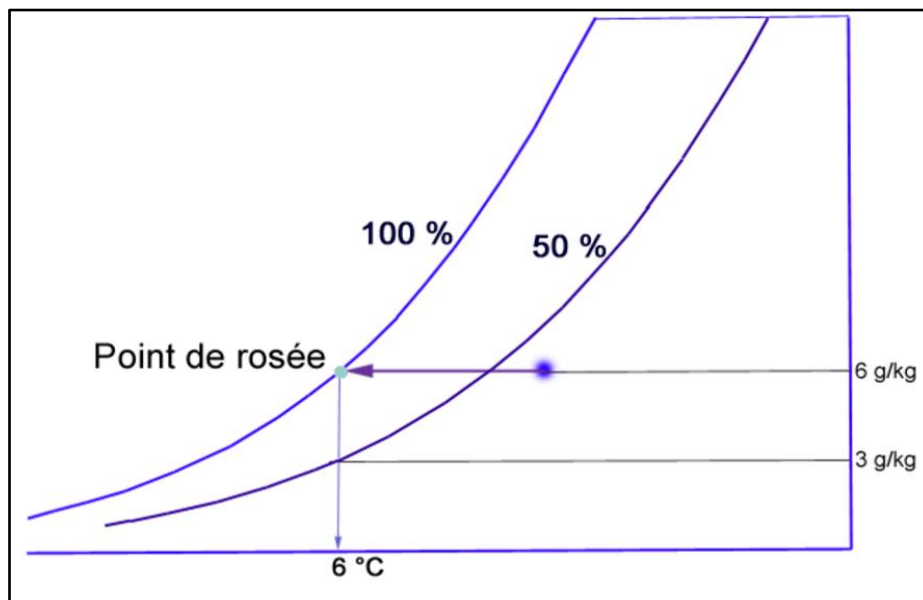
L'humidité relative de l'air est dite qu'elle est au maximum (100 %), lorsque l'air (situé sur la ligne de saturation), est saturé de vapeur d'eau. L'humidité relative dans cette ligne est constante [84].

Si la teneur en vapeur d'eau est divisée par 2, l'air se trouvera sur une ligne saturée de moitié, c'est-à-dire à l'humidité relative égale à 50 %.

Un réseau de courbes à différentes valeurs de l'humidité relative constante, peut être tracé sur le graphe.

**Remarques :**

- La valeur de l'humidité relative est donc comprise entre 0 et 1 (ou 0 et 100%).
- Quand l'humidité relative égale 0, dans ce cas l'air est absolument sec.
- Quand l'humidité relative égale 1, dans ce cas l'air est à l'état de saturation.
- Plus la  $P_o$  de vapeur d'eau est proche de la  $P_{vs}$ , Plus le degré hygrométrique est élevé [76-79-86].



**Figure 9 : diagramme de l'humidité relative. [84]**

*(Source F. Cabeza - Mai 2002)*

❖ **Température de rosée :**

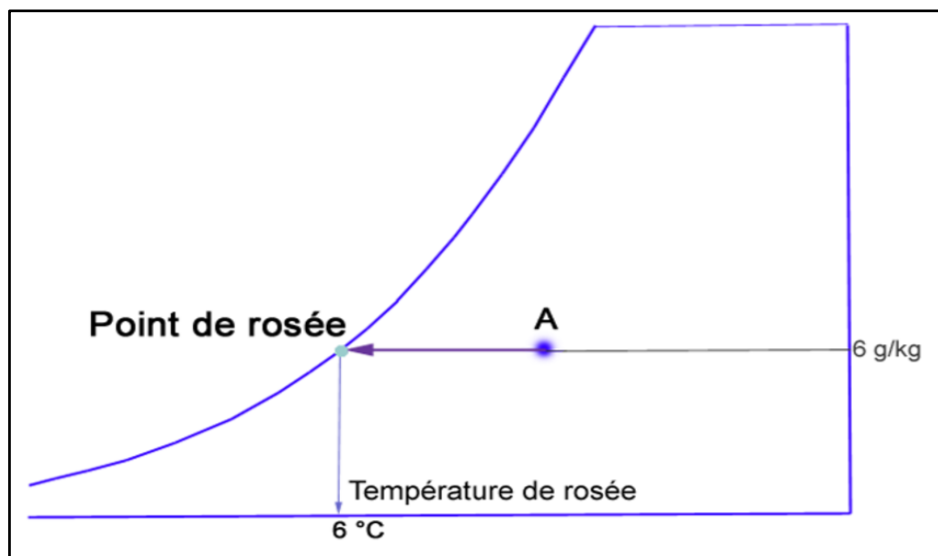
« La température rosée ou point de rosée est obtenu quand la vapeur de l'eau présente dans l'air commence à se liquéfier (condenser) lorsqu'elle entre en contact avec une paroi froide refroidie doucement. Formant par la suite des gouttelettes d'eau » [79].

Supposons un volume d'air qui serait refroidi, tout en maintenant son humidité spécifique constante. Cet air perdra au fur et à mesure sa capacité à évaporer l'eau. Lorsque tout l'air est saturé, une réduction supplémentaire de la température provoquera une condensation partielle de la vapeur d'eau, et nous savons dans ce cas que nous avons atteint le point de rosée de l'air. Le point de rosée est symbolisé par  $\eta_r$  ou  $t_r$  [76-85-87].

Autrement dit : Si on part d'un point A du diagramme (de droite à gauche), sur une isohyde, on tombe sur la courbe de saturation en un point nommé température de rosée ou point de rosée, dont la température exprimée sur l'axe des abscisses est la température de rosée de A appelée «  $t_r$  ».

La «  $t_r$  » dépend de la  $T^\circ$  sèche, de l'humidité absolue donc de la pression partielle de vapeur d'eau [84].

La «  $t_r$  » d'un environnement, sur le diagramme de l'air humide, correspond à l'intersection entre une droite du niveau du point d'environnement et la courbe de saturation, puis la projection sur l'axe des abscisses.



**Figure 10 : Diagramme du point de rosée. [84]**

*(Source : Source F. Cabeza - Mai 2002)*

### ❖ Température de bulbe humide :

« Si on se déplace, d'un point A du diagramme, sur une isenthalpe, la température au point de la courbe de saturation représentée sur l'axe des abscisses est généralement appelée température humide  $\eta_h$  ou  $t_h$  du point initial considéré » [84].

La température humide ou température de bulbe humide est la température exprimée par un psychromètre. Ce dernier servait à mesurer le niveau d'humidité d'une zone, avant l'arrivée des instruments de mesure électroniques.

Sur le diagramme de l'air humide, l'air arrive à la saturation en suivant une isenthalpique. En déterminant la température de saturation et la température normale, on peut conclure le niveau de l'humidité relative de l'air sur le graphe [76-84].

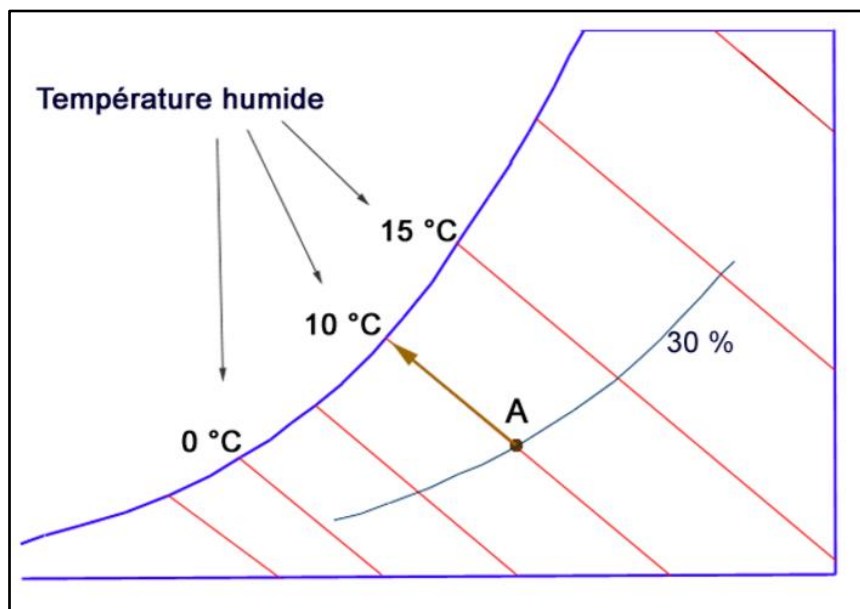


Figure 11 : Diagramme de température de bulbe humide [84]

(Source : Source F. Cabeza - Mai 2002)

### ❖ Température de bulbe sec :

La température sèche, située sur l'axe des abscisses, représente une grandeur fondamentale du diagramme de l'air humide. Elle est symbolisée par «  $t_s$  » et exprimée en °C.

Les lignes qui sont parallèles à l'axe des ordonnées, nommées « isothermes » sont des lignes où la température sèche est constante [84].

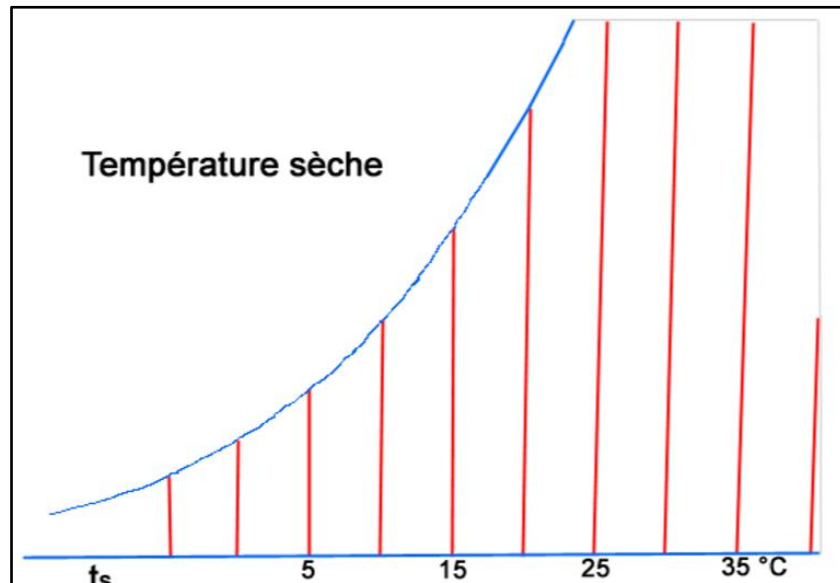


Figure 12 : Diagramme de température de bulbe sec. [84]

(Source : Source F. Cabeza - Mai 2002)

#### ❖ Enthalpie spécifique :

« L'enthalpie spécifique représente la quantité de chaleur présente dans l'air humide dont la masse d'air sec est de 1 kg. Elle s'exprime en kJ/kg (ou en kcal/kg, autrefois). Autrement dit, c'est la somme des quantités de chaleurs sensible et latente de l'air sec et de la vapeur d'eau rapportée au kilogramme d'air sec » [79- 84].

L'enthalpie présente dans l'air peut aussi être exprimée par le diagramme de l'air humide.

L'ensemble de droites obliques axiales à l'échelle des enthalpies forme des lignes à enthalpie constante, nommées « isenthalpes » [84].

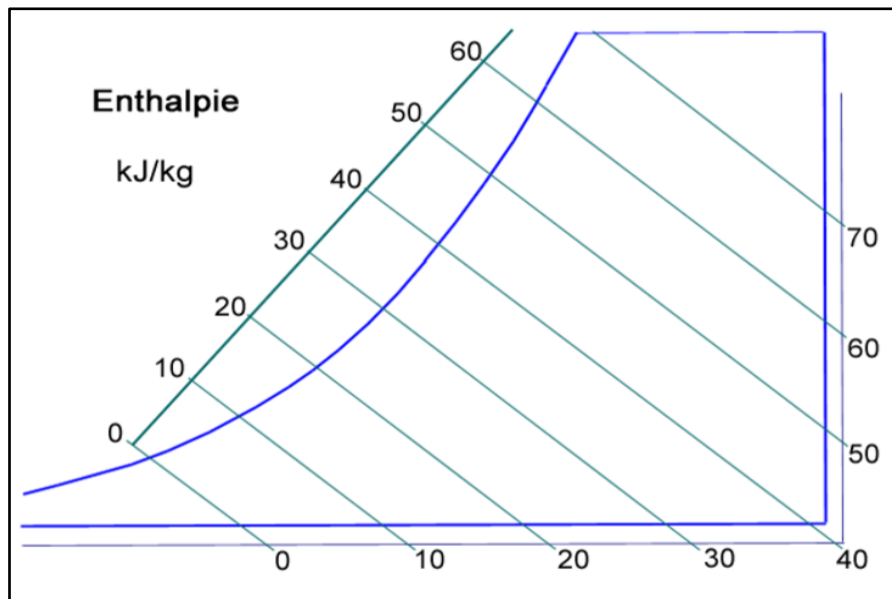


Figure 13 : Diagramme de l'enthalpie spécifique. [84]

(Source : Source F. Cabeza - Mai 2002)

#### ❖ Masse volumique :

« La masse volumique représente la masse d'air sec occupé par  $1\text{m}^3$  d'air humide. Les lignes qui sont inclinées légèrement vers la gauche représentent la masse volumique constante, symbolisée par  $(\rho)$  et exprimée en  $\text{kg}/\text{m}^3$  ». [84]

Il suffit de connaître juste 2 grandeurs physiques de l'air humide (considéré pris à une pression atmosphérique donnée) pour préciser son état, tandis que le reste des autres grandeurs peuvent être indiquées à l'aide du diagramme de l'air humide. [84]

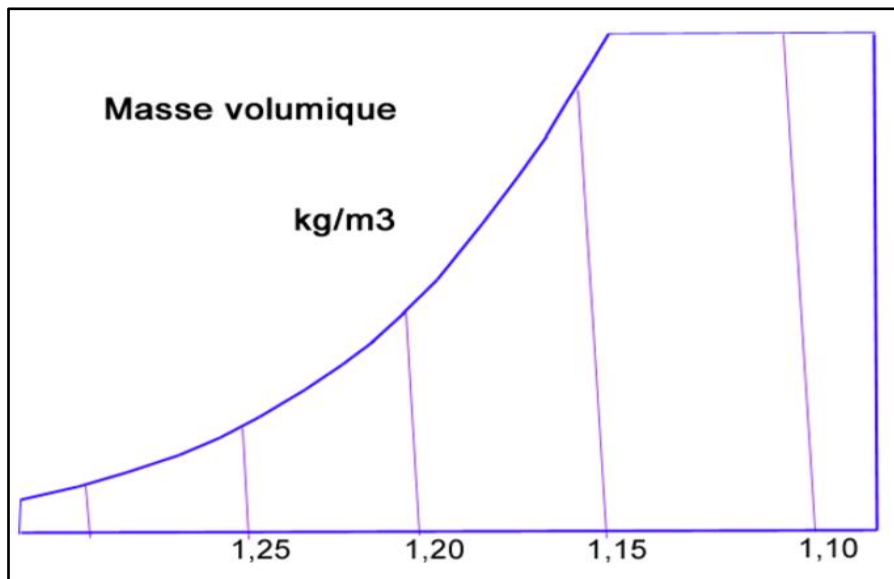


Figure 14 : Diagramme de la masse volumique. [84]

(Source : Source F. Cabeza - Mai 2002)

#### 2.6.1.2.2. Diagramme de l'air humide (ou diagramme psychrométrique) :

Les calculs des caractéristiques de l'air humide étant fastidieux et presque toujours répétitifs, un diagramme de l'air humide est ainsi établi pour déterminer graphiquement, toutes les caractéristiques de l'air en connaissant au moins deux d'entre elles.

Ce diagramme ronéotype sous forme d'un graphe les évolutions de l'air au moment d'un traitement. Il a été établi pour une masse d'air sec de 1 kg et une pression atmosphérique généralement égale à la pression atmosphérique normale (101325 Pa), donc pour une altitude de 0 m. Au-delà, il faut rectifier [85-88].

##### a. Principaux diagrammes psychrométriques :

Les diagrammes de l'air humide diffèrent par : [79-86-88]

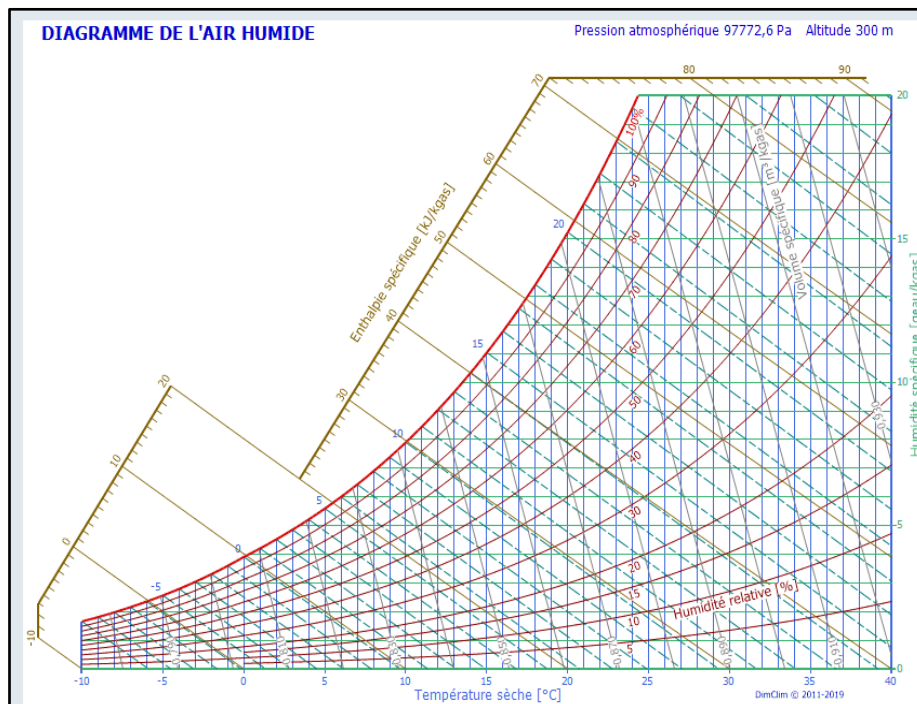
- L'enthalpie spécifique.
- L'humidité absolue.
- Le calcul de la Pvs.
- L'angle des axes de coordonnées.

Et on distingue :

- CARRIER : Coordonnées rectangulaires ( $\alpha = 90^\circ$ ).
- A.S.H.R.A.E : Coordonnées non rectangulaires ( $\alpha = 88^\circ$ ).
- C.O.S.T.I.C : Coordonnées non rectangulaires ( $\alpha = 92^\circ$ ).
- PORCHER : Coordonnées non rectangulaires ( $\alpha = 92,5^\circ$ ).
- MOLLIER : Coordonnées non rectangulaires ( $\alpha = 135^\circ$ ).

Les différents types de diagrammes cités ci-dessus sont utilisés selon les concordances de chacun, ils sont comparables et donnent des résultats presque similaires.

**b. Exemple de Diagramme de l'air humide :**



**Figure 15 : Le diagramme psychrométrique. [79]**

(Source : DIMCLIM)

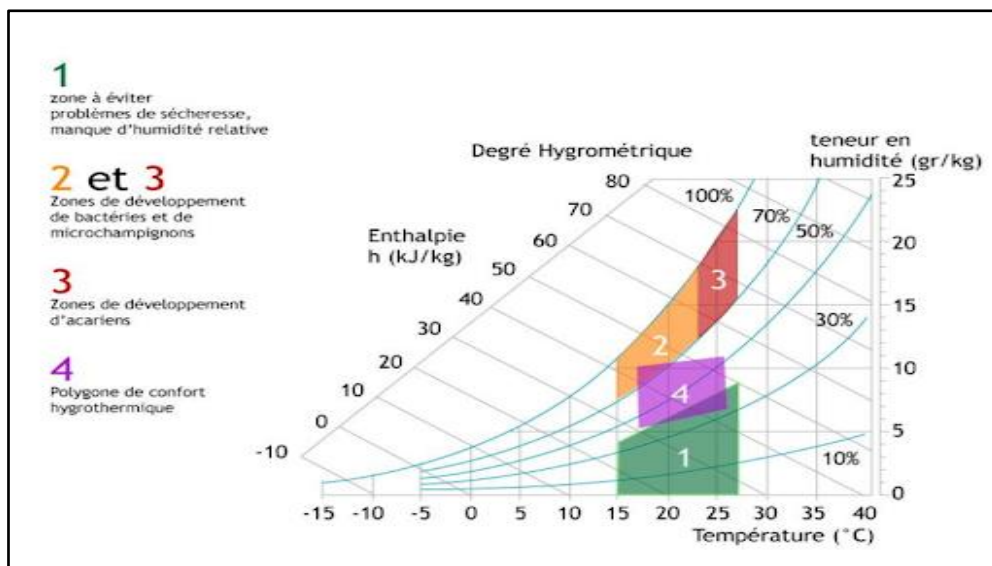


Figure 16 : Les différentes zones du confort thermique [89]

## 2.7. La surveillance de l'air

Un type de surveillance essentiel concerne le contrôle, l'entretien, la manutention et la réparation de certains éléments du système de traitement d'air à la charge du service technique. Au sein de l'URC, le système gestion technique centralisé (GTC) surveille en permanence l'hygrométrie, la température, et la perte de charge sur tous les éléments de traitement d'air de sorte que la dérive puisse être observée ou non, et que les dysfonctionnements puissent être analysés plus facilement. Le manomètre de contrôle placé à la sortie de la zone de reconstitution des cytotoxiques aide le technicien du service à ajuster les paramètres de fonctionnement. Le remplacement des filtres est fait conformément aux instructions de perte de charge du fournisseur. Une commande d'alarme est saisie dans le système gestion technique centralisé pour chaque filtre présent sur chaque centrale de traitement d'air [30-33].

Le préfiltre gravimétrique est remplacé en moyenne tous les deux mois, la durée de vie du filtre intermédiaire opacimétrique est de 8 mois, et le filtre à haute efficacité est généralement remplacé tous les 18 mois.

Un deuxième type de surveillance comprend l'analyse de la propreté de l'air y compris la mesure de l'intégrité des filtres, le contrôle particulaire et de biocontaminants [30-33]. Actuellement, cette analyse se justifie dans les établissements de santé et centres d'oncologie

uniquement dans les zones à atmosphères contrôlées (ZAC) telle que l'unité de reconstitution des cytotoxiques.

Une fois par an, c'est la fréquence de cette analyse déterminée par le comité de lutte contre les infections nosocomiales. Toutefois, la survenue d'une épidémie par exemple ou en cas de travaux, des analyses annexées seront organisées et programmées. Chaque année, une date d'analyse est fixée en fonction du changement des filtres et d'autres événements imprévus comme le cas de cette année à cause de la pandémie du coronavirus.

Les zones d'échantillonnage pour déterminer la propreté particulaire et microbiologique de l'air sont fonction du volume de la zone et de la nature de l'activité exercée.

Les paramètres recherchés dans de cette analyse et les spécifications de conception de l'installation de traitement d'air pour la zone de reconstitution des cytotoxiques sont : les pressions différentielles ; le taux de renouvellement d'air ; la température ; le débit d'air soufflé et d'air neuf ; la vitesse d'air ; l'humidité relative ; l'intégrité des filtres ; la propreté particulaire ; la propreté microbiologique ; la cinétique de décontamination.

### **2.7.1. Le suivi de l'air extérieur**

C'est en 1997, que le ministère de l'environnement au Maroc a décidé de mener des campagnes en vue d'évaluer la qualité de l'air, à cet effet et à l'aide d'un laboratoire mobile, l'agglomération de Rabat fut soumise à cet expérience, l'objet est d'évaluer la pollution dans la ville en comparaison avec les concentrations mesurées aux différentes normes. Les résultats ont poussé à une sensibilisation pour que les pouvoirs publics réalisent des stations fixes de mesure en permanence de la qualité de l'air. [90]

Plusieurs dispositifs et instruments techniques assurent cette activité tels que :

#### **2.7.1.1. Le réseau du monitoring de la qualité d'air**

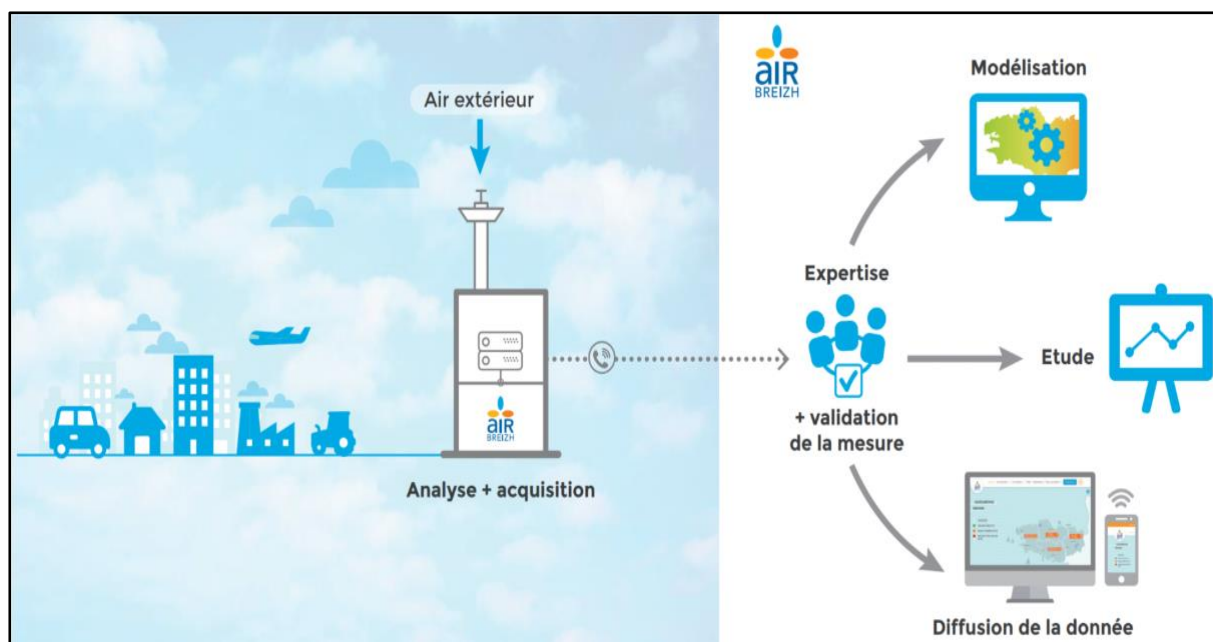
Il se compose en général, d'une station équipée d'un analyseur pour la mesure en permanence des polluants de l'air, d'une ligne téléphonique (modem) de transmission de données, d'un système d'acquisition de données et d'un serveur pour le traitement de l'information.

Aujourd'hui, le réseau du monitoring de la qualité d'air compte 29 stations fixes dont le but est la prévention, la mesure et l'information du public, les décideurs et les autorités locales.

Ces stations sont réparties sur différentes villes du Maroc : [90]

- 13 Stations entre Casablanca et Mohammedia.
- 03 stations à Marrakech.
- 02 stations à El Jadida.
- 01 seule station dans chacune de Tanger, Rabat, Salé, Kénitra, Settat, Safi, Benslimane, Fès, Essaouira, Agadir, Khouribga.

La figure 17 suivante illustre le schéma d'un réseau du monitoring de la qualité de l'air.



**Figure 17 : Architecture d'un réseau de surveillance de la qualité de l'air [91]**

(Source : AIR BREIZH)

### **2.7.1.2. Laboratoire mobile de mesure de la qualité de l'air**

Ce dispositif a pour objectif : [90]

- La réalisation d'une évaluation de la pollution de l'air dans la ville.
- Implantation de nouvelles stations pour la mesure de la qualité d'air.
- Amélioration du monitoring effectué par les stations fixes.
- Répondre à l'impact des unités industrielles, évaluation de la qualité de l'air, ainsi que les autres préoccupations locales.
- Analyser la représentativité des stations de mesure.

### **2.7.1.3. Modélisation**

Les modèles permettent une meilleure compréhension de l'interaction entre les conditions météorologiques, les émissions de contaminants atmosphériques, et les niveaux de pollutions mesurés en milieu rural ou urbain. Ce sont des outils indispensables pour : [90]

- Evaluer des mesures de minimisation des émissions de polluants atmosphériques sur le long terme, et comprendre les phénomènes de pollution atmosphérique.
- Réaliser une évaluation de l'efficacité des politiques de minimisation des émissions de contaminants atmosphériques à travers les secteurs d'activités ou à travers des prévisions, afin d'atteindre les objectifs requis en matière de qualité de l'air.
- Déterminer la tendance des bulletins quotidiens pour notifier et avertir les autorités compétentes lorsqu'il y a risque de dépasser les seuils.
- Etablir des cartes de concentrations des contaminants atmosphériques à partir des mesures temporaires afin d'appréhender la qualité de l'air en tout point d'une zone donnée.

### **3. Les avantages et les inconvénients d'un système de traitement d'air**

#### **✓ Les avantages :**

- La filtration dilue les concentrations (ou disperse) des particules viables et non viables en suspension dans l'air qui peuvent causer des maladies infectieuses et/ou contaminer les préparations. Ainsi, des taux de ventilation plus élevés réduisent la prévalence des maladies infectieuses aéroportées [92-93].

- Des taux de ventilation élevés (supérieurs à 10 litres / seconde par personne), jusqu'à environ 20 à 25 litres / seconde par personne, sont associés à une diminution significative de la prévalence des symptômes du syndrome des bâtiments malsains ou à une amélioration de la qualité de l'air perçue dans les locaux [94-95].

- Une ventilation améliorée peut augmenter les performances des tâches et la productivité dans l'environnement du local [96].

- L'humidité intérieure est influencée par les taux de ventilation. La ventilation réduit généralement les niveaux d'humidité à l'intérieur [97].

- Des risques accrus de cancer du poumon, de crise cardiaque, de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral ont été liés à l'exposition à la fumée de tabac ambiante et aux produits de désintégration du radon. Les taux de ventilation réduisent généralement les concentrations intérieures de ces agents [98].

#### **✓ Les inconvénients :**

- Certains micro-organismes peuvent se développer dans les serpentins de refroidissement et les bacs d'égouttement, ainsi que dans les humidificateurs d'air et les tours de refroidissement, provoquant ainsi des maladies ou des symptômes respiratoires, tels que la légionellose et la fièvre des humidificateurs [99]. Des preuves supplémentaires ont été fournies par une étude d'intervention en aveugle qui a montré une réduction significative des symptômes respiratoires et autres pendant les périodes d'irradiation ultraviolette des serpentins et des casseroles dans les immeubles de bureaux [100].

- Des taux de ventilation bas (inférieur à 10 litres/ seconde par personne) sont associés à des prévalences significativement plus élevées d'un ou plusieurs problèmes de santé ou à une mauvaise qualité de l'air perçue dans les locaux [94].

- Les taux de ventilation inférieurs à un demi-renouvellement d'air par heure constituent un risque pour la santé dans les locaux en Norvège [95-101].

- Une humidité intérieure très élevée est associée à une croissance accrue de micro-organismes tels que les moisissures et les bactéries [97].

- Une humidité relative supérieure à environ 50% augmente les niveaux d'acariens à l'intérieur. De faibles taux de ventilation peuvent donc augmenter la prévalence ou l'intensité des symptômes allergiques et autres [102].

- Les microorganismes pathogènes peuvent être transportés par les systèmes de ventilation, et certaines données indiquent que des taux de ventilation inadéquats dans les locaux des hôpitaux influencent l'exposition aux agents infectieux en suspension dans l'air, tels que les bacilles tuberculeux [98]. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour spécifier les exigences minimales de ventilation des hôpitaux en relation avec la propagation des maladies infectieuses aéroportées [93].

#### **4. Les progrès récents sur les systèmes de ventilation**

Un système de ventilation efficace ajuste ses divers composants tels que le chauffage, le refroidissement, la filtration de l'air, la distribution d'air, le débit d'air et les taux de renouvellement d'air en fonction de l'environnement, des besoins du clinicien et du patient. Les systèmes modernes ont la capacité de contrôler la qualité de l'air intérieur en évaluant la température, la concentration de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), l'humidité et les débits d'air et en les ajustant en fonction de l'environnement de travail. Un « HVAC intelligent » peut détecter l'interaction entre les opérateurs et la zone à atmosphère contrôlée et modifier l'environnement de travail en fonction des besoins, avec une utilisation minimale d'énergie thermique ou électrique, contribuant ainsi à la conservation de l'énergie visant à créer un « hôpital vert ou éco-responsable » [103-104]. Compte tenu des besoins variés en matière de ventilation pour divers lieux ainsi que les opérateurs, un progrès supplémentaire dans ce domaine est une

évolution vers « la ventilation personnalisée », où les terminaux d'alimentation en air sont situés à proximité de la zone de respiration des opérateurs qui peuvent réguler la température et l'humidité et ainsi leur propre qualité de l'air inhalé [105].

# *Deuxième partie : Les zones confinées*

## **I. Introduction**

Une zone confinée fait référence à un espace partiellement ou entièrement clos qui n'a pas été construit pour être occupée en permanence par les personnels, elle dotée de moyens d'accès limités ou difficiles (en cas d'incident) même pour les secouristes.[106]

Cependant, de temps à autre, ces zones doivent être accessibles pour la réparation, la maintenance, le nettoyage, l'inspection, etc... [107]

La conception et l'emplacement d'une zone confinée, limitent les échanges de l'air avec l'environnement extérieur. Ceci peut, dans certains cas, provoquer un danger pour la santé des opérateurs qui y pénètrent à cause des agents chimiques et matières utilisés, l'insuffisance de ventilation mécanique ou naturelle, et également à cause de la nature des travaux qui y sont effectués [108-109-110].

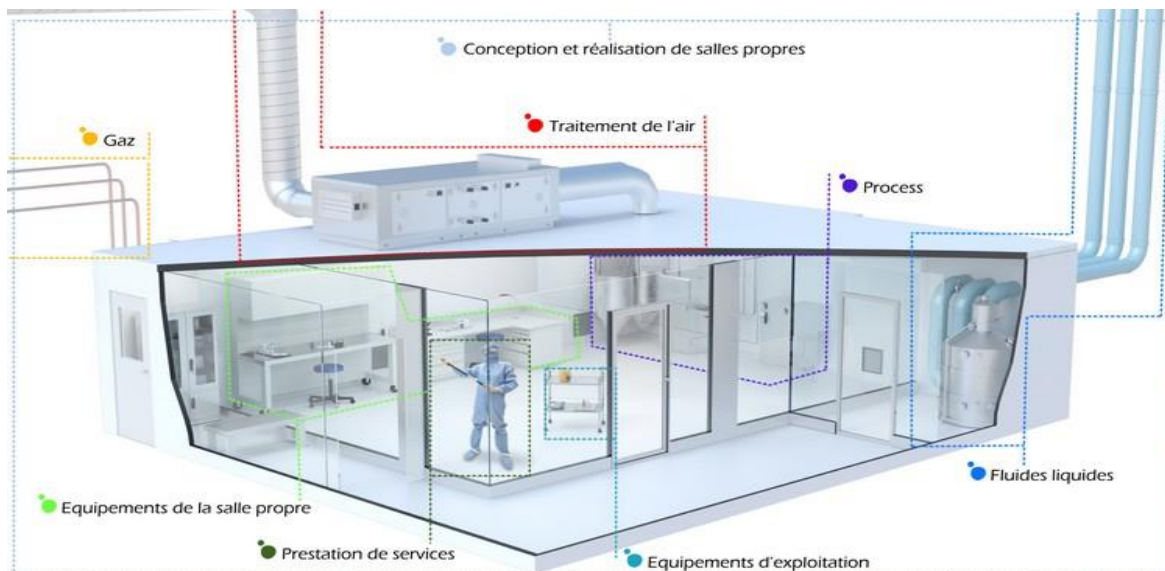
Plusieurs secteurs d'activité travaillent dans des zones confinées et beaucoup d'opérateurs et personnels sont concernés. Parmi ces secteurs on trouve :

- **Les Etablissements de santé**, les industries pharmaceutiques, la biotechnologie, les dispositifs médicaux, le domaine nucléaire, les nanotechnologies, le domaine agro-alimentaire, et le domaine du cosmétique etc... [111]

Dans ces zones, les dangers sont bien réels, ils peuvent même provoquer des accidents graves voire mortels, dus à l'épuisement de l'oxygène l'air, de gaz toxiques et/ou explosifs etc....

Tout personnel impliqué dans les risques de ces activités doit recevoir une formation initiale et continue approuvée par l'établissement, y compris une formation pour la manipulation en toute sécurité et la gestion des fuites ou des déversements. Chaque personnel doit avoir un guide indiquant la formation initiale et continue pour les manipulations sûres.

L'accès dans une zone confinée est contrôlé, par conséquent, il est nécessaire que le personnel autorisé et qualifié procède à une analyse préliminaire approfondie des risques en vue de définir les mesures de prévention et de protection à mettre en œuvre pour non seulement minimiser les risques d'accidents, mais également contrecarrer les risques qui en résultent [112-113].



**Figure 18 : Schéma d'une zone confinée (Source : Aspec) [114]**

## **II. La contamination dans la zone confinée**

### **1. Sources de la contamination**

Les sources et les voies de contamination des produits cytotoxiques varient selon les zones de production. En effet, chaque zone présente une combinaison distincte de facteurs de risque environnementaux tels que l'architecture, la conception, le climat, etc... [115]. Les combinaisons de ces facteurs de risque environnementaux affectent la propagation et la fréquence des biocontaminants et particules exogène et/ou endogène et ont par la suite un effet sur le risque de contamination des préparations cytotoxiques. Principalement, les agents particuliers ou pathogènes peuvent contaminer les produits sur place par diverses voies, notamment : les dépôts atmosphériques, le comportement de l'homme et sa gestuelle, etc... [116].

## 2. La contamination microbiologique

La biocontamination ou la contamination microbiologique est définie, selon la norme ISO 14698, comme étant la contamination par des particules viables, il s'agit généralement de virus, bactéries, champignons ou levures qui sont présentes en partie dans l'environnement mais provenant principalement de l'homme. [117]

L'air et les surfaces sont naturellement contaminés par des micro-organismes d'origine environnementale ou humaine. [118]

De plus, l'Homme possède une flore microbienne commensale importante (voir figure 19).



Figure 19 : Les Contaminants microbiens chez l'homme. [119]

(Source : Pinterest / Denise Deléglise)

Ils peuvent être des agents pathogènes, voire même des germes qui induisent des spores ou ceux responsables de la formation de spores. La dégradation de certaines bactéries peut amener à la production d'endotoxines, substances pyrogènes susceptibles d'entraîner des inflammations chez les patients.[120]

La contamination microbienne peut avoir également pour origine les matériels et produits provenant d'industries à moindres exigences que l'industrie pharmaceutique.

Afin de minimiser le risque de contamination par des microorganismes, il est donc nécessaire de lutter contre tous les types de contaminant en général et essentiellement les particules, au cœur de ce travail.

### **3. La contamination particulaire : [121]**

Les particules ont plusieurs origines : les instruments de travail, les fibres textiles, les vêtements, le maquillage, les particules biologiques comme les cheveux, l'usure des machines et équipements, et squames. Ce sont des particules inertes dites non viables, caractérisés par leur diamètre. Les particules sont de tailles variables, les plus petites se trouvent en suspension dans l'air, tandis que les particules de grandes tailles se trouvent sédimentées.

Comme précisé dans la partie « Traitement de l'air », l'Homme est la principale source de contamination particulaire, et la charge des particules émises dépend directement de ses gestuelles et ses comportements. Une personne au repos relargue beaucoup moins de particules dans l'air qu'une personne en mouvement continu.

Contrairement à la contamination microbiologique, en réalité les particules ne présentent pas, à eux même, un risque pour les patients et les personnels, mais les particules de grosses dimensions (dont le diamètre est de l'ordre de  $5\mu\text{m}$ ) semblent vectoriser les germes provoquant ainsi des éventuelles biocontaminations.

#### **3.1. Air extérieur**

Le diamètre des particules contenues dans l'air de l'environnement extérieur est supérieur à  $0,1\mu\text{m}$  et est compris entre  $5.10^8$  à  $1.10^{10}$  particules par mètre cube, soit un niveau inacceptable pour la préparation des cytotoxiques. Le traitement de l'air permet de s'affranchir de ces particules externes par la mise en place des filtres.

#### **3.2. L'Homme**

Des gestuelles raisonnables, minimales, et bien maîtrisée en zones confinées, permet de minimiser considérablement la génération particulaire.

La figure 20 illustre le nombre de particules que les humains peuvent émettre en fonction de leurs comportements et de leurs gestes :

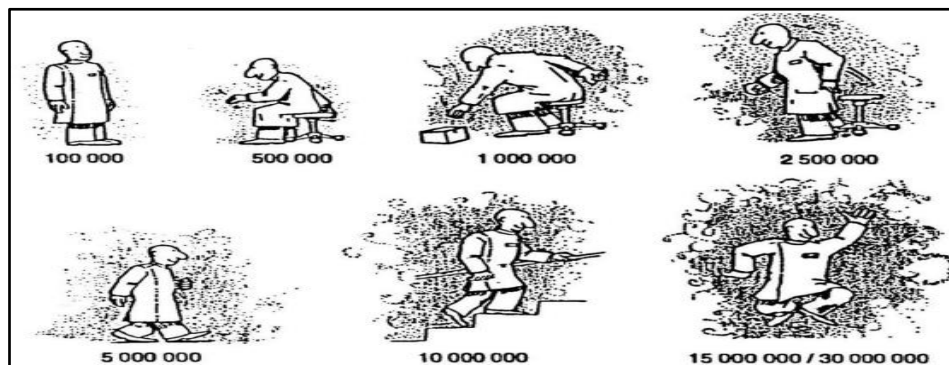


Figure 20 : Nombre de particules de plus de 0,5 µm émises par minute selon l'activité de l'individu (Source : Guide ASPEC) [122]

### 3.3. Influence de la taille des particules sur leur comportement

Pour des particules de diamètre supérieur à 5µm, à mesure que la granulométrie augmente, le coefficient de sédimentation augmente également, sachant que selon les BPP et les BPF, les tailles de particule de référence sont 0,5 et 5µm.

La figure 21 illustre le comportement des particules dans l'air en fonction de leurs tailles.

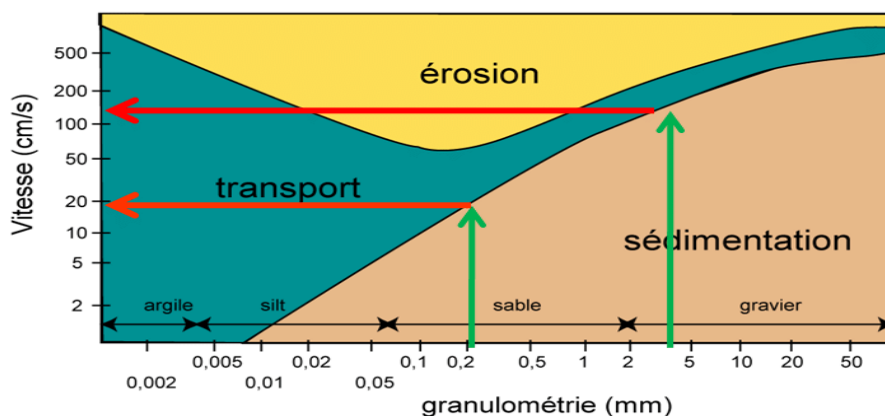


Figure 21 : Comportement des particules selon leur taille [123]

(Source : Diagramme classique de Hjulström / Pierre-Yves Descote)

## 4. La contamination chimique

La contamination chimique peut être caractérisée par la présence d'agents cytotoxiques qui présentent un risque réel pour les opérateurs, la santé des patients, l'environnement intérieur de la zone confinée, ainsi qu'aux produits finis. Ce type de contamination s'apparente à une contamination croisée et est davantage liée à des défauts techniques et/ou organisationnels [124-125].

## III. La maîtrise des flux d'air dans une zone confinée

L'objectif de la maîtrise des flux d'air dans une zone confinée ou zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est la maîtrise de biocontamination et de la contamination particulaire. Cette maîtrise nécessite des monitorings rigoureux de certains paramètres comme : le taux de brassage d'air, la dépression ou la surpression de la zone, la contamination microbiologique de surface, l'empoussièrement, et l'aérobiocontamination, etc...

A noter que :

- Les particules doivent toujours suivre les mouvements de l'air.
- L'air doit être propre au sortir des filtres.
- Les bouches de reprise représentent les endroits les plus contaminés.

Selon la mode de travail, le flux d'air peut être soit : [126-127]

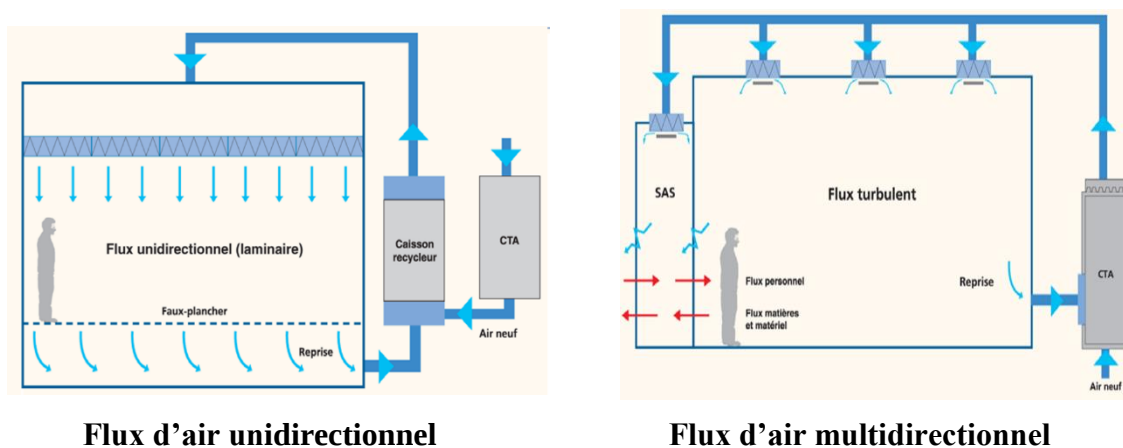
✓ Unidirectionnel (Laminaire) :

- Classe ISO 5 et inférieures.

✓ Non unidirectionnel ou multidirectionnel (Turbulent) :

- Classes ISO 9 à ISO 6.

**Flux d'air mixte**



**Figure 22 : Les types de flux d'air dans une salle propre.**

*(Source : BCMI SAS- Guide de l'Ultrapropreté). [128]*

Le flux d'air laminaire est une diffusion de l'air qui se fait d'une manière unidirectionnelle dont les mouvements des filets partent dans les mêmes directions (rectilignes et parallèles), utilisés obligatoirement dans les domaines qui requièrent un haut degré de stérilité et de propreté, afin de réduire au maximum, le niveau de contamination au sein de la zone de travail. Ce type de diffusion de l'air a été adapté pour être utilisé dans le contexte d'une salle de reconstitution des cytotoxiques. Contrairement à un flux d'air multidirectionnel, le flux d'air laminaire permet d'éviter l'introduction, la rétention et la génération, dans la zone de reconstitution des cytostatiques, des particules et biocontaminants contenus dans l'air ambiant à l'aide d'une vitesse d'écoulement d'air d'environ 0,45 m/s pulsé à partir du plafond, et un débit horaire d'à peu près 1620 m<sup>2</sup>/h [129].

L'air de la zone confinée est par la suite poussé pour être éliminé par les bouches de reprise situées aux recoins de la zone et au bas des murs, puis traité pour circuler à nouveau dans la zone de travail. Ce système de traitement d'air permet l'élimination de particules et biocontaminants de 0.3µm avec une efficacité de 99.97% grâce à des filtres HEPA de haute efficacité. (Voir chapitre I). Ce type de flux d'air est suggéré pour les zones de classe A et B [130].

Pour le flux d'air turbulent, l'air traité se mélange avec de l'air ambiant, entraînant une dilution des particules et des contaminants microbiologiques contenus dans tout le volume de la zone confinée puis leur élimination par les trappes. Le flux d'air turbulent est utilisé dans le cas où l'installation des filtres de soufflage dans la zone confinée est impossible. Ce type de distribution est utilisé pour les zones de classe C et D [127].

## **IV. Règles et procédure de travail dans les ZAC**

### **1. Le danger des zones confinées**

Les Zones confinées sont dangereuses parce qu'elles se trouvent au sein d'une atmosphère qui ne se renouvelle pas aisément. Toute activité consommant de l'oxygène, libérant ou générant de fumées toxiques et tout autre agent chimique se produit ainsi dans un volume qui va amplifier très vite le danger lié à l'utilisation et à la présence de ces substances ou à la baisse du niveau d'oxygène dans la zone confinée. De plus, les opérateurs exposés ne pourront pas évacuer rapidement la zone s'ils rencontrent des difficultés car l'accès est limité à ces zones et causent également des problèmes pour les déplacements. Cela nécessite donc une évaluation des risques dans le cadre de l'élaboration d'une procédure de travail [107].

Une attention particulière devra donc être apportée à l'élaboration du plan d'intervention des secours en cas d'incident, car la plupart des accidents, qui surviennent au cours du travail en zone confinée, sont graves voire mortels. Pour cela, il faut être conscient et formé que la possibilité d'affronter des problèmes liés à la difficulté d'évacuer ou de porter secours à une victime est toujours valable en zones confinées, surtout si la topographie de la zone est défavorable, si la voie d'accès est restreinte ou si les locaux sont encombrés. Mais la vitesse d'intervention des secours en cas d'incident est primordiale lorsqu'il y a présence de produits provoquant une intoxication neurotoxique, insuffisance cardiaque, syndrome de détresse respiratoire aigüe.... [21-107]

Le danger réside en réalité dans la mauvaise aération ainsi que l'accessibilité difficile pour les opérations de secours. Dans une zone confinée plusieurs type de risque peuvent survenir, parmi les plus rencontrés sont :

- Asphyxie, l'anoxie ou l'hypoxie ;
- Empoisonnement ou intoxication ;
- Coincement ;
- Chute ou chute de produits dangereux ;
- Incendie et explosion ;
- Hautes températures ;
- Electrocutation ;
- Etc...



**Figure 23 : Incendie au sein d'un laboratoire. [131]**

*(Source : Unamur).*

## **2. Les mesures suivies avant de procéder au travail dans une zone confinée**

Pour pénétrer en toute sécurité dans une zone confinée, plusieurs mesures doivent être suivies et prises en considération, sur le plan d'organisation et sur le plan pratique. [132]

### **2.1. Sur le plan d'organisation**

- Une analyse des risques en faisant une évaluation et un inventaire de tous les risques qui peuvent survenir dans la zone confinée en question. Ainsi une attention particulière aux produits qui vont être utilisés.

- Un défaut de communication d'informations entre les formateurs et les personnels, car certains risques peuvent ne pas être connus par les opérateurs. Donc une communication solide est importante.

- Des consignations adaptées ;
- Encadrement et de suivi des travaux.
- Contrôle atmosphérique avant et pendant le confinement ;
- Des mises en sécurité d'installations adaptées.
- Des équipements de protection adaptés ;
- Elaboration des procédures qui concernent les mesures à prendre en cas d'incident.

Le manque d'organisation, de documentation, de préparation aux interventions, une mauvaise compréhension des conditions des installations ou l'utilisation d'outils inappropriés peuvent provoquer des accidents.

## **2.2. Sur le plan pratique**

Il faut prendre au moins les mesures suivantes avant de pouvoir pénétrer dans une zone confinée :

- Zone à l'entrée de la zone confinée :

Il faut souligner qu'il s'agit d'une zone confinée, et interdire l'accès par l'utilisation des moyens de signalisation. La zone confinée doit être suffisamment grande pour mettre en place des moyens d'intervention, faciliter aux personnels qui pénètrent dans l'espace clos et aux surveillants d'utiliser des EPI et assurer l'évacuation de la victime. La zone de travail et la voie d'évacuation doivent rester libres au moment du travail.

- Aération :

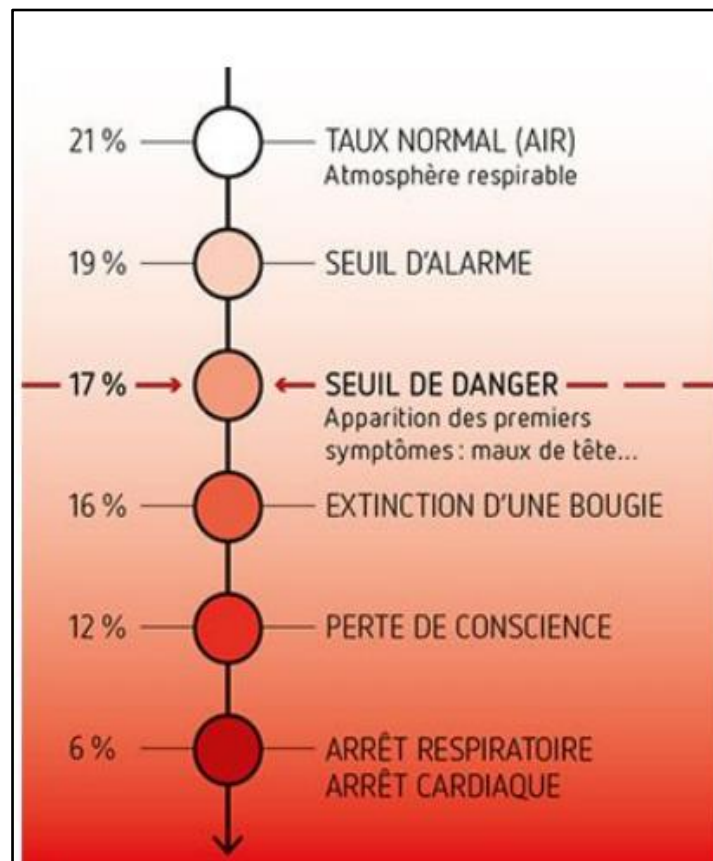
La zone confinée doit être bien aérée avant et pendant la pénétration, pour évacuer les substances toxiques et stabiliser le niveau d'oxygène. L'aération se fait soit d'une manière naturelle, soit forcée à l'aide d'une ventilation mécanique.

- Mesure de la teneur en oxygène, des matières toxiques et du risque d'explosion :

La mesure doit être basée sur la présence de substances potentiellement dangereuses. Les mesures sont effectuées habituellement par le responsable avant et durant le travail dans la zone confinée.

Les règles suivantes s'appliquent avant de pénétrer dans la zone confinée :

- Le niveau d'oxygène est de 19 à 21 % vol. (voir figure 24).
- La concentration de vapeurs et de gaz explosifs et inflammables doit être inférieure à 10% de la limite inférieure d'explosivité (LEL = Lower Explosion Limit).
- Les concentrations de vapeurs, gaz, et poussières toxiques doivent être inférieures à la valeur limite définie pour la matière.



**Figure 24 : Les risques éventuels en fonction de la teneur en oxygène.**

(Source INRS). [133]

- Extincteurs et dispositifs de sécurité :

Les extincteurs ainsi que d'autres dispositifs de sécurité comme la couverture d'extinction doivent être toujours disponibles, et également adaptés à la nature des matériaux et matières utilisés pour le travail ou qui peuvent éventuellement se dégager au moment du travail.

- Surveillance en continue : le contact visuel pendant le travail en confinement est préférable

- Eclairage d'urgence.

- Etc...

### **3. L'intérêt de ventiler tout au long du travail en zone confinée**

En raison des mouvements aléatoires d'air au sein d'une zone confinée, il est nécessaire de considérer l'air comme non contrôlé et de procéder ainsi à la ventilation tout au long de la préparation même si les détecteurs ne signalent pas l'alerte. En effet, les dégagements des vapeurs et des produits toxiques non prévisibles peuvent s'y produire à n'importe quel moment: fuite de gaz, évaporation etc...

Les détecteurs sont donc installés afin de réagir au cas où un éventuel risque est proche. La mise en place d'une ventilation permet de renouveler l'air aux opérateurs et donc une augmentation du niveau de sécurité en minimisant au maximum les risques qui peuvent survenir par dilution des vapeurs toxiques [21-133].

# *Troisième partie : La reconstitution des cytotoxiques et préparations aseptiques*

## **I. Introduction**

En 2017, le taux d'incidence dans le monde a été estimé de plus de 9 millions de nouveaux cas atteint par le cancer par an, ce qui était près du double du nombre de 1990. Les taux de mortalité normalisés selon l'âge (ASDR) et les taux d'incidence normalisés selon l'âge (ASIR) du cancer chez les hommes étaient environ 1,5 fois ceux des femmes. Le cancer du sein a affiché le taux de mortalité le plus élevé chez les femmes en 2017. Les personnes âgées de plus de 50 ans courent un risque élevé de développer un cancer et le nombre de cas et de décès dans ce groupe d'âge représentait plus de 80% de tous les cancers dans tous les groupes d'âge. L'Asie a le plus lourd fardeau du cancer en raison de sa forte densité de population. Différents cancers dans divers pays du monde ont leurs propres caractéristiques. L'ASDR et l'ASIR de certains cancers majeurs ont montré des changements entre 1990 et 2017. [134]

Depuis la fin des années 1949, avec l'utilisation des moutardes à l'azote ainsi que leurs dérivés, la chimiothérapie anticancéreuse a joué un rôle de plus en plus important dans le traitement oncologique, et a donc réalisé des progrès considérables grâce au diagnostic précoce de certains types de cancers, à une bonne maîtrise des protocoles, à la prévention contre certains effets indésirables et à la découverte de nouvelles molécules. Face à cette augmentation, les effets observés lors de la manipulation de ces substances hautement réactives ont été largement décrits. De même, par la qualité de la préparation administrée, la reconstitution des cytotoxiques constitue un enjeu de santé publique à la fois en termes de protection des opérateurs, des patients, et de l'environnement.

Les médicaments cytotoxiques sont des produits à risque élevé. « *Le décret modifié N°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-27 du code de la sécurité sociale* » [135] ordonne des mesures préventives pour la reconstitution et le circuit des produits

cytotoxiques et requiert que cette reconstitution soit centralisée et sous la surveillance pharmaceutique au sein de l'unité de reconstitution des cytotoxiques.

Les chapitres 6 et 7 des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) stipulent l'activité de la préparation des cytotoxiques, cette préparation est guidée par une préoccupation essentielle qui est, à la fois, la sécurité pour les patients qui reçoivent les médicaments cytotoxiques, et pour les opérateurs qui les manipulent ainsi que pour les infirmiers qui les administrent. Et afin de manipuler ces produits en toute sécurité, il y a lieu de respecter les procédures rigoureuses, et avoir un équipement approprié pour ce type de pratiques, ainsi et sans oublier une formation initiale et continue des personnels. [136]

Au Maroc, le cancer représente l'un des principaux problèmes de la santé publique. Selon les données du registre des cancers de la ville de Casablanca, l'incidence annuelle des nouveaux cas dans le pays est estimée à 30.500, dont 16.775 nouveaux cas sont des femmes et 13.725 sont des hommes. Le cancer du sein occupe la première place chez la femme avec un taux de 36,1%, suivi du cancer du col de l'utérus avec un taux de 12,83%. Chez l'homme, c'est le cancer du poumon qui occupe la première place avec un taux d'environ 24 %. [137]

En France, l'incidence des cancers est en augmentation continue [138]. En 2018, on estime qu'il y a eu environ 382.000 nouveaux cas de cancer (204.600 chez les hommes et 177.400 chez les femmes) et environ 157.400 mortalités par le cancer (89.600 chez les hommes et 67.800 chez les femmes). Entre 1990 et 2018, les taux mortalité diminuent chez les 2 sexes, tandis que l'incidence apparaît stable chez les hommes mais celle des femmes ne cesse d'augmenter [139].

Les chiffres montrent que le cancer est la principale cause de décès chez les hommes, tandis que chez les femmes c'est la deuxième cause. Cependant, le taux de décès est en régression. Cette baisse du taux de décès chez les patients atteints par le cancer s'explique généralement par leur dépistage précoce, et donc par une prise en charge rigoureuse, et par les nouvelles thérapies, y compris l'immunothérapie et la thérapie ciblée. [140]

L'augmentation du nombre de patients cancéreux mène automatiquement à leur traitement, ce qui engendre toujours des besoins plus importants en ce qui concerne les reconstitutions des cytotoxiques.

Une des missions importantes dans le domaine de la reconstitution, c'est l'inspection permanente des préparations cytotoxiques, des locaux, des équipements, des formations spécifiques, etc..., et donc améliorer la démarche qualité auprès des personnels concernés.

Ensuite, on va traiter les propositions et les démarches d'inspection pour une meilleure organisation des médicaments reconstitués autour de plusieurs éléments de base.

Dans ce chapitre nous focaliserons notre attention sur la reconstitution des cytotoxiques au niveau de l'URC. Les centres d'oncologie ne dérogent pas à ce constat.

## **II. La reconstitution des cytotoxiques au sein d'une URC : enjeu de santé publique**

### **1. Protection du personnel et de l'environnement**

#### **1.1. Généralités**

Depuis la fin des années 1970, le risque professionnel en relation avec les préparations des produits cytotoxiques au sein des hôpitaux a été mis en avant. Habituellement, les dangers découlent généralement d'un contact direct de la substance cytotoxique avec la peau ou la muqueuse, ou de son inhalation (sous l'état d'aérosol médicamenteux) lors de la reconstitution sans précautions particulières ou à la suite d'un incident. Certains opérateurs et infirmières manipulant et administrant ce type de préparations, et d'après certaines données originales, ont confirmé les suppositions qui indiquent que la voie cutanée est responsable majoritairement des contaminations des voies urinaires par les cytostatiques [141-142]. Ainsi, un environnement contaminé au sein d'une URC pourrait être la cause d'une contamination cutanée. En 1999, une étude a montré une contamination épisodiquement importante au niveau des HFLA, et l'espace environnant, ainsi d'autres zones de préparations et également au niveau des sites d'administration dans les autres services même si les personnels avaient respecté les mesures de précaution [143-144]. L'une des justifications approchées serait l'évaporation de certains produits cytotoxiques (Le 5-FU, le Cyclophosphamide, etc...) qui ont, à température ambiante, une tension de vapeur très basse. Ces produits dangereux vont repasser dans l'environnement intérieur car ils ne sont pas retenus par les filtres HEPA des HFLA, d'où une surveillance

biométrologique est devenue une exigence et également devenue parmi les qualités des salles propres. Certains auteurs ont proposé une réévaluation indispensable des programmes concernant la protection des opérateurs exposés aux cytotoxiques [145]. Ainsi, une équipe hospitalière a mis-en-évidence une contamination extérieure des contenants des anticancéreux livrés par les industries [146]. Le fait d'interdire la diffusion de ces médicaments cytotoxiques dans l'environnement doit être l'idée clé pour guider la mise place et en œuvre d'une démarche de qualité, d'équipements, et de procédures pour lutter contre ce type de risque professionnel. La personne exposée au sein d'une URC concerne l'opérateur qui manipule ces cytotoxiques : pharmaciens, préparateurs, infirmières, etc....

Les risques d'exposition peuvent se situer au moment de la reconstitution des cytotoxiques à administrer, au moment de l'injection de ce type de médicaments au malade, lors de la gestion des déchets (seringues, flacons vides, etc...), lors de la gestion des selles, des urines, et des vomissures des malades et de l'asepsie du matériel et des zones souillées. Le risque réside dans le fait que plusieurs produits cytotoxiques se retrouvent inchangés ou sous l'état de métabolites actifs dans les urines, les selles, et les vomissures. Il est indispensable de réaliser un protocole de protection en vue de protéger les opérateurs qui sont en contact direct, et une formation spécifique sur les précautions à prendre [147]. Après une description des risques professionnels liés à la reconstitution des produits de chimiothérapie au niveau d'une URC, nous présentons les précautions à prendre en considération....

## **1.2. Les risques professionnels en relation avec la manipulation des cytotoxiques dans une URC**

Vu l'activité thérapeutique des cytotoxiques indissociable de leur toxicité, le risque demeure indiscutable. Pour les soignants, le danger est surtout corrélé au manque de mesures de protection ou à la suite d'un accident. Mais puisque l'exposition est réitérée à doses faibles sur de longues périodes, l'expression des symptômes est différente chez les personnels en comparaison avec celle décrite par les patients. Et en fonction de l'immunité, la nature des cytotoxiques, et la concentration de la préparation etc..., ces symptômes seront à l'origine de différents effets toxiques, d'anomalies graves, diverses et/ou irréversibles.

### **1.2.1. Les risques de contamination**

Les médicaments considérés comme dangereux comprennent ceux qui présentent une ou plusieurs des 6 caractéristiques suivantes pour les humains ou les animaux : [148].

- La cancérogénicité.
- La tératogénicité ou autres formes de toxicité pour le développement.
- La toxicité pour la reproduction.
- La toxicité pour les organes à faibles doses.
- La génotoxicité.
- Les nouveaux médicaments qui imitent ceux jugés dangereux.

Par conséquent, ces médicaments présentent un risque potentiel pour les opérateurs de la santé qui peuvent être exposés lors de leur reconstitution. [148].

Falck a publié, en 1979, la première preuve convaincante, dans une petite étude contrôlée, que l'activité mutagène a été trouvée dans l'urine des patients qui ont reçu une chimiothérapie ainsi que chez les infirmières qui l'ont administrée. Depuis lors, des preuves d'un risque significatif par exposition professionnelle ont été publiées [149-150]. Les principales voies d'exposition aux médicaments cytotoxiques sont le contact cutané et l'absorption, l'inhalation d'aérosols et de particules de médicament, l'ingestion et les blessures par objets tranchants [151-152].

Dans les années 1980, l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) a pris connaissance des pratiques de préparation de la chimiothérapie des établissements [19]. L'enquête qui a suivi a abouti à la citation des établissements pour leur incapacité à protéger les pharmaciens [153]. Le programme de manipulation sécuritaire, alors mis en œuvre, a été décrit dans l'American Journal of Hospital Pharmacy et est devenu la base du premier Bulletin d'assistance technique de l'American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) sur la manipulation des médicaments cytotoxiques [154-155-156].

Polovich a écrit, en 2004, un article important expliquant les risques qui sont associés à la manipulation des cytotoxiques et il a décrit en détail comment les minimiser [157]. La

contamination de l'environnement par des médicaments dangereux est également bien documentée et a été la principale raison de la mise en œuvre de lignes directrices dans la construction d'établissements de pharmacie où sont manipulés des médicaments cytotoxiques [158].

Les risques de contamination se situent à différents niveaux [159]. Les principaux lieux de contamination restent la zone de la préparation et les services de soins.

**Tableau VII : Lieux de contamination et personnes exposées.**

| Actions                                    | Personnes exposées                                                                     |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Réception et stockage des médicaments      | <u>A la pharmacie</u> : pharmaciens, internes, préparateurs                            |
| Préparation et administration              |                                                                                        |
| Administration au malade                   | <u>Au niveau du service de soins</u> : médecins, infirmiers, patients et son entourage |
| Nettoyage des excréments, vomissure...     |                                                                                        |
| Nettoyage des surfaces et matériel souillé | Agents de ménage                                                                       |
| Gestion des déchets                        | Agent de collecte des déchets                                                          |

### 1.2.2. Les différentes voies de contamination

Depuis les années 1970, beaucoup d'études ont montré une contamination urinaire par les cytotoxiques chez les personnels [142-144]. Les différentes voies de contamination étaient généralement par contact direct [160].

- **La voie percutanée** : malgré les mesures de précautions respectées par les personnels, il existe toujours le risque de contamination surtout que les industries délivrent parfois des flacons contaminés par des traces d'anticancéreux aux surfaces. Ou aussi par piqûre accidentelle lors de la préparation ou l'injection. [142-153-161-162-163].

- ***L'inhalation sous forme d'aérosol*** : la surpression qui réside au sein des contenants des produits cytotoxiques, permet que ces derniers se volatilisent à température ambiante lors de l'ouverture du flacon, comme la cisplatine, 5-FU et le cyclophosphamide etc....

- ***Par voie digestive*** : contamination possible par les mains ou objets contaminés portés à la bouche.

### **1.2.3. Les effets sur le personnel exposé**

Le CIRC ou le Centre International de la Recherche contre le Cancer est une agence (organisme de l'OMS) de recherche sur le cancer, basée à Lyon. En anglais, on l'appelle l'IARC (International Agency for Research on Cancer) [164]. Cette agence a pour mission la coordination et faire des études sur les causes des cancers humains, sur les mécanismes de la cancérogenèse et de formuler des stratégies pour lutter contre le cancer. A cet effet, certains facteurs professionnels et environnementaux qui peuvent éventuellement accroître le risque de cancer chez l'Homme, doivent être identifiés et classifiés par le CIRC. [165]

Le CIRC a pour rôle également l'examen du potentiel cancérigène de substances chimiques, de mélanges de produits, d'expositions professionnelles, d'agents biologiques et physiques, et de facteurs comportementaux.

Plus de 1000 agents ont été évalués, vers les années 1971, parmi lesquels près de 500 agents ont ainsi été classés comme étant cancérigènes ou potentiellement cancérigènes pour l'homme.

Le Centre International de la Recherche contre le Cancer définit 4 groupes correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'homme. Le groupe 2 est subdivisé en sous-groupe 2A et 2B. [165]

Ces groupes sont les suivants :

- Groupe 1 : agent cancérigène (parfois appelé cancérigène avéré ou cancérigène certain),
- Groupe 2A : agent probablement cancérigène,
- Groupe 2B : agent peut être cancérigène (parfois appelé cancérigène possible),
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérigénicité,
- Groupe 4 : agent probablement pas cancérigène.

Le tableau VIII résume les principes guidant le classement des agents en fonction du degré d'indication du risque et démontre leur nombre actuel dans chacun des groupes.

**Tableau VIII : Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérigénicité. [165]**

| Classe d'agents                                                         | Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire : principes généraux et particuliers de classement de l'agent dans le groupe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nombre d'agents classés<br>(au 26 Juin 2020) |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Agent cancérigène pour l'homme<br>(groupe 1)                            | <b>Principe général :</b> Indications suffisantes de cancérigénicité pour l'homme.<br><b>Exception :</b> Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérigénicité reconnu.                                                                                                                                                                                                                                               | 120 agents                                   |
| Agent probablement cancérigène pour l'homme<br>(groupe 2A)              | <b>Principe général :</b> Indications limitées de cancérigénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal.<br><b>Cas particulier :</b> Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associées à de fortes présomptions pour une cancérigénèse selon un mécanisme identique chez l'homme.<br><b>Exceptions :</b><br>- Seule base des indications limitées de cancérigénicité pour l'homme.<br>- Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A. | 88 agents                                    |
| Agent peut-être cancérigène pour l'homme<br>(groupe 2B)                 | <b>Principe général (2 formes) :</b><br>Forme 1 : Indications limitées de cancérigénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal.<br>Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal.<br><b>Cas particuliers :</b><br>- Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment.<br>- Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes.                                                           | 313 agents                                   |
| Agent inclassable quant à sa cancérigénicité pour l'homme<br>(groupe 3) | <b>Principe général :</b> Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal<br><b>Exception :</b> Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associées à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérigénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.                                                                                                                                                                                                                 | 499 agents                                   |
| Agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme<br>(groupe 4)     | <b>Principe général :</b> Indications suggérant une absence de cancérigénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire.<br><b>Cas particulier :</b> Indications insuffisantes pour l'homme associées à des indications suggérant une absence de cancérigénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.                                                                                                                                                                    | 1 agent<br>(caprolactame)                    |

Il faut savoir que les tissus et organes ciblés par le cancer sont fonction du produit cytostatique exposé. La plupart de ces molécules agissent sur les cellules malignes et sur les cellules bénignes également, à cause de la non sélectivité de leur action. Chez l'être humain, d'après la classification du CIRC un certain nombre de molécules comme melphalan et le cyclophosphamide, etc..., sont reconnues comme cancérigènes pour l'Homme, d'autres comme la cisplatine et la moutarde d'azote..., peuvent avoir un potentiel cancérigène. L'exposition des opérateurs à ces produits a été étudiée depuis des années 1949 en faisant des examens sur le pouvoir mutagène de leurs urines chez des bactéries ou en évaluant le taux d'anomalies chromosomiques dans certaines de leurs cellules. [166]

#### ❖ ***La toxicité aigüe (immédiate):***

L'absence de mesures de protection spécifiques a entraîné chez les opérateurs des réactions imminentes et locales. Il s'agissait d'effets cutané-muqueux (risques immédiats) allant de la simple rougeur à une ulcération voire la nécrose ou encore des effets sensibilisants et généraux se traduisant par des vertiges, rashs cutanés, perte de cheveux, rougeurs du visage, nausées, vomissements, céphalées, allergies, et atteintes hépatiques..., ces toxicités ne se rencontrent aujourd'hui que rares grâce à une meilleure connaissance des risques et des mesures de protection spéciaux. [167-168-169].

#### ❖ ***La toxicité retardée :***

Il s'agit ici du pouvoir mutagène, d'effets carcinogènes, cytogénotoxiques et tératogène :

##### ▪ **Effets carcinogènes :**

Peuvent causer des mutations qui mènent au développement de tumeurs dans des cellules saines. Excès de risques de cancer du sein, du colon et de leucémie [170-171].

Il faut savoir qu'il n'existe pas d'études statistiquement fiables qui prouvent dans le terrain la relation entre la manipulation et le développement du cancer.

##### ▪ **Pouvoir mutagène des urines :**

Chez des opérateurs exposés à des substances cytotoxiques, le test d'Ames permet de mesurer la capacité de leurs urines à induire des mutants, par rapport à des opérateurs non

exposés (groupe témoin) [172]. Ce test d'Ames montre une augmentation significative du pouvoir mutagène des urines, lorsque les opérateurs manipulent sans précaution [173-174]. L'utilisation d'une hotte à flux d'air laminaire, réduit le pouvoir mutagène au niveau des urines des opérateurs manipulant les anticancéreux [175-176]. Malheureusement, ce type d'approche présente des limites car le produit auquel est exposé l'opérateur doit être éliminé sous forme active dans les urines [177].

En outre, certaines techniques de dosages analytiques urinaires ont montré qu'il existe un risque d'imprégnation de l'organisme chez des sujets qui préparent des cytotoxiques sous la hotte à flux d'air laminaire verticale, qui utilise une seule ou une double paire de gants [178-179]. Cette méthode analytique sensible et spécifique pourrait être développée pour un suivi professionnel et environnemental à la fois [180-181].

#### ▪ Effets sur la reproduction :

Les cytotoxiques peuvent causer des malformations congénitales. On observe un accroissement de l'incidence des troubles du cycle menstruel les personnes qui manipulent des cytotoxiques [182]. En outre, il a été mis en évidence chez les soignants exposés, non protégés, une augmentation significative du nombre de malformations congénitales ou d'avortements spontanés [183]. Les auteurs Stucker I et coll [184] ont signalé que la fréquence des avortements spontanés s'accroît à 26% chez les personnes exposées, contrairement aux personnes non exposées qui est de 15%, sur un nombre global d'à peu près 535 grossesses étudiées. En 1999, une étude avait confirmé ce risque éloquent d'avortements spontanés précoces. Elle a porté sur un nombre global de 7094 grossesses dont 2676 grossesses exposées [185].

Les conséquences sur les fonctions testiculaires ou la spermatogenèse chez les personnels masculins ne semblent pas avoir fait l'objet d'études particulières mais ne peuvent être écartés.

L'ensemble de ces nocuités a mené à la mise en œuvre de précautions élémentaires, corrélées au degré d'exposition aux produits cytotoxiques.

#### ▪ Effets cytogénotoxiques :

Les cytotoxiques peuvent être responsables de l'endommagement d'ADN des cellules

saines et peuvent mener à la croissance de tumeurs malignes. Les tests des effets cytogénotoxiques ont été réalisés par l'évaluation de la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires, de micronoyaux, et/ou par le nombre moyen d'échanges de chromatides sœurs par lymphocytes ou par la détermination d'adduits à l'ADN sur les lymphocytes circulants.

Chez des personnels fortement exposés (réalisant plus de 10 perfusions par semaine), une élévation du nombre d'échanges de chromatides sœurs a été observée [186] ainsi qu'une augmentation significative des anomalies de chromosomes [187-188]. Aucune modification du nombre d'échanges de chromatides sœurs et de micronoyaux n'est observée, quand les personnels sont moins exposés ou mieux protégés, [174-189]. La contamination accidentelle, lors de manipulation d'anticancéreux, provoque une augmentation transitoire d'échanges de chromatides sœurs ou de micronoyaux [189].

Actuellement, la grande majorité des Ac monoclonaux seraient dépourvus d'effets mutagènes, tératogènes, et cancérigènes [190].

### **1.3. Niveaux d'exposition**

Les précautions à prendre lors de la reconstitution des cytotoxiques varient en fonction de l'importance et la nature du contact avec ces médicaments. 2 types de classement des niveaux d'exposition précisés dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNIMH) [147] (recommandations citées comme référence dans la circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des produits cytotoxiques en milieu hospitalier) sont admis. Dans la pratique, ces deux classifications sont regroupées, aboutissant chacune à 3 niveaux d'exposition à prendre en termes de protections individuelles, de locaux, de matériels et d'équipements.

Le calcul d'un indice quantitatif appelé « indice de contact cytotoxique (ICC) » doit être effectué afin d'évaluer cette exposition, l'ICC est défini comme l'ensemble des préparations reconstituées ainsi que les administrations réalisées par une personne pendant une durée définie, en fonction du nombre d'heures d'existence de cette personne durant la même période [191-192].

L'ICC définit 3 niveaux d'exposition de type qualitatif imposant des mesures particulières :

**Le niveau I :  $ICC < 1$**  correspond à la préparation et l'administration occasionnelles. Dans ce cas, un ensemble de mesures de prévention individuelles doit, faute de mieux, être mis en place.

**Le niveau II :  $1 < ICC < 3$**  correspond aux nombres appropriés de préparations et d'administrations. Dans ce cas, il est nécessaire de mettre en place une prévention collective (un BSC par exemple) et une unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques. Si une meilleure solution est nécessaire, la reconstitution des produits de chimiothérapie doit être faite dans des zones confinées, réservées pour ce type de préparations et dotés au moins de BSC de type II A ou II B [193], cependant, ce dernier type de BSC est fortement recommandé par l'INRS. Ces dispositions s'ajoutent aux recommandations qui sont désignées pour le niveau I. [194-195].

**Le niveau III :  $ICC > 3$**  correspond à la préparation et l'administration de manière permanente et intensive. Dans ce cas, un isolateur (BSC type III) ou une ou plusieurs HFLA vertical sont indispensables.

Un indice de correction est proposé aussi pour mieux prendre en compte les risques réels. [196].

La quantification de l'exposition des opérateurs lors de la reconstitution des cytotoxiques et lors de l'administration de ces produits est une étape fondamentale dans la démarche de qualité.

Le calcul de l'ICC permet l'évaluation du niveau d'exposition :

$$ICC = (nr + na) / nh.$$

Avec : **nr** = nombre de reconstitutions effectuées par le même sujet durant une période définie.

**na** = nombre d'administrations effectués par le même sujet durant la même période.

**nh** = nombre d'heures de présence de ce sujet au cours de la même période.

## **2. La sécurité du patient**

La mise en œuvre d'une démarche de qualité corrélée à la reconstitution des produits de chimiothérapie au sein d'une URC doit assurer également le maximum de sécurité au malade. Les risques concernent à la fois sur les étapes de la préparation du produit cytotoxique et sur le circuit de cette fabrication au sein de l'URC. Ces risques sont particulièrement plus graves car ces produits présentent une marge thérapeutique étroite et que les malades sont immunodéprimés dans la majorité des cas. [197].

Les objectifs fondamentaux pour le patient sont à la fois une amélioration (de la prescription jusqu'à l'administration), de la qualité de la préparation reconstituée avec une baisse des risques de contamination particulière et/ou microbiologique et une sécurisation du circuit des cytotoxiques. Beaucoup d'études ont dévoilé les risques iatrogènes liés à la préparation des produits de chimiothérapie [197]. Une étude en France a enregistré 115 prescriptions contenant une ou plusieurs erreurs sur un total de 5000 ordonnances [198]. En France toujours, 2 équipes indépendantes ont estimé l'incidence des erreurs en préparation respectivement à 10,6% (4% en absence de bulles d'air) et 3,1% [199-200]. En plus, aux Etats-Unis une étude a montré un taux global de non-conformité de 9%, dont 2% d'erreurs graves (conséquences cliniques potentielles). Ces dernières concernent la dose du produit (69% et 37% des anomalies avec des seuils respectifs de 5 à 10% de la dose) [201]. Le calcul et la préparation de la dose adéquate sont des étapes très importantes. En Espagne, une étude portant sur 4734 produits de chimiothérapie reconstitués montre un taux total d'erreurs de 1,99%, dont l'étiquetage seulement implique 47% de ces erreurs [202].

## **3. Comparaison entre centralisation des préparations et préparation dans les services**

Avant l'arrivée de la centralisation, les produits cytotoxiques étaient reconstitués, au niveau des unités de soins, par l'opérateur, juste avant l'administration au patient par l'infirmière.

Les médicaments cytotoxiques se reconstituait au lit du patient ou dans des armoires réservées à ce type de préparations malgré le grand risque de contamination à cause de l'absence

de règles de travail rigoureuses et des précautions suffisantes pour l'opérateur, le produit reconstitué et aussi pour l'environnement. Le plan de travail se développait d'une simple paillasse à une HFLA et BSC. [203-204].

La comparaison des 2 modalités de préparations des médicaments reconstitués est largement en faveur de la centralisation. En effet, cette dernière permet de garantir : la protection de l'opérateur et la conservation, à toutes les étapes, de la qualité du produit préparé, la limitation des erreurs de dosage par une présentation prête à l'emploi, la limitation des coûts, et un gain de temps infirmier, une économie des préparations par la lutte contre le gaspillage et la mauvaise conservation des médicaments dilués [205-206].

Les objectifs qui contribuent pour améliorer la sécurisation des produits reconstitués au niveau de l'URC s'appuient à la fois sur différents aspects législatifs et réglementaires qui seront traités dans le deuxième chapitre.

### **III. La démarche d'inspection appliquée à la reconstitution des cytotoxiques au sein d'une URC : les Points forts.**

Avant d'atteindre l'étape ultime du circuit des préparations des médicaments reconstitués (administration du produit stérile au patient), il est recommandé qu'une démarche d'inspection appliquée à la reconstitution de ces médicaments onéreux fasse partie du cadre du fonctionnement de la pharmacie à usage intérieur, basée sur plusieurs axes essentiels. Cette inspection peut s'inscrire dans le cadre général de demande de création, de transfert, ou d'extension de locaux de la pharmacie à usage intérieur (PUI). Elle repose principalement sur le contrôle des plans qui sont versés à l'appui de la demande de création, transfert, et extension des locaux de la PUI, voire même sur la visite des territoires si les conditions des travaux sont beaucoup plus avancées, et des données recueillies auprès des personnes responsables dont le chef de service de la pharmacie, ingénieur chargé des travaux et services techniques, directeur de l'établissement de santé, qui sont rencontrées par le pharmacien inspecteur de la santé publique lors de l'enquête sur place. Les systèmes de traitement d'air, la conception des salles blanches, ainsi que la nature et l'état des équipements (le plan aéraulique, renouvellement d'air, le contrôle de l'environnement...) sont des points essentiels à mettre en place (Voir chapitre I

et II). De plus, le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication requiert la mise en œuvre d'un programme de réception de ces salles (qualification des processus d'installation des locaux et des équipements) et de validation des conditions opératoires de cette nouvelle unité. [207]

La fabrication des produits cytotoxiques est dans la majorité des cas une préparation magistrale, action de base d'une pharmacie à usage intérieur. Selon les termes du décret n° 2000-1316 du 26/12/2000 pour préparations hospitalières ou préparations pour les essais cliniques, l'inspection s'effectuera, exceptionnellement, dans le cadre d'une demande d'autorisation facultative.

La conception et la synthèse de ces points forts se font normalement à partir des textes réglementaires, des entretiens, de certaines rubriques de référentiels, et aussi à partir de grilles d'inspection de différentes Inspections Régionales de la Pharmacie concernée.

## **1. Organisation générale**

L'organisation générale de l'oncologie au sein de l'URC, doit, au moment de l'inspection, être déterminée en fonction du nombre de lits d'oncologie dans chaque service concerné. Le type d'organisation de la reconstitution des cytotoxiques doit être bien précisé : fabrication décentralisée dans différents services de soins sous contrôle pharmaceutique, fabrication centralisée dans un service sous contrôle pharmaceutique ou préparation centralisée à la pharmacie. L'ICC doit être calculé afin de faire l'état des lieux sur le suivi des recommandations en fonction du niveau d'exposition.

## **2. Personnel**

### **2.1. Composition et qualification**

Il est nécessaire de lister le personnel, ses fonctions et ses qualifications, et demander l'organigramme hiérarchique et fonctionnel ainsi que les fiches descriptives des fonctions. (BPPH paragraphe 2.3.).

En général, l'objectif primordial de l'opérateur est de fournir au patient une dose conforme à la prescription formulée par l'oncologue et aux exigences destinées à assurer une qualité pharmaceutique irréprochable au médicament livré, et cela, sous la forme la plus adaptée.

Le PHISP a pour mission de contrôler cette manipulation et la détention de cette préparation au niveau de l'établissement.

La supervision quotidienne et permanente de l'unité de reconstitution est faite par le pharmacien responsable de cette unité en assurant son organisation via le respect de la démarche d'assurance qualité.

Le pharmacien responsable assure également la validation de la prescription nominative en vérifiant :

- La surface corporelle.
- La compatibilité des produits par les solvants et des produits entre eux.
- L'adéquation entre la pathologie et le protocole.
- La dose du produit.

Il doit être toujours disponible à la demande des préparateurs pour la vérification et la confirmation de la préparation et tous les documents s'y rattachant.

En outre, les femmes enceintes ou allaitantes ou les personnes qui présentent une certaine intolérance aux cytotoxiques doivent être obligatoirement écartées (décret n° 2001-97 du 1er février 2001, article R 231-56-12).

### **3. Locaux**

Le rapport d'inspection doit comprendre l'aménagement et la disposition des différentes zones de l'UCPC en appuyant si la préparation des produits reconstitués est réalisée dans une zone de préparation réservée à cet effet (recommandations minimales pour un niveau d'exposition I), dans une zone à atmosphère contrôlée (salle blanche ou propre) en effectuant les préparations sous HFLA ou avec isolateur (recommandations pour des niveaux d'expositions II et III).

Le local doit être forcément doté d'une atmosphère contrôlée afin de satisfaire aux exigences des bonnes pratiques et bonnes conditions d'hygiène. Son ergonomie ainsi que la conception doivent faciliter la préparation et l'accès des personnels aux différentes tâches.

Afin d'optimiser le travail, offrir une ergonomie, un confort, et garantir une sécurité pour les opérateurs, des normes concernant la conception et l'aménagement de la zone de reconstitution doivent être respectées (15m<sup>2</sup> pour l'installation d'une hotte).

La zone où s'effectue la préparation des cytotoxiques proprement dite, doit être individualisée par rapport aux autres zones et locaux où s'effectuent le reste des opérations d'informatiques, d'écritures, et de documentations, etc....

### **3.1. Le travail dans une zone de préparation, correspondant à un niveau d'exposition I**

Le pharmacien inspecteur doit vérifier que : [208-209].

- ✓ La conception de l'unité est réservée à ce type de préparations, isolé, et loin des turbulences et des courants d'air.
- ✓ L'accès au moins pendant la durée de préparation est réglementé et une signalisation de sécurité en limite l'accès.
- ✓ La zone de travail est facile à désinfecter et à entretenir.
- ✓ La zone de travail est agencée avec des rangements adaptés et incluant un réfrigérateur.
- ✓ Tout le matériel et produit nécessaire à la préparation et à la sécurité du personnel est correctement rangé.
- ✓ Un monitoring des biocontaminants est effectué ; en notant la fréquence, sa traçabilité, et les seuils d'alerte.

### **3.2. Le travail dans une salle blanche**

Le pharmacien inspecteur doit vérifier que :

- ✓ La salle est conçue pour la reconstitution des produits cytotoxiques.
- ✓ La conception des locaux (salle propre, SAS personnel, SAS matériel) respecte les normes.

- ✓ La salle propre correspond à la conception générale d'une zone à atmosphère contrôlée : le traitement de l'air, le réseau aéraulique, l'hygrométrie, la température, les pressions différentielles, etc....
- ✓ Les SAS présentent une limite de décontamination avec un banc qui délimite les zones propres des zones non propres.
- ✓ L'installation d'appareils lumineuses ou mécaniques ouvrant les portes est mise en place.
- ✓ Le monitoring de la pression est effectué. Le PHISP vérifie la fréquence des résultats enregistrées.
- ✓ Le monitoring de la température et de l'humidité relative sont faites. Le PHISP vérifie la fréquence de ces suivis.
- ✓ La maintenance microbiologique est effectuée. Le PHISP vérifie sa fréquence, évalue les zones de prélèvements, le nombre de prélèvements à effectuer, les seuils d'alerte et sa traçabilité et évalue également la pertinence de ces contrôles.

#### *Les différentes qualifications :*

Le PHISP doit demander et vérifier soigneusement les documents de chaque prestataire d'un service : la maintenance, qualification opérationnelle du local qualification d'installation du local. Il paraît utile que l'URC signe un contrat de maintenance s'il n'existe pas. La régularité de la maintenance, sa traçabilité et les rapports d'intervention doivent être vérifiés.

En plus, le pharmacien inspecteur doit demander s'il existe une procédure pour tout type de dysfonctionnements.

## **4. Le circuit de préparation des cytotoxiques**

Après la prescription par l'oncologue, l'ordonnance arrive à la pharmacie de l'établissement de santé. Puis enregistrement des données, au niveau de l'accueil dans un registre réservé à cet effet.

## 4.1. L'ordonnance

Les ordonnances manuelles ou informatisées avec un logiciel intégré en réseau entre les unités de soins et l'UCPC doivent comporter toutes les mentions réglementaires prévues par « l'arrêté du 31 mars 1999 ». [210]

Les ordonnances prescrites en oncologie doivent obligatoirement comprendre :

### ❖ *Des informations sur le prescripteur :*

- Le nom et prénom du prescripteur.
- Sa qualification.
- Son numéro de téléphone.
- Son adresse.
- Son cachet et sa signature.

### ❖ *Des informations sur le patient :*

- Le nom et prénom du patient.
- Son âge.
- Son poids.
- Sa taille.
- Son sexe.
- Sa surface corporelle.

### ❖ *Des informations sur l'ordonnance :*

- La date de la prescription de l'ordonnance.
- Le protocole en précisant les spécialités des médicaments.
- Le mode d'administration des médicaments.
- La posologie des médicaments.
- Le temps et l'heure de l'administration.

En plus, le PHISP doit examiner la validation des systèmes informatiques.

## **4.2. La liste des médecins prescripteurs**

Une liste contenant les médecins prescripteurs autorisés, doit être déposée au niveau de la pharmacie de l'URC. Par conséquent, la signature de l'oncologue doit être identifiable par tout moyen homologué.

Le niveau d'habilitation des médecins prescripteurs est déterminé par le chef de service de l'unité et validé par le pharmacien.

## **4.3. Analyse pharmaceutique et validation de l'ordonnance en chimiothérapie**

Le PHISP doit vérifier que le pharmacien responsable de l'unité analyse les ordonnances prescrites (*arrêté du 31 mars 1999 et R 5015-48 csp*). La validation de la prescription de chimiothérapie porte sur la conformité au thésaurus des protocoles de l'URC, les données légales d'une ordonnance paramétrées au sein du logiciel de prescription, la conformité de la dose calculée en fonction de la surface corporelle du malade, le contrôle de la dose par calcul de cette dernière par prise et/ou dose cumulée, la compatibilité du produit reconstitué avec le solvant et avec les matériaux etc... [210-211]

## **4.4. Fabrication**

### **4.4.1. Fabrication proprement dite (BPF chapitre production, principe)**

Les procédures de fabrication doivent prendre en compte toutes les mesures de sécurité qui sont indispensables (de la préparation à l'administration au patient) afin de garantir la protection contre la contamination chimique des opérateurs, de la préparation reconstituée et de l'environnement.

Au moment de la fabrication, le PHISP doit s'assurer de l'absence de contamination croisée, ainsi que la biocontamination : le pharmacien responsable de l'unité doit mettre en œuvre un système dit « vide de ligne ». Les procédures de fabrications doivent être suivies. [212]

3 types de manipulations sont réalisées en fonction de :

- Médicament.
- La dose par prise ou cumulée.
- L'affinité du produit cytotoxique pour le solvant de perfusion.
- Le protocole.
- L'état pathologique du patient.
- La voie d'administration.

Les préparations ainsi reconstituées sont classées par protocole (donc par patient), et après calcul des volumes, l'opérateur procède au prélèvement des préparations par perfusion ou à l'aide d'une seringue, et les injecte dans les poches ou les diffuseurs.

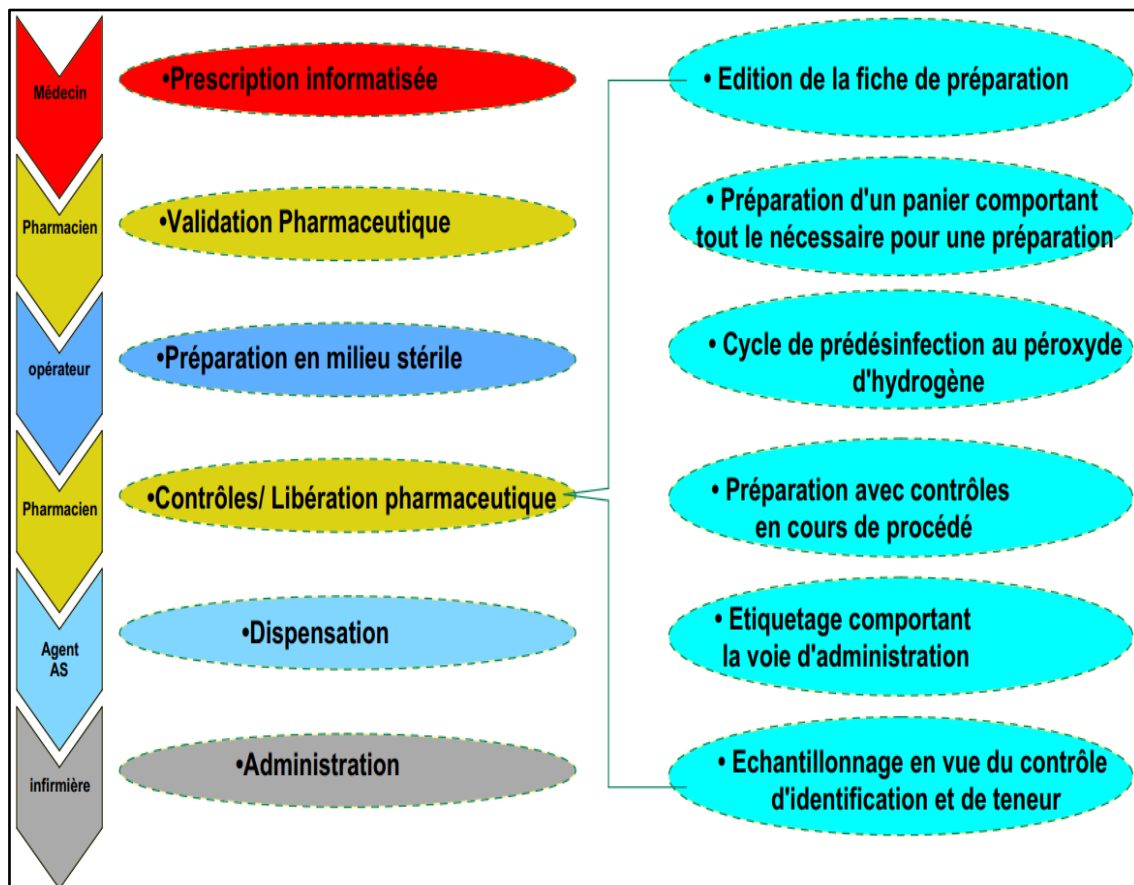


Figure 25 : Circuit des cytotoxiques au sein d'une URC. [213]

## **5. Les contrôles avant dispensation et livraison aux services**

Avant la dispensation, le PHISP a pour rôle de s'assurer de la mise en place des différents contrôles pharmaceutiques réalisés au cours de la préparation. Ces contrôles doivent être effectués par une personne habilitée (différente de celle ayant réalisée la préparation) qui contrôle les points critiques (conformité entre les produits prescrits et les produits utilisés, conformité entre les volumes inscrits sur la fiche de fabrication et les volumes prélevés, conformité de la dose prescrite avec le nombre de flacons utilisés, calculs de dose effectués, limpidité de la solution, étiquetage, etc...). Ces contrôles sont généralement qualitatifs mais, le cas échéant, peuvent être quantitatives. [214]

Selon un circuit approprié, les produits déjà préparés, en attente de libération, sont gardés en quarantaine dans une zone isolée.

Après le contrôle, on procède à l'emballage des protocoles dans des sacs réservés à cet effet et les transmettre aux services avec les différents registres de traçabilité par l'agent de transport.

## **6. Transmission des préparations aux services**

Les médicaments cytotoxiques doivent être placés dans un sac en plastique non chloré fermé et étanche et le médicament cytotoxique de la pharmacie doit être transporté dans une zone non adjacente à la zone de préparation dans un contenant non chloré rigide et étanche fait d'un matériau qui peut être facilement nettoyé et décontaminé en cas de fuite de médicament. Le fond du contenant doit être recouvert d'un tissu absorbant non chloré à dos en plastique. Le conteneur de transport doit être identifié par le symbole de « danger cytotoxique » et doivent être nettoyés régulièrement [214]. L'utilisation des tubes pneumatiques n'est pas recommandée à cause des déversements potentiels. Les produits reconstitués doivent être conservés dans un local identifié avant l'administration, et ce local doit être régulièrement nettoyé.

Une fois transmis, il paraît intéressant de faire un contrôle sur les préparations par l'infirmière, puis après ce contrôle final, la préparation sera prête à être administrée au patient.

Le PHISP doit vérifier que les préparations sont transmises dans des conteneurs fermés hermétiquement ou dotant d'un système de fermeture qui garantit la sécurité conformément à *l'arrêté du 31 mars 1999*. [210].

Une fois que la préparation reconstituée est livrée par la PUI, il est important d'évaluer le chemin de celle-ci en faisant un contrôle dans les services de soins en vue de s'assurer de la conservation adaptée des produits préparés. La visite dans les services a pour objectif de s'assurer de l'enregistrement des produits, de la dose administrée et de l'heure d'administration sur un document conservé dans le dossier médical conformément à *l'arrêté du 31 mars 1999* [215]. Cette visite a pour objectif aussi de poser des questions aux personnels et aux infirmières sur la gestion des anomalies, des retours, et des réclamations. (*BPF, chapitre 7, la rubrique 7.11*). [206]

Remarque : La vérification et le contrôle des conformités réalisés par chaque intervenant à chaque étape du circuit de la reconstitution, permet la minimisation des erreurs éventuelles de cette fabrication onéreuse.

Les préparations reconstituées qui ne sont pas conformes doivent être retournées à la PUI. Mais si le délai d'attente est court, parfois on procède, après une analyse bien évidemment, à une nouvelle validation et réattribution à un autre patient ayant le même protocole. Sinon elles seront destinées à être détruites après déclaration sur la fiche d'incidents. Tous les déchets cytotoxiques de l'établissement de santé font objet d'un traitement particulier décrit dans la rubrique 7.10 du chapitre 7 des Bonnes pratiques de préparations.

## **7. Les déchets au sein d'une URC**

Le PHISP doit vérifier que l'URC a mis en place un circuit destiné à la gestion des déchets et matériels qui sont contaminés par destruction à une température très élevée (supérieure ou égale à 1200°C) conformément à *la circulaire n° 678 du 03 mars 1987*.

### **7.1. Les sources de déchets cytotoxiques**

Les déchets des produits reconstitués proviennent de plusieurs sources telles que les déchets des médicaments cytotoxiques, les matériaux souillés issus des produits reconstitués et de l'administration de ces produits (les débris des médicaments, médicaments non conformes,

les périmés, les aiguilles, les seringues, les récipients, les fioles, les matériaux de conditionnement; les excréta comme les selles, les urines et les vomissures des patients), contenant des quantités dangereuses de médicaments cytotoxiques et de leurs métabolites qui sont génotoxiques pendant 48 h à 1 semaine après l'administration du médicament. Dans les hôpitaux spécialisés en oncologie, les déchets génotoxiques (contenant des substances cytostatiques ou radioactives) peuvent représenter jusqu'à 1% du total des déchets de soins de santé. [215-216-217-218].

Ces déchets sont regroupés, par groupes de travail de l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC), selon leur niveau de contamination chimique en déchets ménagers, en déchets toxiques dilués ou concentrés, et en déchets tranchants et piquants. [219-220].

## **7.2. Les dangers liés aux déchets cytotoxiques**

La gravité des dangers pour les personnels responsables de la manipulation ou de l'élimination des déchets cytotoxiques est principalement attribuée à sa toxicité et à l'étendue et à la durée de l'exposition. L'exposition à des substances cytotoxiques dans les établissements de soins de santé se produit pendant la préparation ou le traitement avec des médicaments ou ces médicaments par inhalation de poussière ou d'aérosols, absorption par la peau, ingestion d'aliments contaminés par des médicaments cytotoxiques, ingestion due à des pratiques dangereuses ou à partir de déchets. L'exposition peut également se produire par contact avec des liquides organiques et des sécrétions de patients subissant une chimiothérapie. Des études expérimentales ont montré que de nombreux médicaments antinéoplasiques sont cancérigènes et mutagènes et que le néoplasie secondaire est bien documenté dans la littérature. [215-216-219].

De nombreux médicaments cytotoxiques sont des irritants extrêmes et ont des effets locaux nocifs après un contact direct avec la peau ou les yeux, des étourdissements, des nausées, des maux de tête ou une dermatite. Tout rejet de déchets génotoxiques dans l'environnement a des conséquences écologiques désastreuses sous la forme d'une pollution persistante des sols, de l'air et de l'eau. [216]

### **7.3. Minimisation des déchets cytotoxiques**

Tout d'abord, les déchets des produits cytotoxiques doivent être réduites au minimum par une séparation soigneuse, il est préférable que l'achat des médicaments soit en fonction des besoins, ainsi, l'utilisation des procédures de nettoyage des déversements, et des procédures appropriées de confinement, et si possible l'utilisation des produits dégradables au lieu des produits écologiquement persistants (chimie verte et approvisionnement écologique) [221].

### **7.4. Elimination des déchets cytotoxiques**

L'élimination des déchets de médicaments cytotoxiques et des politiques doivent être établies conformément aux règles nationales. [222].

Le terme « déchets cytotoxiques » comprend tout matériel qui entre en contact avec des médicaments cytotoxiques pendant leur stockage, leur manipulation, leur préparation, leur administration et leur élimination (le matériel d'emballage, l'équipement de protection, les fournitures de préparation telles que les seringues, les tubulures, les sacs de médicaments, les culottes d'incontinence jetables souillées les patients ayant reçu des médicaments cytotoxiques durant les 48 heures précédentes, les préfiltres des hottes et les filtres HEPA). Les déchets cytotoxiques doivent être placés dans un conteneur à déchets clairement identifié par le symbole de « danger cytotoxique ». [223]

Les autres déchets (articles souples tels que les tubes et les équipements de protection) doivent également être placés dans des conteneurs étanches et résistants aux déchirures identifiés par le symbole de « danger cytotoxique ». Pour l'élimination finale à l'extérieur De l'URC, tous les déchets cytotoxiques doivent être placés dans des conteneurs rigides étanches identifiés par le symbole de « danger cytotoxique » et doivent être transportés hors de l'établissement. [223]

Tout excès de liquide provenant de médicaments cytotoxiques doit être éliminé dans un contenant scellé et placé dans un récipient rigide dont le fond doit être recouvert d'un tampon absorbant. Ce conteneur rigide sera manipulé comme les autres déchets cytotoxiques. [220]

Les culottes jetables pour l'incontinence souillées par des patients ayant reçu des médicaments cytotoxiques doivent être placées dans un conteneur à déchets cytotoxiques. Les déchets cytotoxiques doivent être incinérés à une température élevée (égale ou supérieure à 1200°C). [220-222-224]

Chaque zone dans laquelle des médicaments cytotoxiques sont manipulés aura un réceptacle de déchets cytotoxiques approprié aussi près que possible de la zone de travail.

Les couvercles des récipients de médicaments cytotoxiques doivent rester fermés, sauf lors du dépôt des déchets. Les bacs avec pédales et couvercles, qui se verrouillent automatiquement lorsqu'ils sont pleins, sont recommandés pour minimiser l'exposition. Les travailleurs doivent veiller à ne pas contaminer l'extérieur du récipient lors du dépôt des déchets. Le transport des récipients à déchets cytotoxiques devrait être confié à des personnels qualifiés. Les opérateurs qui manipulent des récipients à déchets cytotoxiques doivent porter une paire de gants jetables et avoir un kit de déversement à leur disposition. Les déchets doivent traverser le moins possible d'unités de soins, d'espaces publics et de zones contenant de la nourriture ou du linge de la maison. Les zones de stockage finales des récipients à déchets cytotoxiques doivent être sécurisées. [219-222-223]

## **8. Nettoyage environnemental et entretien**

Les établissements de santé doivent établir des politiques et des procédures de nettoyage environnemental pour toutes les surfaces où le contact avec des médicaments cytotoxiques peut se produire. Le nettoyage des enceintes de sécurité biologique doit être effectué par du personnel formé conformément aux directives du fabricant. [225-226]

Les établissements de santé doivent s'assurer qu'il existe une politique appropriée pour nettoyer et inspecter l'équipement (comme les pompes de distribution de médicaments) et le linge entre les utilisations. [113]

Une procédure concernant l'entretien des locaux doit être rédigée en accord avec les recommandations du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). De même, les procédures concernant l'entretien du/des matériels doivent être disponibles.

## 9. Sécurité

Les personnels de l'établissement de santé doivent être tous conscients des dangers potentiels pour la reconstitution des cytotoxiques. Les URC devraient envisager d'autres tâches pour les femmes en cas de grossesse ou allaitement. [219]

Des procédures doivent être mise en place au préalable pour toute éventuelle intervention en cas d'incident, lors de la reconstitution des cytotoxiques conformément au *chapitre 3 Paragraphe 3.2* des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Les noms des produits à utiliser ainsi que les gestes à entreprendre en cas d'incident doivent être bien déterminés. La disponibilité de ces produits est indiscutable. [227]

# *Quatrième partie : Contrôle environnemental et moyens de contrôle*

## **I. Introduction**

Le contrôle environnemental est une mission qui s'est largement développé [228]. Il vise à rechercher des traces des produits cytotoxiques sur des différents endroits dans l'espace de travail et identifier les zones les plus contaminées. Aujourd'hui, il n'existe pas de consensus en ce qui concerne ces trois types de surveillance : médicale, biologique ou environnementale. Ces surveillances sont complémentaires, elles contrôlent l'exposition des personnels aux différents moments. Et pourtant, seule la surveillance environnementale assure l'évaluation des risques d'exposition de façon anticipée pour empêcher l'exposition des personnels en l'occurrence d'événements indésirables. Depuis la publication du chapitre 797 de la pharmacopée américaine (USP) [229], de l'alerte de la NIOSH en 2004 [230] et plusieurs publications [228], une prise de conscience des personnels au sein d'un établissement de santé sur l'effet des contaminations de l'environnement par les substances cytotoxiques a pu être observée.

Les établissements de santé doivent, en concertation avec les différents professionnels de l'établissement comme les pharmaciens, le CLIN, le laboratoire de microbiologie, le service d'hygiène, définir leur politique environnementale.

## **II. Les Contrôles microbiologiques**

Les bactéries, les champignons, les virus, et tout autre type de micro-organismes causant des infections dans les URC se trouvent habituellement dans la propre flore endogène du malade, mais peuvent également provenir des personnels de l'établissement et de diverses sources environnementales.[231] En particulier, les matrices environnementales (eau, air et surfaces) jouent un rôle prépondérant en tant que réservoirs de microorganismes, [231] par exemple : *Legionella* spp et *Pseudomonas aeruginosa* sont souvent isolés à partir d'échantillons

d'eau dans les établissements hospitaliers [232-233], les virus de la grippe A et autres virus de l'air [234], les spores de champignons filamenteux des surfaces des zones confinées [235]. Pour cette raison, les procédures de contrôle de l'environnement hospitalier peuvent être un support efficace pour réduire les contaminations [231-236-237]. Cela est particulièrement vrai dans les services de santé à haut risque où les patients sont plus sensibles en raison de leur état de santé, ou dans les salles propres en raison de l'exposition des tissus à l'air [238-239]. En fait, les opérateurs ont été les premiers à faire face aux conditions d'hygiène de l'environnement lors d'une préparation à haut risque afin de réduire les contaminations lors des préparations [240-241]. Depuis, de nombreux auteurs ont souligné l'importance de la surveillance microbienne des matrices environnementales [242-243].

Les contrôles microbiologiques de l'environnement, dans les unités de reconstitution des cytotoxiques, ont pour objectif de déclencher, d'organiser la gestion du risque infectieux et de la contrôler. Depuis 2011, et jusqu'à *la circulaire du 11/2011*, relative à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins en établissement de santé (*décret n°2010-1408 du 12 novembre*), ces contrôles sont encadrés par des textes réglementaires. L'évaluation des manipulations professionnelles, le contrôle microbiologique de l'environnement de l'établissement de santé, la mise en place des mesures de précautions, sont tous sous la responsabilité des équipes hygiénistes. [244]

Le mot « environnement de l'établissement de santé » regroupe généralement la qualité de l'air, les surfaces, les dispositifs médicaux, les déchets, etc... Les recommandations données par les guides de recommandations des différents Centres de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) ainsi que le Comité Technique des Infections Nosocomiales (CTIN), se limitent à l'air, à l'eau et aux surfaces. Il existe des réglementations spécifiques concernant les dispositifs médicaux et les déchets à risques infectieux, ainsi que les déchets des substances cytotoxiques. [244]

Un accent particulier a été mis sur la surveillance microbienne de l'air. En fait, il a été démontré que les taux d'infection périprothétique sont corrélés au nombre de bactéries en suspension dans l'air [245] et que, en milieu hospitalier, l'utilisation de la filtration de l'air à travers un système HEPA élimine complètement l'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients immunodéprimés [246].

Grâce à l'échantillonnage de l'air, il est possible d'évaluer la contamination microbienne dans des environnements à haut risque d'infection. De plus, ces contrôles peuvent être utilisés pour vérifier l'efficacité du système de ventilation conditionnée et contrôlée (CCVS) et les procédures d'hygiène de l'équipe. Cependant, bien qu'il y ait beaucoup de recherches publiées, les procédures ne sont pas fermement établies et il y a encore un débat sur les techniques d'échantillonnage à utiliser, leur fréquence d'application et même sur l'utilité de ces vérifications et contrôles [246]. En fait, les normes internationales proposent différentes techniques (échantillonnage actif ou passif) et différents types d'échantillonneurs, laissant ainsi le choix du système ouvert [228-247].

Lors de la surveillance active, un échantillonneur d'air microbiologique aspire physiquement un volume d'air connu à travers ou sur un dispositif de collecte de particules qui peut être un milieu de culture liquide ou solide ou une membrane de nitrocellulose et la quantité de micro-organismes présents est mesurée en UFC (unités formant colonie) / m<sup>3</sup> d'air. Ce système est applicable lorsque la concentration de micro-organismes n'est pas très élevée, comme dans une salle d'opération et dans d'autres environnements contrôlés par un hôpital. [228-248]

La surveillance passive utilise des « plaques de décantation », qui sont des boîtes de Pétri standard contenant des milieux de culture, qui sont exposées à l'air pendant un temps donné afin de collecter les particules biologiques qui « sédimentent » puis sont incubées. Les résultats sont exprimés en CFU / plaque / temps ou en CFU / m<sup>2</sup> / heure [249]. Selon certains auteurs, l'échantillonnage passif fournit une évaluation des risques valide car il mesure la partie nocive de la population aérienne qui tombe sur une surface critique, comme dans la préparation cytotoxique [250].

Plusieurs études ont tenté de comparer les valeurs des charges microbiennes obtenues à la fois par des prélèvements actifs et passifs, mais avec des résultats incohérents : dans certains cas, il y avait une corrélation significative [251-252] tandis que dans d'autres, il n'y en avait pas [253-254]. Actuellement, les protocoles d'échantillonnage de l'air n'étant pas standardisés, il est difficile de comparer les résultats de différentes études. En fait, on sait depuis un certain temps que différents échantillonneurs actifs présentent une forte variabilité donnant des résultats différents au même endroit au même moment [228].

Des prélèvements ont également été réalisés à différents endroits dans les différentes études : Whyte a étudié la salle blanche d'une société pharmaceutique, tandis que Petti et al. a analysé les cliniques externes des dentistes. Différents environnements intérieurs ont différents niveaux de biocontamination, différents types de flux d'air, différents nombres de personnes qui y travaillent et qui utilisent différents types d'équipement de protection individuelle, tous les facteurs qui affectent les résultats à la fois de l'échantillonnage et de la comparaison entre les méthodes [228-249]. L'échantillonnage peut également être réalisé à différents moments : Perdelli et al. a comparé le SAS avec l'indice de contamination microbienne de l'air (IMA) pendant l'activité, lorsque la contamination est plus élevée. De plus, il pourrait être intéressant d'étudier également la biocontamination avant le début de l'activité (au repos) lorsque la salle est vide, comme le suggère la norme ISO, en vérifiant ainsi les capacités de performance du théâtre, notamment ses systèmes d'air [247].

La qualité microbiologique de l'air dans les UCR est un paramètre important pour contrôler les infections associées aux soins, et une surveillance microbienne régulière peut représenter un outil utile pour évaluer la qualité de l'environnement et identifier les situations critiques nécessitant une intervention corrective. Le contenu microbiologique de l'air peut être surveillé par deux méthodes principales, **l'une active et l'autre passive**. Cependant, pour le moment, il n'y a pas d'indications spécifiques concernant le protocole à utiliser dans l'échantillonnage de l'air au niveau international dans les normes ISO. Cela a créé une situation étrange dans la mesure où il existe des limites de cible recommandées, telles que celles fournies par ISPEL, mais pas de directives précises sur la façon d'obtenir la valeur TVC (Total Viable Count).

## **1. Prélèvement des échantillons de l'air**

Le monitoring ou la surveillance du niveau de pollution de l'air au niveau des zones intérieures, se réalise par deux méthodes de prélèvement d'air : « *active ou passive* ». Ces 2 méthodes sont utilisées principalement pour le suivi des salles propres.

## **1.1. Méthode par sédimentation-échantillonnage passif de l'air**

L'échantillonnage passif est effectué pour déterminer l'indice de contamination microbienne de l'air (IMA) [249]. Cet indice correspond au nombre d'UFC comptés sur une boîte de Pétri de 9 cm de diamètre placée à l'air ambiant de la zone à étudier selon le principe 1/1/1 (c'est-à-dire ; pendant 1 heure, 1 m au-dessus du sol, et à environ 1 m des murs ou de tout obstacle majeur). Les boîtes IMA (une pour TVC (Total Viable Count ou nombre total viable) et une pour les champignons filamenteux) doivent être placées dans l'espace à étudier à environ 1 m de la zone de travail, avec des résultats exprimés en UFC / m<sup>2</sup> / h [229]. Les particules vont ainsi se sédimenter sur la gélose des boîtes de Pétri. Et afin d'éviter le dessèchement de la gélose, la boîte de Pétri ne doit pas dépasser 4 heures à l'air ambiant, pour des raisons de perte de fertilité du milieu de culture. En s'assurant que les boîtes sont placées là où le risque de contamination des produits est le plus élevé, leur valeur dans les zones critiques sera augmentée. [230-255].

Dans le cadre de la validation des méthodes, le laboratoire de contrôle de la qualité doit évaluer quelles conditions d'exposition au milieu optimisent la récupération de faibles niveaux d'isolats environnementaux. Les conditions d'exposition doivent empêcher la dessiccation (par exemple : causée par les longues périodes d'échantillonnage et / ou les débits d'air élevés), ce qui empêche la récupération microorganismes. [256]

Les données générées par l'échantillonnage passif de l'air peuvent être utiles lorsqu'elles sont combinées avec les résultats d'autres types d'échantillons d'air.

La norme ISO 14644-1 définit le nombre de points à prélever. Concernant le comptage particulaire, les prélèvements sont à effectuer au repos et en activité, après un temps d'épuration de 15 à 20 minutes.

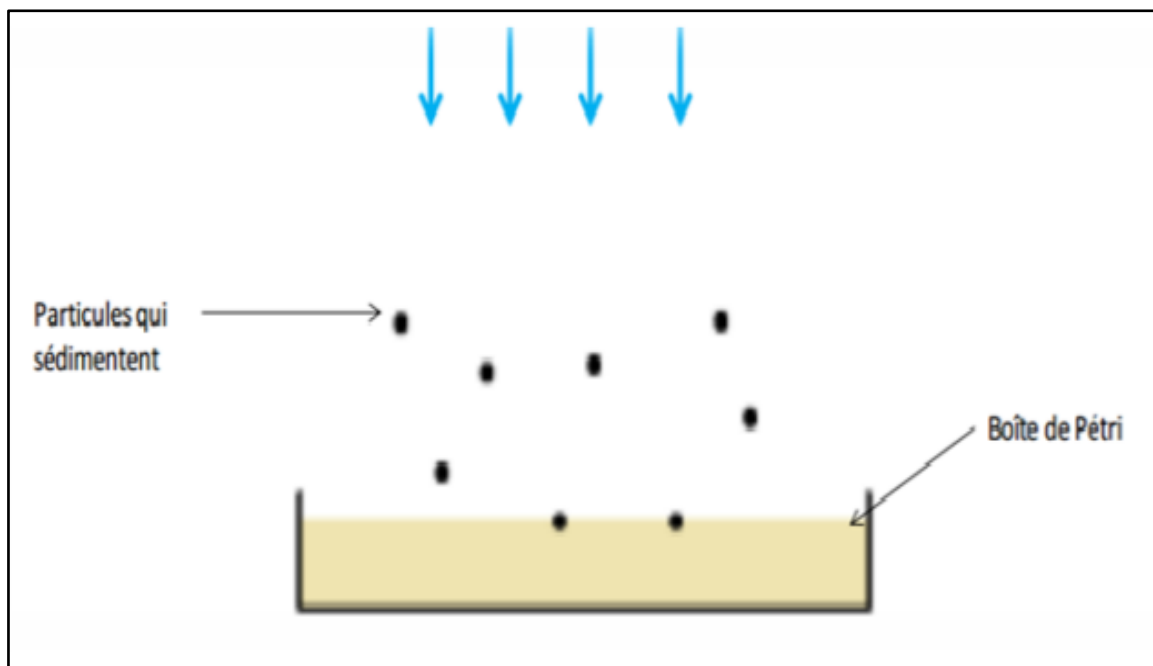


Figure 26 : Schéma de la méthode par sédimentation : [257]

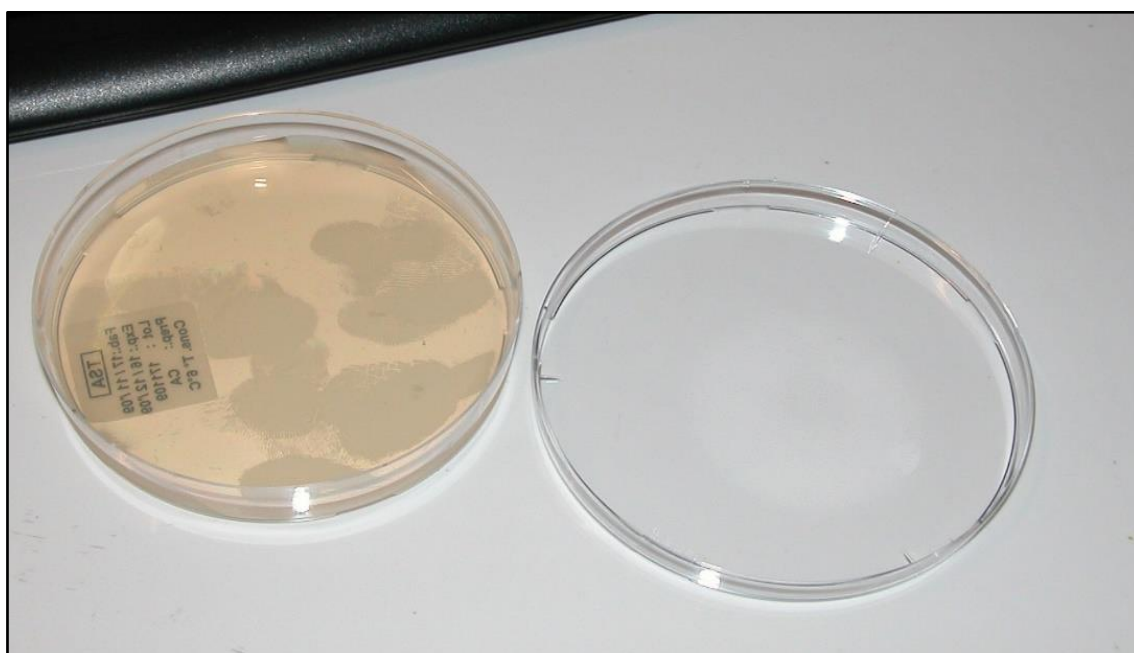


Figure 27 : Sédimentation sur boîte de Petri ouverte. [258]

(Source : Indoorpol).

## **1.2. Méthode par aspiration-échantillonnage actif de l'air**

L'évaluation de la qualité microbiologique de l'air doit impliquer l'utilisation de dispositifs actifs, non limité aux échantillonneurs à impaction, centrifuges et à membrane (ou de gélatine). Chaque dispositif possède certains avantages et désavantages, même si tous permettent d'évaluer le taux de microorganismes par volume d'air prélevé. Il est recommandé de contrôler l'air avec ces dispositifs à la fin de chaque 3 heures et demi de travail pour assurer l'évaluation des lieux aseptique à des endroits minutieusement choisis. Les propriétaires doivent avoir des idées sur les capacités du monitoring de l'air d'un dispositif, et l'échantillonneur d'air doit être testé pour son aptitude à être utilisé dans un environnement aseptique basé sur la facilité de nettoyage, l'efficacité de collecte, la facilité à être stérilisé et la perturbation de la fonction du flux d'air laminaire. Étant donné que les dispositifs varient, l'utilisateur doit contrôler l'aptitude générale d'un dispositif du monitoring avant sa mise en œuvre au service. Les propriétaires devraient vérifier à ce que les dispositifs sont étalonnés et utilisés selon des procédures adéquates. [256]

Ces dispositifs actifs « biocollecteurs » évaluent la quantité d'UFC/m<sup>3</sup> d'air en aspirant un volume d'air qui va passer via un crible permettant l'impaction des particules et des biocontaminants sur une boîte de Pétri contenant une gélose nutritive. Puis après l'incubation, on évalue la croissance des germes. [259]

Le débit de l'air doit être adéquat pour assurer un prélèvement de 1m<sup>3</sup> d'air dans une durée raisonnable, afin d'avoir une vitesse d'impaction suffisante pour la réalisation de l'impaction des particules, tout en conservant de la viabilité des particules. Le volume d'air aspiré doit être représentatif de la salle considérée.

Afin d'éviter la transformation du flux d'air laminaire, en classe A, en flux d'air turbulent, la vitesse de l'aspiration de l'air doit être isocinétique à la vitesse du flux d'air généré [260].

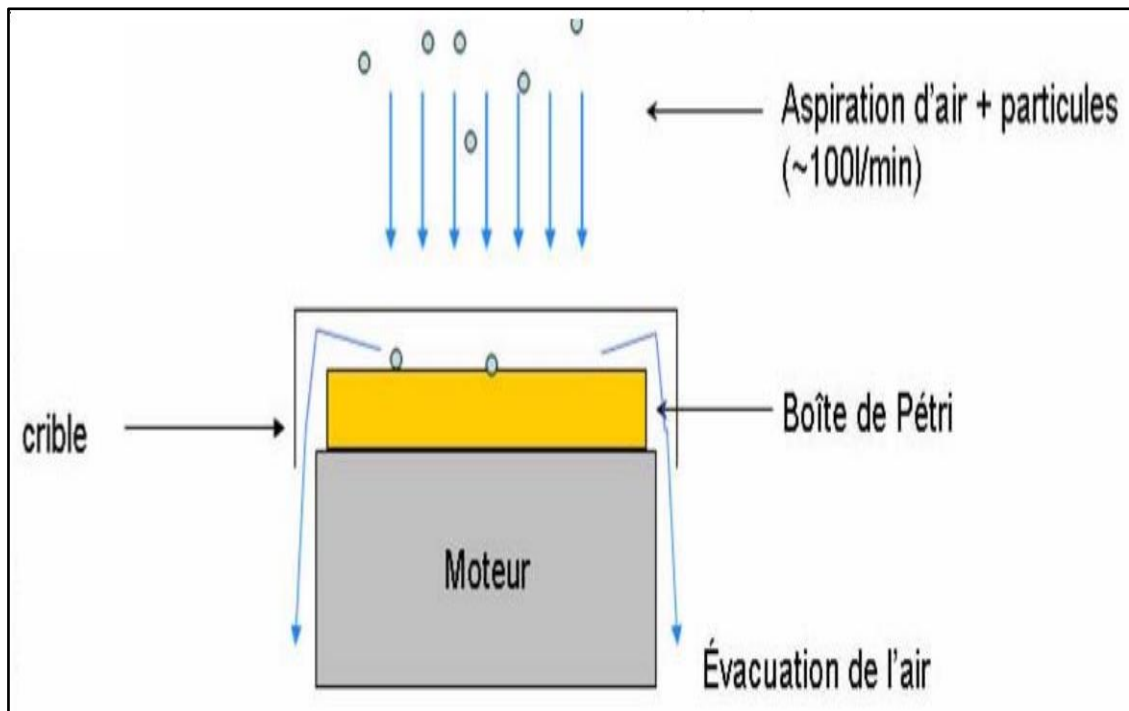


Figure 28 : Schéma de la méthode par aspiration. [261]

(Source : a3p association)

## 2. Prélèvement des échantillons des surfaces

La surveillance environnementale implique l'échantillonnage de diverses surfaces pour déterminer la qualité microbiologique. Par exemple, les surfaces en contact avec le produit, les sols, les murs et l'équipement doivent être testés régulièrement. (US FDA, 2004) Des plaques tactiles, des écouvillons et des boîtes de contact peuvent être utilisés pour de tels tests. [256]

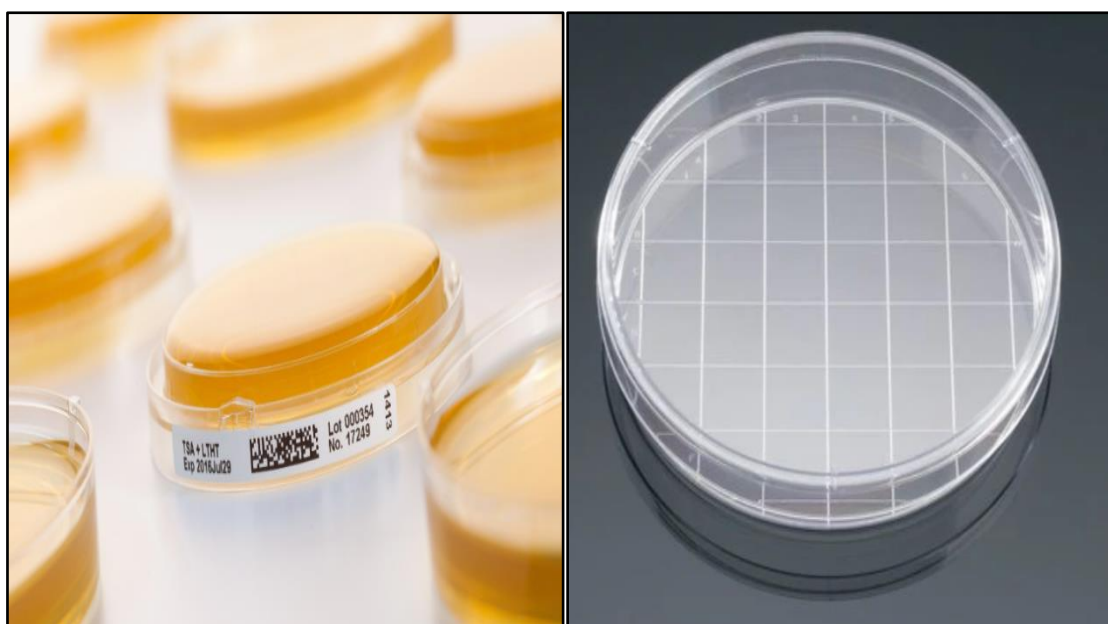
### 2.1. La méthode empreinte

#### 2.1.1. Les boîtes de contact

Cette technique est très utilisée au sein des établissements de santé ainsi que les industries. On travaille avec des Boîtes de Pétri, dont le contrôle se fait sur des surfaces planes et faciles d'accès. La boîte est dotée d'une dimension d'environ 65,7 mm x 14,7 mm de hauteur, et un quadrillage du fond facilitant le comptage des colonies.

Ce type de boîtes permet de rechercher les flores spécifiques ou globales des surfaces en fonction de la nature de la gélose utilisées. On utilise généralement le milieu TSC (ou Gélose Trypto-caséine Soja) et possédant une forme convexe facilitant le contact direct sur les surfaces à contrôler, mais qui peut à contre-courant faciliter la croissance bactérienne en ce point, donc le respect du temps (10 secondes en principe) et de la pression de contact sont à prendre en considération.

A la fin de chaque préparation et travail, il paraît utile de nettoyer les surfaces après les avoir échantillonnées en utilisant ces boîtes.



**Figure 29 : Boîtes de contact [262-263]**

### 2.1.2. Les lames gélosées

Le principe des lames gélosées ou de contact est identique à celui des boîtes de contact. Ce sont des lames de plastique rectangulaires d'environ 10 cm<sup>2</sup> recouverte d'un milieu de culture gélosé. Elles sont bifaces ce qui permet d'effectuer 2 tests à la fois, elles sont pliantes et contrairement à la boîte de contact, les lames gélosées sont faciles à appliquer sur n'importe quel type de surface. Elles permettent, comme dans le cas de la boîte de contact, la recherche de flores globales ou spécifiques des surfaces en fonction de la nature de la gélose utilisées. [264-265].

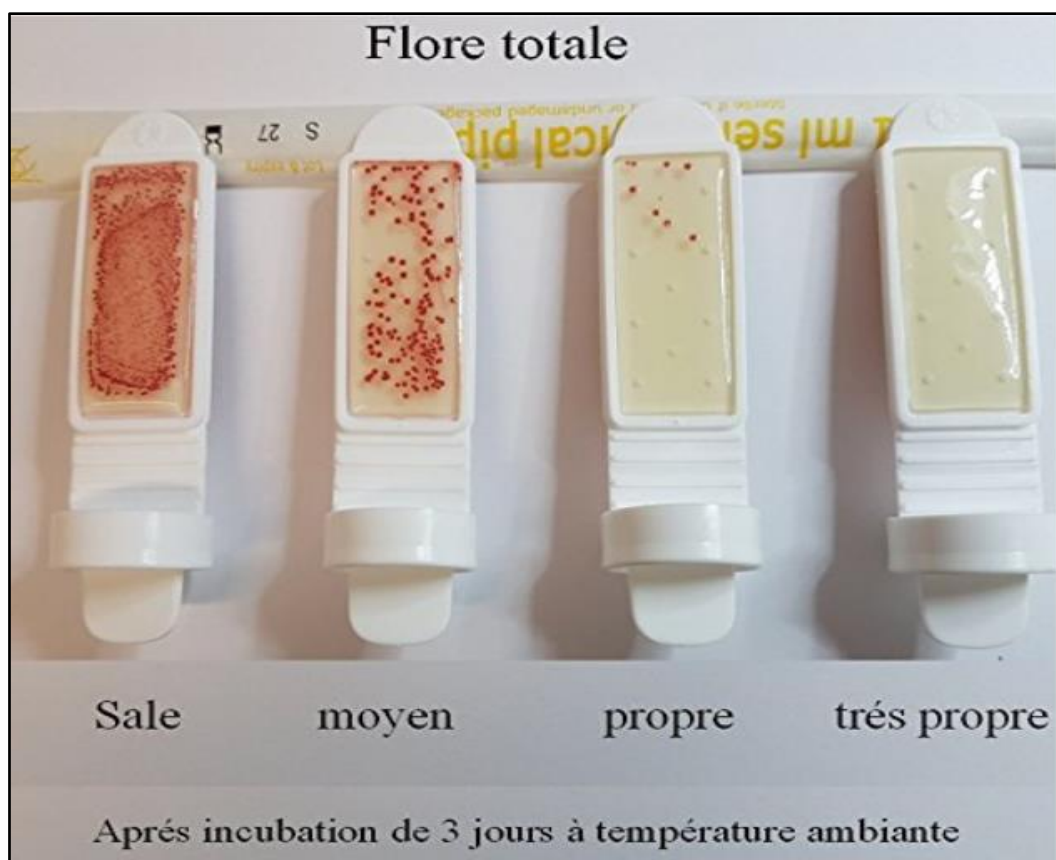


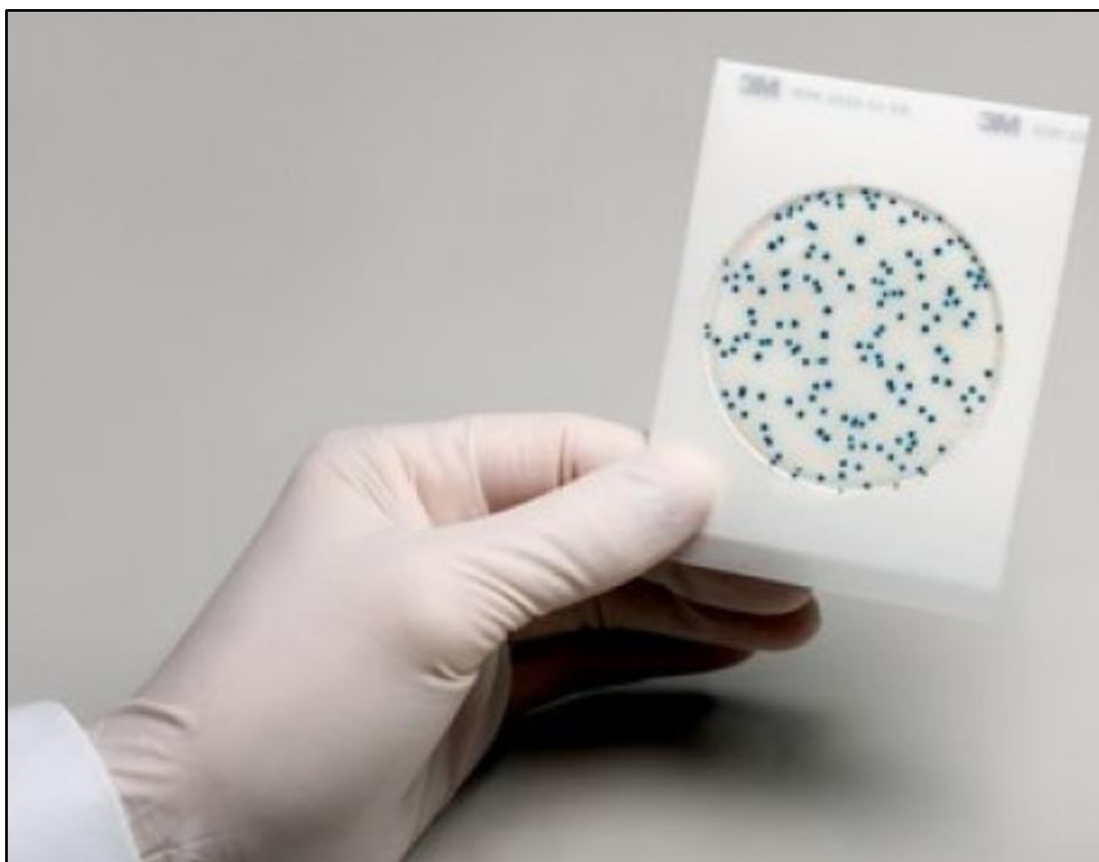
Figure 30 : Colonies bactériennes sur lames gélosées [266]

(Source : Cbioclean)

### 2.1.3. Le Petrifilm

Un Petrifilm est constitué d'un double film dont la face supérieure contient un gel hydrosoluble et un milieu de culture nutritif sélectif de type VRBL. Le comptage des colonies est facilité grâce à l'indicateur coloré (tétrazolium). Au niveau de la face inférieure, il est composé d'un milieu déshydraté. [267-268]

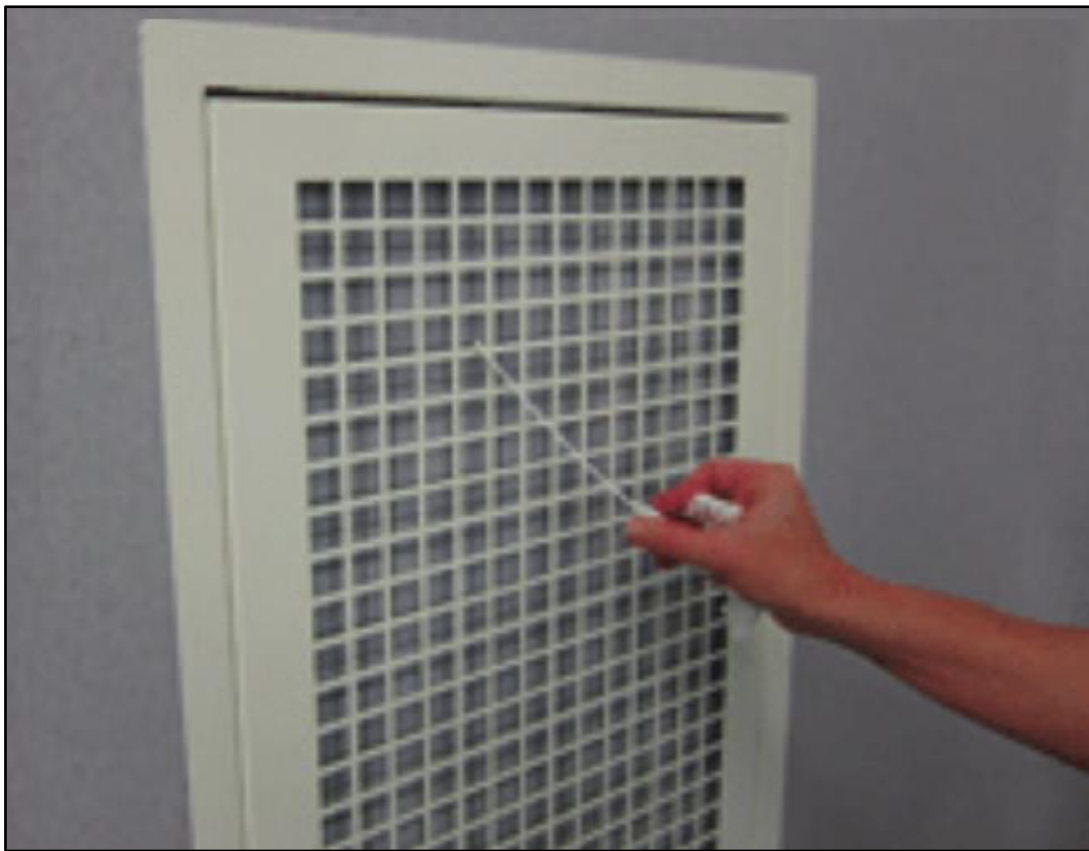
Le Petrifilm permet l'échantillonnage au niveau de tous les surfaces grâce à la souplesse due à sa faible épaisseur. [268].



**Figure 31 : Petrifilm (Source : Novolab) [269]**

## 2.2. Méthode par écouvillonnage

L'écouvillon est un matériel de prélèvement sous forme de bâtonnets, emballés dans un fourreau, ayant l'aspect d'un coton tige. Il a pour rôle le prélèvement et l'ensemencement des échantillons sur des milieux gélosés. L'écouvillon stérile est humidifié d'abord par un diluant puis frotté, en traçant des stries, sur les surfaces à échantillonner. Après le prélèvement, l'écouvillon est remis dans le diluant. Puis en cas de besoin, l'écouvillon est étalé sur une boîte de Pétri gélosée, en faisant des quadrillages, avant de passer à l'étuve pour incubation à 37°C pendant 24H. [269-270-271].



**Figure 32 : Prélèvement d'une bouche de reprise d'air par écouvillonnage [272]**

*(Source : Didier Lepelletier)*

## **2.3. Méthode éponge ou chiffonnette**

Cette méthode permet de rechercher des germes surtout quand la contamination est très hétérogène, car elle permet un échantillonnage d'une grande surface allant jusqu'à plusieurs mètres carrés. La procédure est presque identique à celle de l'écouvillonnage, par pré-imbibition de l'éponge avec un diluant contenant une solution neutralisante pour annuler l'effet des désinfectants sur les surfaces. Après prélèvement, l'éponge est mise dans un petit sachet et utilisé comme un échantillon classique. [273]

## **III. Les Contrôles particuliers**

### **1. Le comptage particulaire**

Le contrôle particulaire est une des méthodes de surveillance de l'environnement, utilisé généralement dans les établissements de santé, et les industries, permettant la détection rapide de toute éventuelle variation de tendance environnementale au niveau des différentes classes des zones à atmosphère contrôlée. Cette surveillance est basée sur la détection optique de particules spatialement séparées l'aide des compteurs optiques de particules (appareil de référence) placés à des endroits plus ou moins précise de la zone à contrôler. Le comptage se fait en principe par l'aspiration d'un certain volume d'air, puis un faisceau de laser assurant la focalisation sur ce volume prédéfini (contenant les particules à analyser) et les quantifier [274].

Ce monitoring permet de prouver que la classification de la zone à traiter est maintenue. La sonde de l'échantillonneur doit être dirigée vers le haut, verticalement.

Une nouvelle application des compteurs de particules appelée compteur de particules holographique (HPC) dont l'objectif est d'imager un certain volume d'échantillonnage et de compter toutes les particules qui sont présentes à la fois [275]. En raison de l'approche holographique, les particules imagées sont reconnues comme des motifs d'interférence. Dans les applications d'imagerie de particules holographiques typiques, des algorithmes de reconstruction 3D sont utilisés pour reconstruire les particules dans le volume échantillonné pour la détection, la caractérisation et la visualisation des champs des particules [276-277-278]. Les compteurs de particules optiques (OPC) visent principalement à compter

les particules d'aérosol, c'est pourquoi la reconstruction du front d'onde n'est pas strictement nécessaire. Le traçage des particules et la détermination de leur taille est principalement un indicateur auxiliaire du bon fonctionnement de l'appareil ou des besoins d'entretien. [279-280].

En général, pour garantir l'exactitude des résultats du monitoring, le comptage particulaire consiste à mesurer la concentration de particules aéroportées et valide ainsi ou réfute la classification de la propreté particulaire des zones à atmosphère contrôlée conformément aux exigences de la norme ISO EN NF 14644-1. [281]

## 2. Caractéristiques d'un compteur optique de particules

**Tableau IX : Spécifications pour le compteur optique de particules : [282]**

| APPAREIL                                                                                                                                                                           | SPÉCIFICATION                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sensibilité / Résolution*</b>                                                                                                                                                   | Sélectionnée entre 0,1 $\mu\text{m}$ et 0,5 $\mu\text{m}$ , pour une résolution dimensionnelle = 10%                                                                                                                                     |
| <b>Incertitude</b>                                                                                                                                                                 | $\pm 20\%$ de l'erreur de concentration au niveau granulométrique sélectionné                                                                                                                                                            |
| <b>Temps de réponse électronique</b>                                                                                                                                               | < 50 $\mu\text{s}$                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Intervalle d'étalonnage</b>                                                                                                                                                     | Durée maximale de 12 mois ou suivant la vérification des performances spécifiées                                                                                                                                                         |
| * Un appareil possédant une capacité de résolution des tailles de particule supérieure à 10% peut afficher des résultats de comptage de particules variant d'un ordre de grandeur. |                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Efficacité de comptage</b>                                                                                                                                                      | 50% ( $\pm 20\%$ ) au diamètre seuil minimal du compteur et 100% ( $\pm 10\%$ ) pour des particules de taille supérieure ou égale à 1,5 fois le diamètre seuil minimal du compteur                                                       |
| <b>Etendue inférieure de concentration granulométrique</b>                                                                                                                         | Taux de faux comptage négligeable par rapport au taux minimal de comptage attendu en mesurage réel. Il convient que le taux inférieur de comptage soit nul pendant une certaine période (par exemple, comptage nul pendant 5 min.)       |
| <b>Etendue supérieure de concentration granulométrique</b>                                                                                                                         | Deux fois supérieure à la limite supérieure de concentration de la classe de propreté de l'installation, au point d'utilisation et en aucun cas supérieure à 75% de la concentration maximale recommandée par le fabricant de l'appareil |

### 3. La classification particulière selon la norme NF EN ISO : 14644-1

**Tableau X : Les classes types de la propreté particulière de l'air pour les salles blanches et les zones propres (ISO : 14644-1). (Source : ATA-medical) [283]**

| NUMERO DE CLASSIFICATION | CONCENTRATIONS MAXIMALES ADMISSIBLES EN PARTICULES DE TAILLE EGALE OU SUPERIEURE A CELLE DONNEE CI-DESSOUS (PARTICULES /M <sup>3</sup> D'AIR) |         |         |            |           |           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|------------|-----------|-----------|
| ISO (N)                  | 0,1 µm                                                                                                                                        | 0,2 µm  | 0,3 µm  | 0,5 µm     | 1 µm      | 5 µm      |
| Classe ISO 1             | 10                                                                                                                                            | 2 -> d  | d       | d          | d         | e         |
| Classe ISO 2             | 100                                                                                                                                           | 24      | 10      | 4-> d      | d         | e         |
| Classe ISO 3             | 1 000                                                                                                                                         | 237     | 102     | 35         | 8 -> d    | e         |
| Classe ISO 4             | 10 000                                                                                                                                        | 2 370   | 1 020   | 352        | 83        | e         |
| Classe ISO 5             | 100 000                                                                                                                                       | 23 700  | 10 200  | 3 520      | 832       | 29 -> d,e |
| Classe ISO 6             | 1 000 000                                                                                                                                     | 237 000 | 102 000 | 35 200     | 8 320     | 293       |
| Classe ISO 7             | C                                                                                                                                             | C       | C       | 352 000    | 83 200    | 2 930     |
| Classe ISO 8             | C                                                                                                                                             | C       | C       | 3 520 000  | 832 000   | 29 300    |
| Classe ISO 9             | C                                                                                                                                             | C       | C       | 35 200 000 | 8 320 000 | 293 000   |

c : Les conditions maximales admissibles ne s'appliquent pas dans cette partie du tableau car elles sont très élevées.

d : Les limites du prélèvement et les limites statistiques sur ces faibles concentrations rendent la classification inappropriée.

e : Les limites des mécanismes de prélèvement, dues à la fois aux faibles concentrations et au prélèvement de particules de tailles supérieures à 1 µm, rendent la classification inappropriée à cause des particules potentiellement non mesurées car retenues à l'intérieur du système de prélèvement.

#### 4. Calcul du nombre d'emplacements en fonction de la surface de la zone

Tableau XI : Le nombre minimal de points à prélever en fonction de la surface en m<sup>2</sup> (Source : ASPEC) [284]

| Surface de la salle propre (m <sup>2</sup> ) inférieure ou égale à | Nombre minimal de points de prélèvement ( $N_L$ ) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 2                                                                  | 1                                                 |
| 4                                                                  | 2                                                 |
| 6                                                                  | 3                                                 |
| 8                                                                  | 4                                                 |
| 10                                                                 | 5                                                 |
| 24                                                                 | 6                                                 |
| 28                                                                 | 7                                                 |
| 32                                                                 | 8                                                 |
| 36                                                                 | 9                                                 |
| 52                                                                 | 10                                                |
| 56                                                                 | 11                                                |

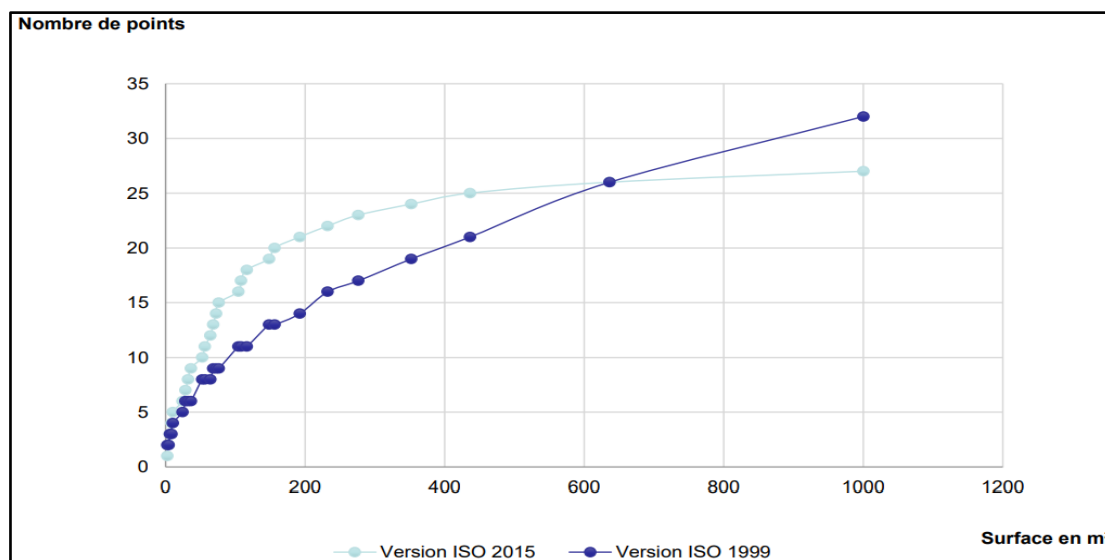


Figure 33 : Evolution du nombre de points de prélèvement en fonction de la surface en m<sup>2</sup> entre versions 1999 et 2015 (Source ASPEC). [284]

## 5. La cinétique d'élimination particulaire ou temps de récupération particulaire

### 5.1. Définition

« Temps, exprimé en minutes, nécessaire pour éliminer 90 % des particules de diamètre supérieur ou égal à une valeur donnée ( $0,5\ \mu\text{m}$  selon la norme NFS 90-351) par rapport au pic de pollution initiale, dans un volume déterminé hors présence humaine. » (La norme NFS 90-351 d'avril 2013) [285].

### 5.2. Principe et méthode de travail

Au moment du contrôle, on met la sonde d'échantillonnage sur un point de prélèvement, puis on émet une quantité de polluant artificiel dans la zone, et on considère que cette quantité est le 100% du taux particulaire après l'avoir mesurée. Ensuite on procède au comptage, au temps  $t = 0$ , des particules ayant la taille de  $0.5\ \mu\text{m}$  conformément à la NFS 90-351. [286]

On déclenche le chronomètre et on enregistre la valeur du temps  $T = n$  pour laquelle le taux d'élimination particulaire soit égal à 90% (autrement dit on arrive à 10% de la quantité initiale). [287]

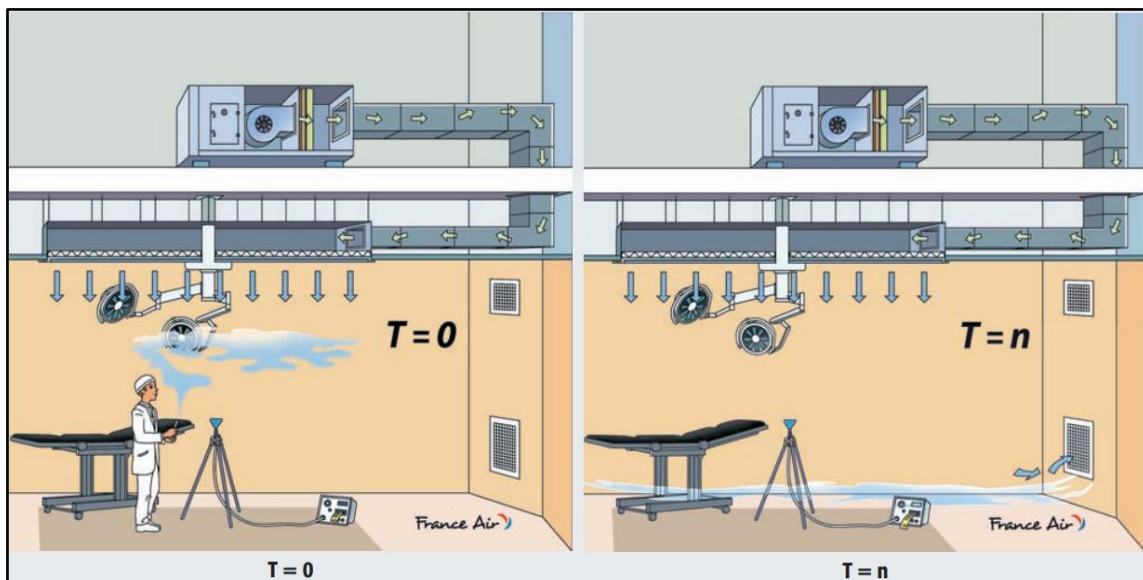


Figure 34 : Installation de traitement de l'air pour le contrôle particulaire. [286]

### **5.3. Les critères d'acceptation**

Les critères d'acceptation, selon la norme NFS 90-351, sont :

- Pour les zones de risque 2 et 3 correspondants aux classes ISO 8 et ISO 7, un temps de récupération  $T \leq 20$  minutes.
- Pour les zones de risque 4 correspondant à la classe ISO 5, un temps de récupération  $T \leq 10$  minutes [288].

### **5.4. Les mesures aérauliques ou séparations aérauliques**

La séparation aéraulique de 2 zones est représentée par la fuite du flux d'air d'une zone en état de surpression vers une zone en dépression. Les séparations aérauliques sont évaluées et quantifiées par la mesure de l'écart de pression entre les 2 zones, ou par la mesure de la vitesse du flux d'air.

Il existe deux principes de séparation aéraulique : le principe de la pression différentielle (faible débit et écart de pression important), et le principe de déplacement d'air (débit élevé et faible écart de pression).

#### **5.4.1. Les pressions différentielles**

La différence de pression qui règne entre deux locaux est mesurée par des systèmes dits à pression différentielle à l'aide d'un manomètre digital ou liquide contenant un tube (-) et un tube (+) placés respectivement dans un local à considérer comme référence et dans la zone à évaluer. Ce mesurage a pour objectif d'évaluer la conservation et la stabilité de la pression différentielle entre la zone traitée et son environnement contigu (donc de la capacité de l'installation de traitement d'air), car la pression positive continue est un phénomène qui interdit l'accès des particules en provenance des circulations. [286]

Habituellement, dans les établissements de santé, la différence de pression entre les différents locaux (zone de travail/les SAS/l'administration/etc...) est comprise entre 15 et 20 Pa [286].

**Tableau XII : Appareils de mesure de la pression et leurs principes. [286]**

| Appareil de mesure                             | Principe                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Micro manomètre électronique                   | Mesure la valeur de la pression différentielle de l'air entre un espace et celui qui l'entoure en détectant la variation de capacitance électrostatique ou de la résistance électronique provoquée par le déplacement d'un diaphragme. |
| Micro manomètre à tube incliné                 | Mesure la valeur de la pression de l'air entre deux points, en détectant visuellement une modulation sur une échelle inclinée qui indique la pression millimétrique dans un tube rempli d'un liquide tel l'eau ou l'alcool.            |
| Manomètre mécanique de pression différentielle | Mesure la valeur de la pression de l'air entre deux zones en détectant l'ampleur du déplacement d'une aiguille reliée à un engrenage ou une tringlerie magnétique, du au déplacement d'un diaphragme.                                  |



**Figure 35 : Manomètre pour la mesure de la pression différentielle [289]**

### 5.4.2. Les vitesses d'air sur l'élément diffusant

La vitesse du flux d'air est contrôlée par des systèmes dits à déplacement d'air à l'aide d'un dispositif appelé anémomètre mesurant la vitesse du vent et les débits volumétriques, avec un capteur intégré assurant l'évaluation de l'humidité relative, le calcul de la température ambiante, et l'estimation du point de rosée.

La performance d'une zone contrôlée est déterminée par la vitesse de l'écoulement d'air, cette vitesse confirme l'homogénéité de la diffusion laminaire et déduit le taux de renouvellement du local, ainsi que le débit mis en œuvre soufflage/extraction.



Figure 36 : Enregistreur anémomètre multidirectionnel à godets (avec port USB). [290]

### 5.4.3. Direction du flux d'air (Test de fumée)

Le but de cette méthode est de visualiser la direction du flux que suit le brouillard de fumigène diffusé (Voir figure 39) [291]. C'est presque le même principe utilisé dans les tests de fumée pour la localisation des égouts nauséabonds, dévoiler l'échappement de gaz dangereux, pour repérer le cheminement des rats, et l'isolation des fuites d'eau. Cette méthode est sans danger, et s'effectue en utilisant une poire ou un dispositif comme le générateur de brouillard utilisé dans les festives et les boîtes de nuit. Un enregistrement vidéo est nécessaire pour la documentation. [292]



**Figure 37 : Poire fumigène [291]**

(Source : TENAQUIP)



**Figure 38 : Générateur de brouillard de fumigène [293]**

(Source : Fnac)

#### 5.4.4. Débit d'air en aval des filtres

Le balomètre est un instrument de mesure de grande taille mais d'un poids ne dépassant pas 3 Kg ce qui facilite le travail, utilisé pour l'ajustement du débit volumétrique d'air sur les bouches d'entrées et de reprises d'air. Le redresseur de débit minimise quant à lui les écarts de mesure quotidiens d'une manière significative, généralement sur certains diffuseurs et des grilles de ventilations. [294]



**Figure 39 : Balomètre de mesure des débits volumétriques. [295]**

*(Source : CMI Testo420)*



*CHAPITRE II :  
RECOMMANDATIONS POUR  
LES BONNES PRATIQUES  
DE MAITRISE ET DE  
CONTROLE*

# *Recommandations pour les bonnes pratiques de maîtrise et de contrôle*

## **I. Introduction**

Un nouveau document de recommandations récemment publié par l'UE, met en évidence les dispositifs de transfert en système fermé comme le seul équipement spécialement conçu pour protéger les opérateurs de la santé de l'exposition professionnelle à des substances dangereuses, mais avertit que « certains fournisseurs d'équipements affirment que leurs dispositifs sont fermés même s'ils produisent des aérosols, des vapeurs et des gouttes ». Comme des dommages peuvent être causés par l'inhalation de médicaments cytotoxiques, les auteurs de ce nouveau document demandent une définition commune des « dispositifs de transfert de médicaments en système fermé », détaillant les spécifications techniques à respecter. [296]

La publication du Parlement Européen émet 11 recommandations focalisées sur les étapes à suivre pour assurer une législation contraignante destinée à protéger les professionnels de santé manipulant des médicaments cytotoxiques, et appelle la Commission Européenne à agir. [297]

Les lignes directrices canadiennes proposent plus de 14 recommandations qui représentent un ensemble raisonnable et pratique de procédures que les utilisateurs devraient mettre en œuvre pour minimiser les risques d'exposition accidentelle. Ils ne se limitent pas uniquement au point de service, ils couvrent toute la chaîne de traitement des cytotoxiques depuis le moment où ces agents entrent dans l'établissement jusqu'à leur départ chez le patient ou comme déchets. [298]

Le Dr Paul JM Sessink, qui a contribué aux recommandations, déclare : « L'utilisation de médicaments cytotoxiques continuant d'augmenter, nous devons protéger les professionnels de la santé qui les manipulent de l'exposition et des effets indésirables. La santé et le bien-être des travailleurs de la santé sont notre principale préoccupation, mais la prévention de l'exposition contribuera également à la durabilité du secteur de la santé en Europe en augmentant le moral et en prévenant l'absentéisme du personnel ». [296]

Johan Vandenbroucke, pharmacien principal de la production à l'hôpital universitaire de Gand et autre contributeur aux lignes directrices ajoute : « Bien que les dangers d'une exposition à des médicaments cytotoxiques soient bien connus depuis un certain nombre d'années, il n'y a pas de directives ou de législation officielles en place en Europe. Espérons que ces recommandations constitueront la première étape vers l'établissement de normes minimales à l'échelle de l'UE. » [296]

Les recommandations publiées par la SIFO (la Société Italienne de Pharmacie Hospitalière et les Services Pharmaceutiques pour les organisations de santé), mentionnent clairement qu'il est « nécessaire d'utiliser des systèmes définis comme fermés pour le transfert des médicaments durant les phases de préparation et d'administration ». De même, ce document mentionne que "il est de la responsabilité de la pharmacie hospitalière d'examiner la notice technique et scientifique ainsi que les documents de certification et de conformité pour sélectionner les dispositifs présentant les meilleures garanties de protection en système fermé". Cependant, même si la plupart des pharmacies européennes préparent désormais les cytotoxiques dans des systèmes fermés tels que les hottes ou les isolateurs, l'exposition des travailleurs de la santé aux médicaments cytotoxiques demeure un problème". [299-300]

Bien que les œuvres en Amérique et en Europe aient la même validité, il est important de noter que les recommandations contenues dans les documents des États-Unis peuvent ne pas être transférables en Europe, principalement en raison des différences dans le cadre réglementaire des différents pays. Par conséquent, étant donné la pertinence de la question pour la santé des travailleurs, davantage d'initiatives au niveau international devraient être prises pour harmoniser les normes et unifier le cadre juridique autant que possible. [301]

La langue anglaise a été choisie pour la publication dans la plupart des articles, car une langue différente pourrait avoir un impact négatif sur la visibilité et la citabilité des recommandations. De plus, le nombre de revues de langue anglaise contenues dans les bases de données considérées est actuellement très élevé. [302-303]

## **II. Conformité à la réglementation**

Au Maroc, on ne dispose pas encore d'une disposition légale qui concerne la reconstitution des cytotoxiques dans les établissements de santé y compris les centres d'oncologie. Nous nous référons dans la majorité des cas à la réglementation française et européenne, même si les réalités ne sont pas toujours les mêmes [304].

En France, le Code de la Santé Publique (CSP) définit toutes les actions de la PUI.

L'aspect législatif repose sur des textes du code du Travail utilisés dans l'intérêt de la sécurité du travail ainsi que l'hygiène. Il repose également sur les textes du Code de la Santé publique (CSP) qui garantissent la qualité du produit.

Des textes précises ainsi que des recommandations spécifiques provenant du Ministère de la Santé, viennent ici pour compléter l'aspect législatif.

L'application de ces textes et leurs contrôles relève de la compétence des professionnels de la santé.

### **1. L'aspect législatif et réglementaire**

« Comme mentionné dans l'article L. 5121-5 du CSP, la fabrication des médicaments doit s'effectuer en concordance avec les BPP (BO n°2007/7bis) par une PUI dans un milieu hospitalier dûment habilité, ou bien par la pharmacie de l'hôpital autorisé en application de l'article L. 5124-9 ou dans l'article L. 5126-2 ». Ainsi, toutes les activités qui sont incluses dans la préparation, telles que les techniques de protection et de formation initiale et continue des personnels, d'arrangement, de propreté, de préparation proprement dite, d'emballage, de surveillance ainsi que le système de gestion de la qualité sont effectués selon les Bonnes Pratiques de Préparations opposables de 2007 [305]. La reconstitution des produits cytotoxiques doit répondre aux exigences de stérilité, de pureté et de stabilité, de conditionnement et d'étiquetage pour assurer le maximum de sécurité.

La reconstitution des produits cytotoxiques est une préparation pharmaceutique recommandée et elle est indispensable dans les établissements de santé [306]. Ces différents locaux doivent être conformes à la réglementation en vigueur. Les textes du Code du travail qui concernent principalement la prévention des risques professionnels et des textes du CSP qui assurent la qualité des préparations reconstituées, découlent tous des aspects réglementaires.

## **1.1. En France**

Beaucoup de décrets et circulaires relatifs à la reconstitution des cytotoxiques, sont principalement classés dans la Société française de pharmacie oncologique (SFPO) et le contrat de bon usage (CBU) des médicaments.

### **1.1.1. Rapport (parution au BO)**

- ✓ **« *Le Rapport de la Commission National des Cancers. Risques liés à la manipulation de produits mutagènes et génotoxiques (BO N° 89-8 bis)* ».**

Les recommandations sont destinées aux infirmières dans les unités de soins, aux opérateurs manipulant les produits cytotoxiques, et aux personnels de l'industrie pharmaceutique. Il est noté que toute personne amenée à travailler avec des produits de chimiothérapie doit être bien équipée, et bénéficiée d'une solide formation. La centralisation de l'unité de préparation des cytotoxiques est fortement recommandée dans les centres d'oncologie ainsi que les autres établissements de santé où les préparations des produits cytotoxiques sont nombreuses. Cette centralisation doit être mise en œuvre soit à la PUI, soit dans le service de chimiothérapie dans une zone réservée à ce type de manipulations. Des mesures minimales doivent être prises au sein des autres hôpitaux lunettes de protection, blouses à poignets serrés, gants adaptés etc... [307].

### **1.1.2. Les circulaires**

- ✓ **« *La Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des produits cytotoxiques dans l'établissement de santé* » :**

Elle recommande le recours à des mesures de précautions minimales pour la reconstitution des cytotoxiques, l'utilisation de matériel adapté, des zones à atmosphère contrôlée, l'élaboration de procédures et modes de travail qui organisent ces préparations, la conception d'un circuit réservé pour l'élimination des déchets. La filière de déchets des soins à risque peut être utilisée sous réserve qu'elle aboutisse à 1200°C. Les textes concernant la gestion des déchets à risque sont précisés dans la bibliographie réglementaire. [308-309]

✓ **« La Circulaire DGS/DH/AFS n°98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés » :**

Cette circulaire recommande que les sites orientés vers l'oncologie ainsi que les sites de référence possèdent un plateau technique qui contient une PUI assurant la fourniture et la préparation centralisée des médicaments cytotoxiques. Cette circulaire va conduire inévitablement à une centralisation des reconstitutions dans les établissements de santé possédant un service d'oncologie. (Circulaire DPHM/DH n°678 du 3 mars 1987) [310].

Ce chapitre met en évidence la complexité de la réglementation dans le domaine sanitaire en général mais surtout dans le domaine d'oncologie, dans l'attente de la publication d'une ligne directrice [311].

✓ **« La Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses (BO N° 90/10) » :**

Cette circulaire comporte un guide de formation continue concernant les produits cytotoxiques essentiellement destiné aux infirmiers libéraux [312].

✓ **« La Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005, relative à l'organisation des soins en cancérologie ».**

Cette circulaire recommande les modalités de l'organisation des soins en oncologie dans les établissements de santé. Parmi celles-ci, il est affirmé que la préparation des médicaments reconstitués requiert des fournitures et des salles propres avec HFLA ou BSC, des conditions confortables, et des travailleurs compétents et autorisés en raison du danger réel qui peut arriver en cas d'un incident. Pour cela des unités spécifiques sont recommandées et sous la responsabilité d'un pharmacien [310-313-314].

### **1.1.3. Les décrets**

✓ **« Le Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale » :**

Comme indiqué dans l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale, le CBU des

médicaments a pour but de perfectionner et garantir la sécurité, au niveau d'un centre de santé ou un milieu hospitalier, le circuit du médicament, des produits et prestations et d'assurer leur bon usage. C'est un contrat établi d'une durée de 3 à 5 ans où l'établissement de santé s'engage envers l'ARS (Agence Régionale de la Santé) et la DRSM (Direction Régionale du Service Médical), à se soumettre à un certain nombre de besoins telles que : [315]

- La centralisation des préparations des cytotoxiques sous la responsabilité d'un pharmacien tout en suivant les Bonnes Pratiques de Préparations [316].

- Les professionnels de santé de l'établissement doivent définir une politique de qualité et de gestion des risques.

- Il assure également le remboursement intégral des produits cytotoxiques et la prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie en contrepartie du respect des engagements signés.

✓ **« Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. JO du 03/02/01 » :**

Le décret interministériel n° 2001-97 du 01/02/2001 sur les produits cytotoxiques, pour la reproduction énonce sur l'obligation du renforcement du suivi des sujets en contact direct avec ces produits par le médecin du travail. En plus, le médecin du travail est censé estimer les risques qui peuvent provenir de la reconstitution de ces produits de chimiothérapie afin de prévenir les conséquences néfastes qui peuvent en résulter :

- ✚ Effets génotoxiques : les malformations, et avortements spontanés, etc... [317-318].

- ✚ Effets locaux : manifestations allergiques, toxicité pulmonaire, des manifestations dermiques. [317-319]

- ✚ Effets généraux : les pertes de cheveux, perte d'appétit, les malaises, les vertiges, les nausées et vomissements, les céphalées, les atteintes hépatiques, etc....

✓ « ***Le Décret n° 2000-1316 du 26/12/00 relatif aux pharmacies à usage intérieur. JO du 30/12/2000*** » :

Comme mentionné dans l'article R 5104.15 du code de la santé publique, les PUI, sous réserve qu'elles disposent de locaux, personnels, etc..., peuvent être autorisées à la stérilisation des DM dans les conditions prévues par le décret mentionné à l'article L 6111-1. (Système qualité). Abrogé par le Décret 2004-802 2004-07-29 art. 4 JORF 8 août 2004. [320]

✓ « ***Le Décret n° 2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) (J.O n° 231 du 5 octobre 2007)*** ».

Ce décret modifie un certain nombre de dispositions du CSP, particulièrement en ce qui concerne la stérilisation. Il s'applique en milieu hospitalier, en chirurgie esthétique, aux établissements médico-sociaux, et aux Systèmes Informatiques Hospitaliers. [321]

## **1.2. Au Canada**

Les lois et les règlements de la plupart des provinces et territoires canadiens ne font pas spécifiquement référence aux médicaments cytotoxiques. Partout au Canada, les personnels de santé ont toutefois la responsabilité de garder le lieu de travail sécuritaire et d'éliminer les risques prévisibles [299].

Les lois de la Colombie-Britannique et de la Saskatchewan couvrent spécifiquement les cytotoxiques. En Colombie-Britannique, la loi (articles 6.42-6.58 des Règlements sur la santé et la sécurité au travail) oblige les personnels à « élaborer et à mettre en œuvre un plan de contrôle de l'exposition ». La loi précise aussi que les personnels doivent être informés : [299]

- De la toxicité aiguë et chronique, incluant tout danger possible pour la reproduction.
- Du traitement en cas d'exposition aiguë.
- Des procédures de manipulation sécuritaire.
- De l'étiquetage adéquat des médicaments cytotoxiques et des lieux d'entreposage.

Des procédures de travail sécuritaires doivent aussi être élaborées pour la réception, la préparation, l'administration et l'entreposage des médicaments, ainsi que pour l'élimination des déchets.

En Saskatchewan, la loi (article 471 des Règlements sur la santé et la sécurité au travail) oblige l'employeur à « prendre toutes les mesures raisonnables pour minimiser l'exposition des travailleurs aux médicaments cytotoxiques ou aux matières ou équipements contaminés par des médicaments cytotoxiques ». La Loi prévoit aussi :

- L'installation et l'entretien d'enceintes de sécurité biologique.
- L'élaboration d'un programme de protection des travailleurs contre l'exposition.
- Des procédures d'urgence en cas d'exposition.
- L'élimination des médicaments cytotoxiques.
- L'équipement qu'il faut utiliser pour administrer les médicaments.

### **1.3. Au Maroc**

Manque de textes légaux qui régissent la reconstitution des cytotoxiques au Maroc, sauf les textes relatifs à la gestion des déchets de chimiothérapie.

✓ ***« Décret n° 2-09-139 du 25 Joumada I 1430 (21 mai 2009) relatif à la gestion des déchets médicaux et pharmaceutiques » :***

- L'article 3 : permet la classification des déchets d'origines médicaux et pharmaceutiques en fonction de leur nature et de leurs caractéristiques en quatre catégories, ainsi les déchets cytotoxique et cytostatique sont regroupés dans la deuxième catégorie de cet article. [322]

- L'article 4 : « Les producteurs de déchets pharmaceutiques doivent avoir un système interne de gestion comprenant :

- ✓ L'attribution d'une dénotation d'une unité responsable de la gestion des déchets cytotoxiques.
- ✓ Avoir des personnels qui sont formés et habilités à l'exercice des activités de gestion des déchets cytotoxiques.
- ✓ Avoir un registre de documentation pour enregistrer la catégorie, la quantité, les sources des déchets générés, rassemblés, engrangés et éliminés. » [322]

## **2. L'aspect normatif**

### **2.1. La Norme ISO 14644-1:2015**

ISO ou International Standard Organisation est une organisation non gouvernementale qui a pour objectif d'élaborer des normes internationales dans les domaines commerciaux et industriels appelés normes ISO. [323]

La classification ISO 14644-1 décrit la qualité de l'air exigée dans les installations et pour la classification des salles blanches ou propres. Cette norme précise, les concentrations de particules viables et non viables en suspension dans l'air pour chaque niveau de classification. L'ISO 14644-1 permet d'obtenir des préparations stériles. Pour cela, la tenue ne doit être imperméable aux germes, ainsi que les fluides du corps, etc.... Et les filtres doivent être de haute capacité.

Même si le terme « salle blanche » est encore utilisé, ce dernier a été remplacé par le terme « salle propre », et ça, depuis l'élaboration de la norme « NF ISO 14644-1 » en 1999. A savoir qu'une salle blanche ou propre, est un espace dans lequel le taux de particules en suspension dans l'air est contrôlé, et utilisée de manière à minimiser la génération, le déversement et la rétention des contaminants dans l'environnement intérieur, ainsi, où les paramètres qui sont en relation avec le fonctionnement dans des conditions stériles, par exemple ; l'hygrométrie, la température, et la pression sont contrôlés convenablement [324].

Les salles blanches et les atmosphères maîtrisés assurent des moyens pour contrôler la contamination particulaire, à des niveaux qui sont adéquats pour les préparations sensibles à la contamination.

### **2.2. La Norme ISO 9001 : 2008**

La norme ISO 9001 : 2008 précise les exigences qui sont relatives au système de management de qualité quand un organisme :

- Exige de prouver son aptitude à doter de manière régulière une préparation conforme aux besoins des clients et aux besoins réglementaires applicables, et

- Vise à augmenter le contentement des clients par l'application vertueuse du système, y compris les processus afin de promouvoir le système en continu et garantir la concordance aux besoins des clients et aux besoins réglementaires applicables.

### **2.3. La Norme ICH Q10**

Elle porte sur le système de qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Elle est basée sur les concepts de l'ISO60 et des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle permet : [325-326]

- D'effectuer la préparation d'un produit en installant un système qui délivre des produits de qualité et adéquats pour contenter les malades, les personnels dans l'établissement de santé et les autorités compétentes.

- L'établissement et le maintien d'une phase de maîtrise pour le monitoring et l'examen des performances du procédé et la qualité des préparations.

- De promouvoir en continue dans l'objectif de renforcer la qualité pharmaceutique.

## **III. Conformité aux bonnes pratiques de contrôle**

### **1. Les différents types de prélèvements**

#### **1.1. Prélèvement des échantillons de l'air**

##### **a) Le but**

Le but de ce prélèvement c'est d'évaluer la conformité l'aérobiocontamination de l'URC ainsi qu'au niveau des HFLA et les BSC aux valeurs définies par les BPP et d'identifier la source et l'origine et assurer des mesures correctives et préventives en cas de non-conformité. [327]

##### **b) Matériels utilisés**

- Boîtes de pétri.
- Bio-compacteur.
- Milieux nutritifs : [328-329].

- La TCS (Trypto-Caséine-Soja) : est un milieu très utilisé du fait de son excellente nutritivité, il peut être utilisé pour les cultures et les isollements des germes aérobies et anaérobies, ou bien pour assurer la croissance des bactéries exigeantes.

- Le Sabouraud : c'est un milieu classique pour la culture, l'isolement et l'identification des levures et des moisissures saprophytes ou pathogènes.

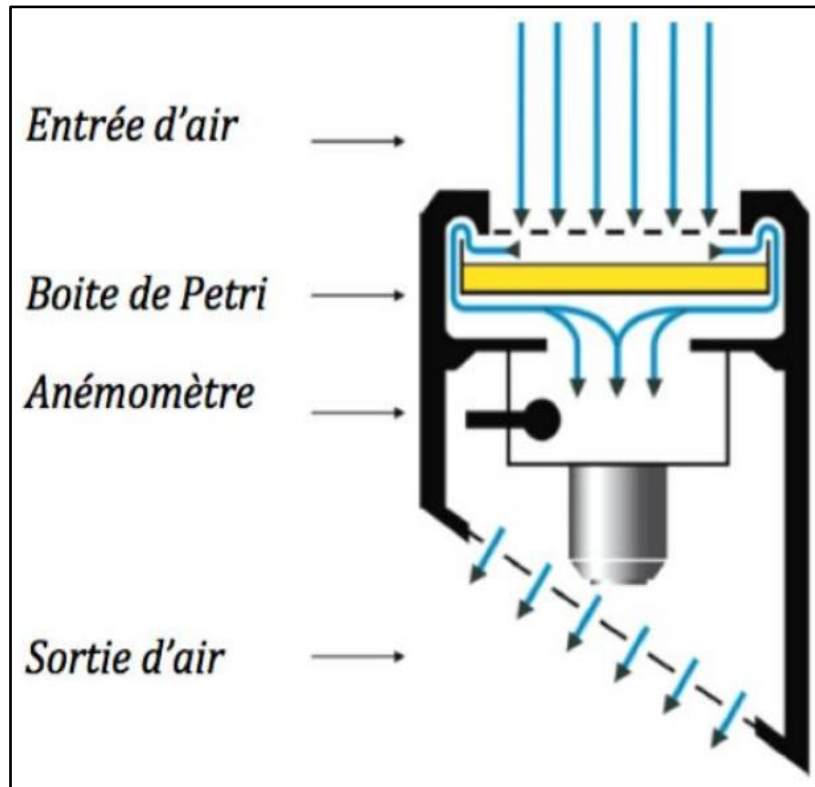


Figure 40 : Principe de fonctionnement d'un Biocompacteur. [330]

### c) Analyse des résultats

Ce type de contrôle est effectué généralement par 2 méthodes : une passive (par sédimentation) et l'autre active (par biocollecteur).

Les résultats dans les 2 types de méthodes sont analysés en fonction de la présence ou l'absence de colonies bactériennes après avoir incubé les boîtes de Pétri 30-35°C pendant 48H à 72H en milieu TCS et à 20-25°C pour le milieu Sabouraud pendant 5 jours. [264]

**Tableau XIII : Comparaison entre la méthode passive et active [331]**

| Prélèvements         | Passif                                                                                                   | Actif                                                                                                                                                                            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Durée de prélèvement | 4 heures                                                                                                 | 10 minutes                                                                                                                                                                       |
| Débit (ml/min)       | Environ 25 ml/min                                                                                        | Jusqu'à 200 ml/min                                                                                                                                                               |
| Volume (litres)      | -                                                                                                        | 0,1 à 100 litres                                                                                                                                                                 |
| Adsorbants           | 1 adsorbant de 100 à 600 mg                                                                              | 1 à 3 adsorbants de 100 à 600 mg                                                                                                                                                 |
| Stockage             | 1 mois                                                                                                   | 1 mois avec bouchons hermétiques                                                                                                                                                 |
| Nombre d'analyses    | 1                                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                |
| Remarques            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu coûteux</li> <li>- Variation spatiales possibles</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessite source d'énergie pour pompe et RDM.</li> <li>- Détermination des variations spatiales d'un polluant est difficile.</li> </ul> |

Concernant le comptage des particules, il faut garder à l'esprit que lorsque les moyennes de concentrations particulières en chaque point de prélèvement ainsi que la limite de confiance à 95% calculée, inférieurs aux limites de concentration présentées dans le tableau XVII, on admet, dans ce cas, que la conformité est établie. Mais en cas d'éventuelles non-conformités aux spécifications, on emploie un terme anglais « retest » dont des prélèvements supplémentaires sont réalisés sur de nouveaux points de prélèvement répartis de manière régulière. Il n'y a pas de précision sur le nombre de contrôles supplémentaires à effectuer, mais ces nouveaux contrôles sont incorporés aux résultats de prélèvements qui sont déjà réalisés, et les valeurs provenant de ce nouveau prélèvement doivent être considérés comme résultat final. [332]

Pour confronter les résultats aux Bonnes Pratiques de Préparation. Ils doivent être exprimés en nombre de particules par mètre cube. Les résultats sont écrits sous forme de moyenne et d'intervalle de confiance. [332]

## **1.2. Prélèvement des échantillons de surfaces**

### **a) Le but**

Le but de ce prélèvement c'est le contrôle de la conformité de l'analyse microbiologique aux normes prédéfinies par les Bonnes pratiques de Préparation, et la mise en place de mesures correctives et préventives en cas de non-conformité. [327]

### **b) Matériels utilisés**

- Ecouvillons stériles.
- Boîtes de contact.
- Lames gélosées.
- Epongette ou chiffonnette.
- Solution neutralisante.
- Milieux nutritifs : TCS ou Sabouraud. [327]

### **c) Analyse des résultats**

Ce type de contrôle est effectué sur les surfaces de l'URC ainsi qu'au niveau des HFLA et BSC généralement par l'une des 4 types de méthodes : Boite de contact, lame gélosée, Ecouvillonnage, ou méthode Epongette.

Pour l'écouvillonnage et l'épongette, on procède à l'ensemencement d'une boîte de Pétri qui se fait à l'aide d'une micropipette de 0.1 ml d'échantillon prélevé, par la technique d'étalement en surface à l'aide d'un râteau stérile.

Les résultats dans les 4 types de méthodes sont analysés en fonction de la présence ou l'absence de colonies après avoir incubé les boîtes de Pétri à 30-35°C pendant 48H à 72H pour le milieu TCS et 20-25°C pendant 5 jours pour le milieu Sabouraud. [264]

**Tableau XIV : Comparaison entre Boite de contact, lame gélosée et Ecouvillonnage. [273]**

|                                                       | Boite de contact | Lame gélosée | Ecouvillonnage |
|-------------------------------------------------------|------------------|--------------|----------------|
| Standardisation de la méthode                         | OUI              | NON          | NON            |
| Facilité d'utilisation                                | OUI              | OUI          | NON            |
| Utilisation du milieu sélectif                        | OUI              | OUI          | OUI            |
| Possibilité d'action mécanique                        | NON              | NON          | OUI            |
| Possibilité d'utilisation sur des surfaces non-planes | NON              | NON          | OUI            |
| Prêt à l'emploi                                       | OUI              | OUI          | NON            |

### **1.3. Comptage particulière ou microbiologique ?**

Plusieurs études ont indiqué que la surveillance des particules ne peut pas remplacer la surveillance microbiologique. Les méthodes actuelles ont prouvé une efficacité pour l'évaluation des risques hygiénico-microbiologiques, et recommandent une combinaison de mesures de particules et de surveillance microbiologique. [333]

### **1.4. Fréquence du monitoring recommandée**

#### **1.4.1. Les tests de routine**

Ces tests se font dans un local en activité, et des essais complémentaires sont réalisés dans un local hors activité.

Tableau XV : Fréquence du monitoring en routine. [334]

(Source : BPF, 2011, LD1, n°8 et 9)

| Catégorie                                     | Fréquence recommandée                                                                                            |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Monitoring microbiologique de l'air</b>    |                                                                                                                  |
| <b>Prélèvement passif</b>                     | Monitoring continu.<br>1 boîte est exposée au maximum 4 heures.                                                  |
| <b>Prélèvement actifs</b>                     | Aux étapes critiques de production prédéfinies.                                                                  |
| <b>Monitoring microbiologique de surfaces</b> |                                                                                                                  |
| <b>Toute méthode confondue</b>                | Aux étapes critiques de production prédéfinies                                                                   |
| <b>Monitoring particulaire de l'air</b>       |                                                                                                                  |
| <b>Comptages particuliers</b>                 | En continu pour la classe A<br>Fréquence à définir pour les autres classes.                                      |
| <b>Monitoring du personnel</b>                |                                                                                                                  |
| <b>Gants</b>                                  | 1 prélèvement de chaque main gantée par jour,<br>par lot ou toute autre fréquence prédéfinie par<br>l'entreprise |

#### 1.4.2. Les tests périodiques recommandées en cas de conformité des zones aux normes

Tableau XVI : Fréquence du monitoring pour prouver le maintien de l'efficacité. [335]

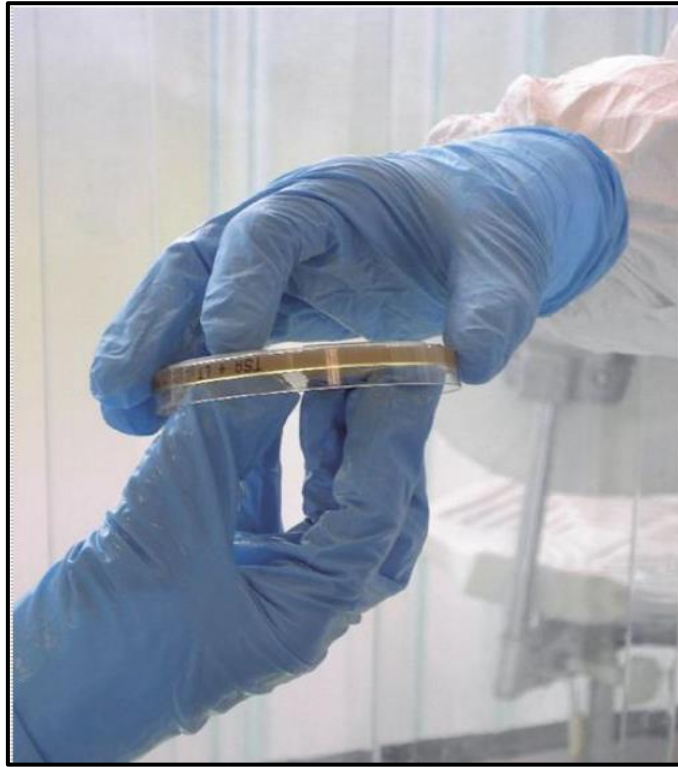
(Source : NF EN ISO 14644-2, 2000)

| Catégorie                               | Fréquence recommandée                                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Classification particulaire</b>      |                                                                        |
| <b>Compteurs particuliers</b>           | Classe A : tous les 6 mois (BPF)<br>Autres classes : au moins 1 par an |
| <b>Air</b>                              |                                                                        |
| <b>Débit d'air</b>                      | 1 par an                                                               |
| <b>Pression différentielle de l'air</b> | 1 par an                                                               |
| <b>Fuite d'un filtre</b>                | Tous les 2 ans                                                         |
| <b>Visualisation du flux d'air</b>      | Tous les 2 ans                                                         |
| <b>Récupération</b>                     | Tous les 2 ans                                                         |

## 1.5. Prélèvement des échantillons des mains

### a) Le but :

Le but de ce prélèvement c'est le contrôle de la propreté des mains des opérateurs et assurer des mesures correctives et préventives en cas de présence de germes.[327]



**Figure 41 : Échantillonnage des mains des opérateurs sur boîte de pétri. [336]**

### b) Matériels utilisés

- Boîtes de pétri.
- Milieux nutritifs :
  - Milieu Chapman : c'est un milieu de culture sélectif des Staphylocoques [337].
  - Milieu gélose au Chocolat : Milieu riche non sélectif qui fait pousser les germes exigeants [338].

### **c) Analyse des résultats**

Les empreintes des opérateurs ont été prises, au cours d'activité, sur le milieu Chapman et gélose au Chocolat. Les boîtes de Pétri sont conduites pour incubation. L'identification est réalisée de manière identique aux contrôles précédents.[327]

## **1.6. Le prélèvement de l'eau de rinçage**

### **a) Le but**

Le but de ce prélèvement c'est le contrôle de la propreté de l'eau de rinçage et assurer des mesures correctives et préventives en cas de présence de germes.

### **b) Matériels utilisés : [264]**

- Flacons vides et stériles.
- Isopropanol à 70°.
- Pièces de la rampe de filtration.
- Boîte de Pétri.
- Milieu gélosé R2A.

### **c) Analyse des résultats**

A partir des vannes de distribution, des échantillonnages sont effectués par la collection de l'eau purifiée. On procède d'abord à la désinfection des vannes de sortie par de l'isopropanol à 70%, puis après 5 minutes d'écoulement d'eau, la collecte du volume nécessaire pour l'analyse est ainsi effectuée dans des petits récipients ou flacons vides stériles désinfectés à l'avance de l'extérieur. Le prélèvement est identifié et renseigné : le point de prélèvement, la date et l'heure, la quantité prélevée et le visa du preleveur, ce dernier est de suite acheminé au laboratoire pour contrôle microbiologique. [264]

L'analyse des résultats doit être effectuée sous BSC de classe II. Utilisation de l'isopropanol à 70% pour décontaminer le plan de travail, et l'introduction des pièces de la rampe de filtration stérilisés à l'avance au sein du BSC avec le matériel et les instruments qui sont nécessaires. Une quantité d'eau purifiée est filtrée, et on dépose la membrane filtrante sur

le milieu gélosé R2A et incubation des boîtes de Pétri à 30-35°C pendant 5 jours. Les résultats ont été exprimés en nombre d'UFC/ml comme suit : [264]

$R = \text{nb de colonies dénombrées} / \text{volume filtré}$ , avec un seuil d'intervention de 100 UFC/ml.

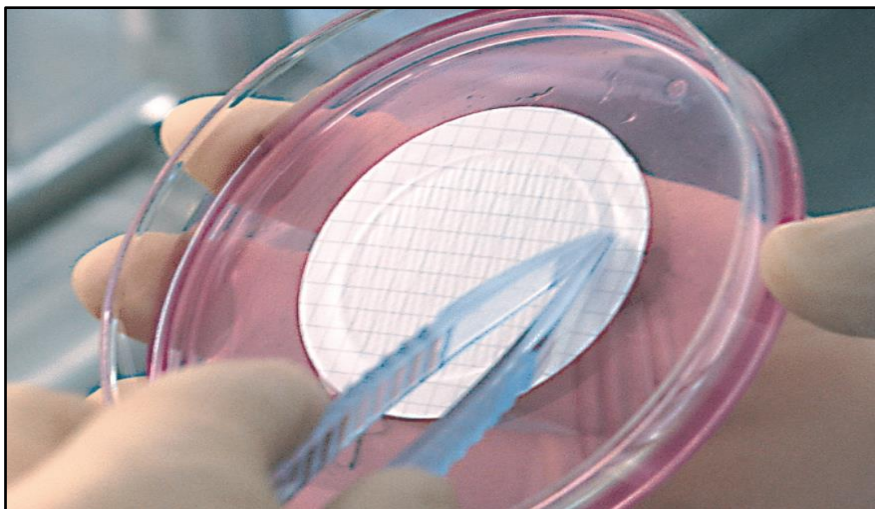


Figure 42 : Déposition d'une membrane filtrante sur le milieu gélosé. [339]

## 1.7. Test de remplissage aseptique

### a) Le but :

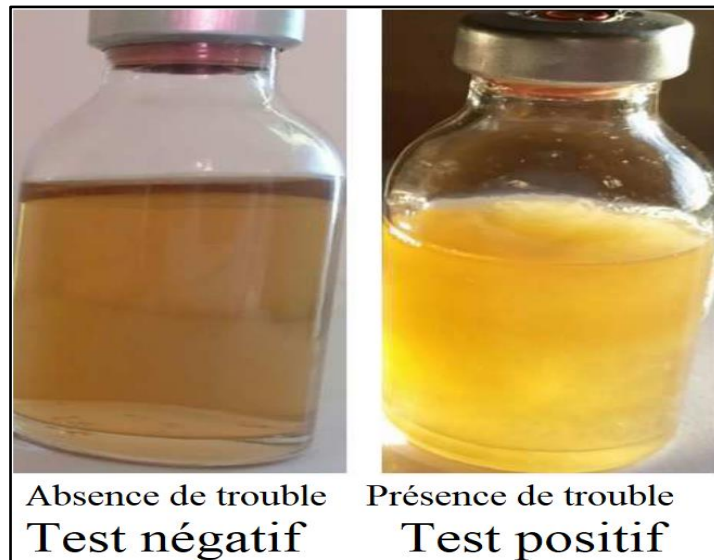
Le but de ce test c'est le contrôle de l'asepsie du procédé de remplissage des produits de chimiothérapie et des pratiques professionnelles, l'examen du risque de non-conformité et assurer des mesures correctives et préventives en cas de nécessité. [327]

### b) Matériels utilisés :

- Flacons de 20 ml vides et stériles en verre avec bouchon en caoutchouc qui, après être piqué avec une seringue à aiguille, résorbe automatiquement le trou engendré à la sortie de l'aiguille.
- Milieu Hydrolysate (solution) de caséine et de soja (TS ou TSC) : pour micro-organismes aérobies (bactéries et champignons) et certains anaérobies. [327]

### c) Analyse des résultats :

Les flacons sont ensuite acheminés au laboratoire de microbiologie et incubés à 37°C pendant 1 semaine puis à température ambiante pendant une autre semaine. La présence de trouble dans le flacon reflète la présence d'éventuelle contamination et donc le test est positif [327].



**Figure 43 : Test de remplissage aseptique : Le flacon à gauche est conforme et le flacon à droite est contaminé. [327]**

## 1.8. Contrôle de la contamination chimique

### 1.8.1. Évaluation de la propagation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de cytotoxiques

#### a) Le but :

Le but est de développer une méthode simple et rapide d'évaluation de la présence et la propagation d'une contamination externe des poches et des flacons de cytotoxiques dans l'UCPC, basée sur l'emploi d'un traceur chimique non cytotoxique et de mettre en place des mesures préventives correctives simples visant à limiter la propagation de la contamination en cas de nécessité. [327]

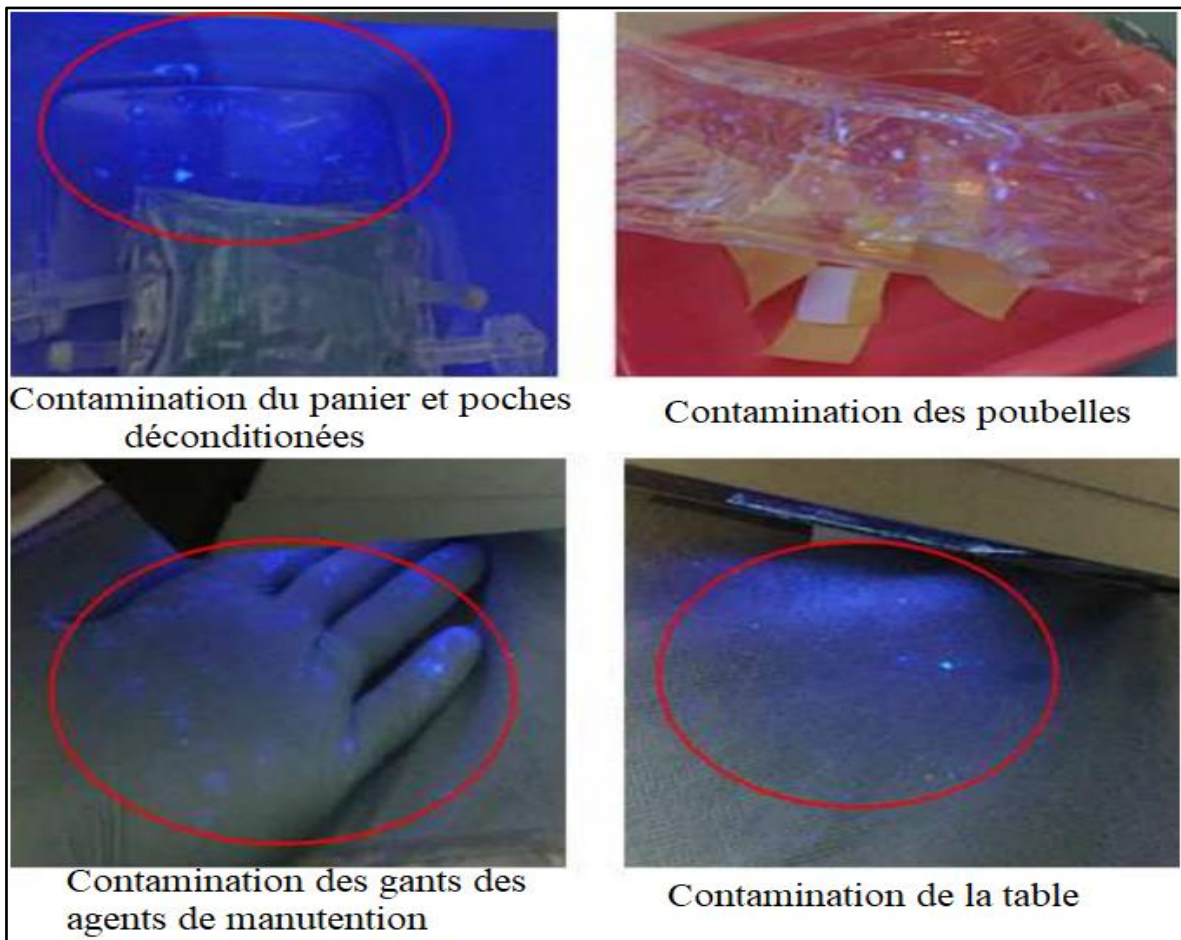
**b) Matériels utilisés :**

- Solution contenant la Quinine : substance fluorescente à l'UV, non toxique et présente l'avantage d'être incolore.

- Lampe à UV.

**c) Analyse des résultats :**

L'identification se fait par l'éclairage UV et la prise en photo de tous les endroits contaminés au niveau de l'URC, passe plat et salles blanches. [327]



**Figure 44 : Propagation de la contamination chimique externe. [327]**

### 1.8.2. Evaluation de la contamination chimique dans la préparation de chimiothérapies

#### a. Le but :

Le but c'est de contrôler le procédé de préparation, d'élaborer un procédé simple de contrôle des pratiques de reconstitution et améliorer le mode de préparation en cas de défaillance. [327]

#### b. Matériels utilisés :

- Solution contenant la Quinine.
- Poche de la solution isotonique de dilution.
- Lampe UV.

#### c. Analyse des résultats :

La recherche de la projection de la solution et donc du produit chimique, ainsi que l'identification se font par l'éclairage UV et la prise en photo de toutes les parties contaminées. [327]

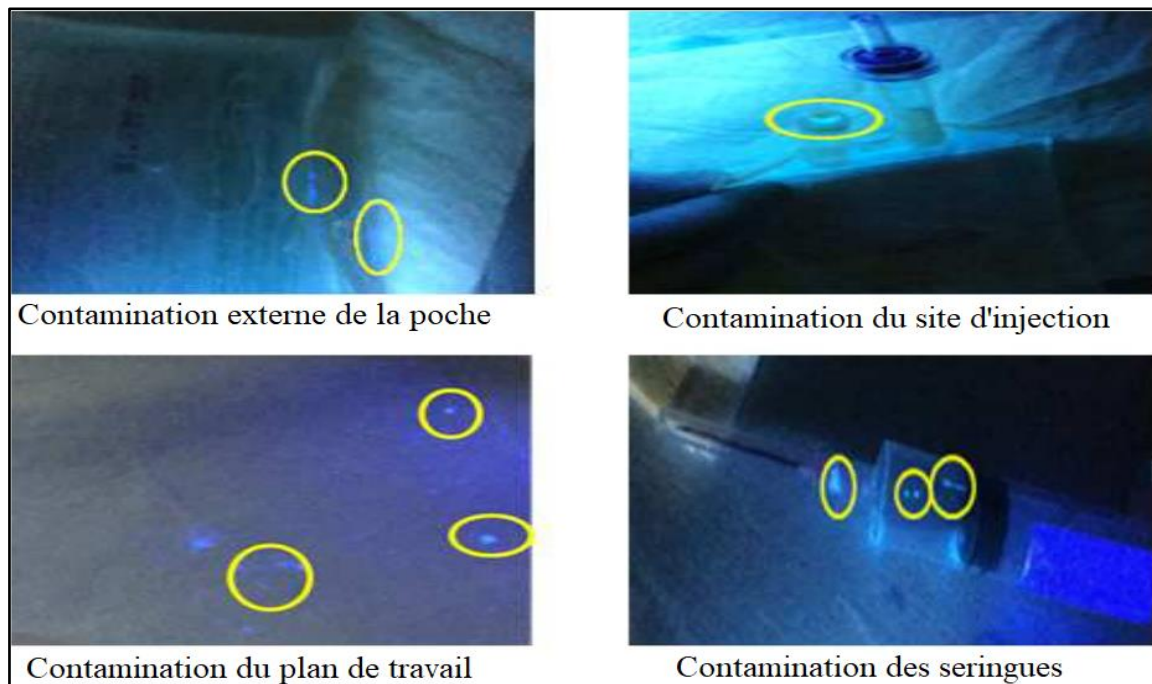


Figure 45 : Projection de la contamination chimique pendant la reconstitution des cytotoxiques. [327]

## **2. Les mesures correctives et préventives**

- ✓ Assurer des séances de formation pour les personnels en se focalisant surtout sur la sensibilisation contre les dangers des cytotoxiques pour les opérateurs ainsi que les autres personnels de l'établissement de santé, pour les patients, et pour l'environnement. [327-340]
- ✓ Discuter les défaillances observées lors de la manipulation.
- ✓ Elaborer une charte qui impose les règles de comportement au sein d'une URC.
- ✓ Prendre en considérations les facteurs qui peuvent potentiellement influencer la concentration en particules dans les URC, tels que : [332]
  - La date et l'heure du prélèvement.
  - La température et l'hygrométrie.
  - La pression.
  - Le nombre de personne dans l'URC.
  - Les conditions de prélèvement : au repos ou en activité.
  - Les points des prélèvements.
  - L'entrée de matériel ou non.
  - Le nettoyage ou non des instruments avant d'accéder à l'URC.

## **3. Habillage et Equipements de protection individuelle (EPI)**

### **3.1. Les exigences vestimentaires et équipements associés**

Selon les exigences, il existe plusieurs types de tenues vestimentaires, qui sont adaptées pour chaque poste de travail. Cette tenue doit être confortable et protéger le maximum de la surface corporelle, et émettre le minimum possible de fibres et particules.

Les opérateurs doivent travailler conformément à la loi sur la santé et la sécurité au travail du pays et à ses réglementations et utiliser ou porter l'EPI, les dispositifs de protection ou les vêtements dont l'employeur a besoin. [341-342-343-344].

L'EPI approprié à la tâche doit être enfilé tout au long du circuit de chimiothérapie. Il est de la responsabilité des centres de santé de fournir l'EPI nécessaire et adéquat et une formation sur la manière d'utiliser l'équipement. [342]

Les gants utilisés pour manipuler les médicaments cytotoxiques doivent être conformes à la norme « ASTM D-6978-(05)-13 » et être dépourvus de poudre. Il est recommandé que les gants utilisés soient en nitrile, polyuréthane, néoprène ou en latex. Les gants en vinyle ne doivent pas être utilisés. La fréquence des changements de gants peut être ajustée en fonction du niveau d'exposition à chaque étape du circuit de dispersion du médicament. Par exemple, lors de l'administration de médicaments reconstitués, les infirmières doivent changer de gants immédiatement si les gants sont déchirés, perforés ou visiblement contaminés par le médicament cytotoxique, et doivent veiller à suivre les pratiques de routine [342]. Il faut faire très attention lors du retrait des gants afin de ne pas contaminer la peau. Lorsque 2 paires de gants sont nécessaires, mettez la première paire avant de mettre la blouse. [343]

Les blouses utilisées pour manipuler les médicaments cytotoxiques doivent être : [343]

- Jetables.
- En tissu non pelucheux.
- A faible perméabilité.
- Avec des manches longues.
- Avec des poignets ajustés.
- Se fixer dans le dos.

Les blouses doivent être changées en cas de contamination, de déversement ou de déchirure, et à la fin de la procédure (doivent être changées à la moitié d'un quart de travail ou toutes les 3,5 h) [343]. Le fournisseur doit être en mesure de certifier que la blouse protège contre les médicaments cytotoxiques. Des précautions doivent être prises pour éviter la contamination des mains en évitant de toucher l'extérieur de la blouse lors de son retrait [344].

Pour la protection du visage, des masques chirurgicaux sont nécessaires lors de la manipulation et de la préparation de médicaments dans une HFLA ou BSC avec des filtres à particules à haute efficacité (HEPA) et sont portés pour éviter la contamination microbiologique du champ stérile. Un masque de protection complet doit être porté chaque fois qu'un risque d'éclaboussures est présent. Si des lunettes sont utilisées, elles doivent être portées avec un masque résistant aux fluides. [344].

Des respirateurs testés comme ceux certifiés N95 ou N100 et doivent être utilisés conformément à la norme de l'Association canadienne de normalisation (CSA) ou par l'US National Institute for Occupational Health and Safety doivent être utilisés lorsqu'il existe un risque de génération de poudre ou d'aérosol en suspension dans l'air [215-345].

Les charlottes ne sont nécessaires que dans la salle de préparation stérile et sont portés pour éviter la contamination microbiologique du champ stérile. [298]

Des couvre-chaussures jetables sont enfilés pour empêcher la contamination et des couvre-chaussures doivent être portés dans la salle de préparation stérile ou en cas de déversement. Les couvre-chaussures doivent être retirés immédiatement lorsque vous quittez la salle de préparation stérile pour éviter la contamination d'autres zones. [298]

Selon les Bonnes Pratiques de Préparations, l'habillement recommandé pour chaque classe sont décrits comme suit : [332]

- Zone de classe D : Les cheveux et la barbe doivent être couverts. Le port de vêtements de protection simples et des chaussures (vaut mieux être couvert). Prendre en considération toutes les mesures préventives pour empêcher toute éventuelle contamination provenant de l'extérieur de l'URC.

- Zone de classe C : Les cheveux, ainsi que la barbe et la moustache doivent être couverts. Le port de vêtements composés d'une combinaison ou d'une veste avec pantalon, avec des poignets ajustés et un col monté, ainsi que de chaussures (vaut mieux être couvert). Le tissu ne doit pas libérer des particules ou des fibres.

- Zone de classe A et B : Porter une cagoule pour cacher complètement les cheveux, ainsi que la barbe et la moustache, cette cagoule doit être intégrée au col de la combinaison. Un masque évitant l'émission de gouttelettes doit couvrir tout le visage. Des gants stériles et non poudrés doivent être fabriqués en plastique ou en caoutchouc. Porter également des bottes désinfectées ou même stérilisées. Le cas échéant le pantalon doit être intégré avec les bottes, la même chose que les manchettes avec les gants. Ces types de vêtements ne doivent pas libérer ni fibres et ni particules, mieux que ça, ces vêtements doivent retenir les particules qui sont émises par l'opérateur.

### **3.2. Les recommandations en cas de contamination : [346]**

#### **3.2.1. En cas de projection sur la tenue**

- ✓ Retirer immédiatement la tenue contaminée.
- ✓ Les mettre dans des sacs étanches.
- ✓ Les tenues qui vont être réutilisées suivent la filière du traitement du linge.
- ✓ Si le produit à traverser la blouse, il faut procéder au contrôle de projection cutanée.

#### **3.2.2. En cas de contact avec les gants**

- ✓ Enlever immédiatement les gants et les changer avec d'autres propres.

#### **3.2.3. En cas de contact avec les lunettes**

- ✓ Si contamination des lunettes, il faut les nettoyer en utilisant un détergent et rincer abondamment avec de l'eau.

## **IV. Formation du personnel**

Le bon déroulement du travail au sein de la pharmacie à usage intérieur et en particulier pour la reconstitution des produits de chimiothérapie nécessite une formation solide des personnels (BPPH paragraphe 2.6.). Elle concerne bien évidemment le pharmacien et les autres opérateurs qui sont amenés à manipuler les anticancéreux sous hotte à flux laminaire. Et toujours dans le même contexte, des séances périodiques d'auto-évaluation à la fois théorique

et pratique sont effectuées pour les personnels par le biais de questionnaires, d'audits internes etc... (bonnes connaissances des protocoles de travail, protection de la peau, préparation des médicaments dans les aspects techniques et pharmaceutiques, les bases de microbiologie, le contrôle, la maintenance, et gestion de stocks, les mesures de nettoyage et de désinfection ...). La validation de la formation et le suivi doivent être effectuées afin de s'assurer que les personnels de l'établissement de santé ont reçu avec succès la formation initiale requise et qu'ils veuillent aussi à la formation continue tout en respectant le contenu du programme, ainsi que les dates et les durées des formations. Les personnels d'entretien et de nettoyage doivent également et obligatoirement subir une formation concernant le bionettoyage de ces zones protégées ainsi le contact probable avec les produits. Il est utile de faire préciser les formations destinées aussi aux personnels remplaçants (non permanents...). [112-113].

Des séances de préparations sont organisées également pour les stagiaires et les nouveaux personnels en pratiquant sur des produits colorés non toxiques.

La formation continue des professionnels de santé, ainsi que l'utilisation d'équipements appropriés pour la protection personnelle et la manipulation de médicaments sont essentielles pour prévenir efficacement l'exposition aux médicaments dangereux. La directive européenne 2004/37/EC sur la protection des travailleurs contre les risques d'exposition professionnelle aux agents carcinogènes et mutagènes, indique clairement que "quand il n'est pas techniquement possible de remplacer l'agent carcinogène ou mutagène par une substance, une préparation ou un procédé, qui, dans ses conditions d'utilisation, n'est pas dangereux ou est moins dangereux pour la santé ou la sécurité, l'employeur doit prendre les mesures nécessaires pour que l'agent carcinogène ou mutagène soit, dans la mesure où c'est techniquement possible, produit et utilisé dans un système clos". [347]

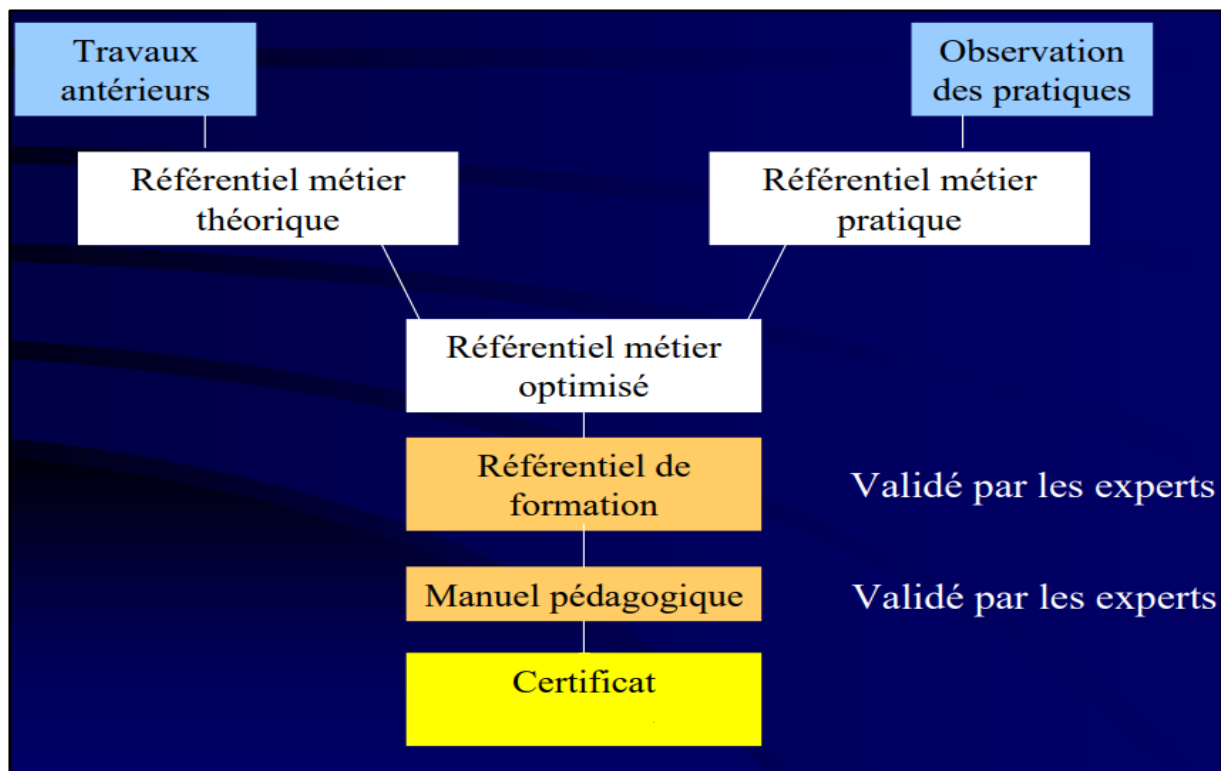


Figure 46 : Schéma de validation de la formation des personnels. [340]

## V. Architecture des locaux et installations techniques

### 1. La conception

Selon Les Bonnes Pratiques de Fabrication, les URC doivent répondre à des exigences de conception qui visent à faciliter les opérations de nettoyage et à limiter l'accumulation de polluants dans l'environnement intérieur, ainsi respecter certaines tendances quant à leur construction. Il s'agit de paramètres qui sont propres à l'architecture avec notamment la séparation des zones, les matériaux utilisés ainsi que les équipements présents en vue de limiter la fixation et le relargage de particules. Ces exigences sont indiquées dans les BPF et reprises au niveau de la partie 4 de la norme ISO 14644, relative à la conception, à la construction et à la mise en fonctionnement des salles propres. Ces spécifications portent sur l'enceinte des salles propres (sols, murs, plafonds). Le choix des matériaux est très important, cependant, ces derniers doivent être dotés de propriétés de nettoyage, de résistance, et de durabilité. [348]

## 1.1. Les principales recommandations concernant les URC

- ✚ **Les sols** : Les sols doivent être lisses, non glissants, non poreux pour ne pas encombrer les particules et biocontaminants, à faibles joints, vaut mieux être thermosoudés. Le type de revêtement doit être choisi en fonction des substances manipulées ainsi que les produits de nettoyage utilisés pour garantir sa résistance.
- ✚ **Les Murs** : Les murs doivent être lisses, non poreux, et doivent contenir des matières résistant aux produits manipulés, en prenant compte de la résistance à l'humidité.
- ✚ **Les surfaces** : Les surfaces d'une URC comme les paillasses, les plans de travail, etc... doivent être lisses apparentes, imperméables et sans fissures, dépourvue d'endroit facilitant l'encombrement des poussières et de microorganismes ou des recoins difficiles à nettoyer.
- ✚ **Le toit** : doit contenir des faux plafonds fermés hermétiquement afin de contenir les contaminations provenant d'un espace supérieur. Être exempte de canalisations d'évacuation pour ce qui est des classes A et B. Concernant les classes inférieures, des systèmes antiretours doivent être installés. Être doté d'un système d'accès par SAS pour les opérateurs, les produits et équipements.
- ✚ **Les placards, les étagères, et divers matériels** doivent être limités au maximum. (ANSM, 2015). [349]

## 2. Les recommandations pour avoir accès aux URC

L'accès aux URC est limité et suit une réglementation. En fait, les opérateurs doivent être formés et habilités pour y accéder. L'accès commence tout d'abord par un passage obligatoire dans des SAS ayant pour fonction de permettre la circulation intérieure/extérieure sans détruire l'écart de pression (pression différentielle), et de morceler les différentes étapes de l'habillage et minimiser ainsi la contamination particulaire et microbiologique des vêtements utilisés pour la protection. Il en va de même pour les instruments et équipements qui doivent être désinfectés avant leur entrer dans la zone confinée.

Tout cela dans le but de respecter une gestuelle adaptée au travail dans ces zones, ce qui est indispensable pour réduire les risques de contamination et maintenir un état microbiologique satisfaisant. [350]

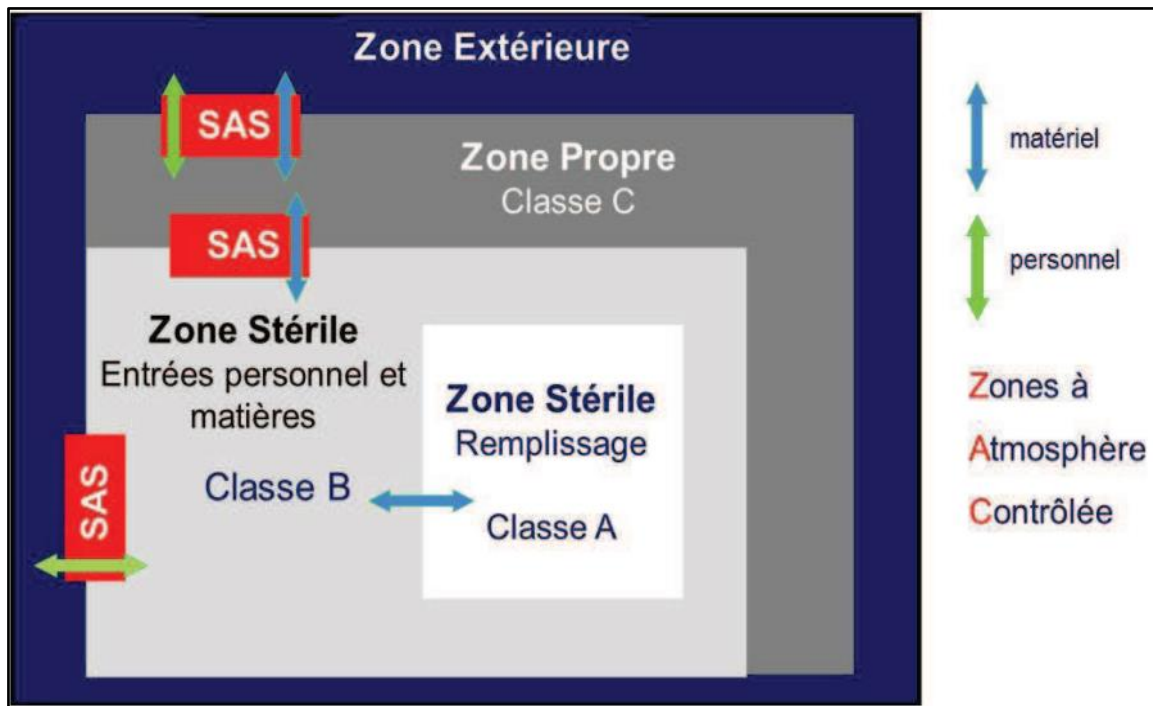


Figure 47 : Schéma du type de fonctionnement d'une zone stérile. [350]

### 3. Les recommandations des systèmes de traitement de l'air

Parallèlement à la conception d'une zone confinée, un système de traitement de l'air avec filtration, est indispensable. Ce système de filtration de l'air doit assurer la protection de la zone de travail de toute contamination provenant de l'environnement extérieur et éliminer toute éventuelle contamination endogène. [349]

Le traitement de l'air doit permettre de maintenir une certaine pression et une circulation de l'air par rapport aux zones adjacentes de classe inférieure et doit permettre une ventilation efficace de la zone confinée. [349]

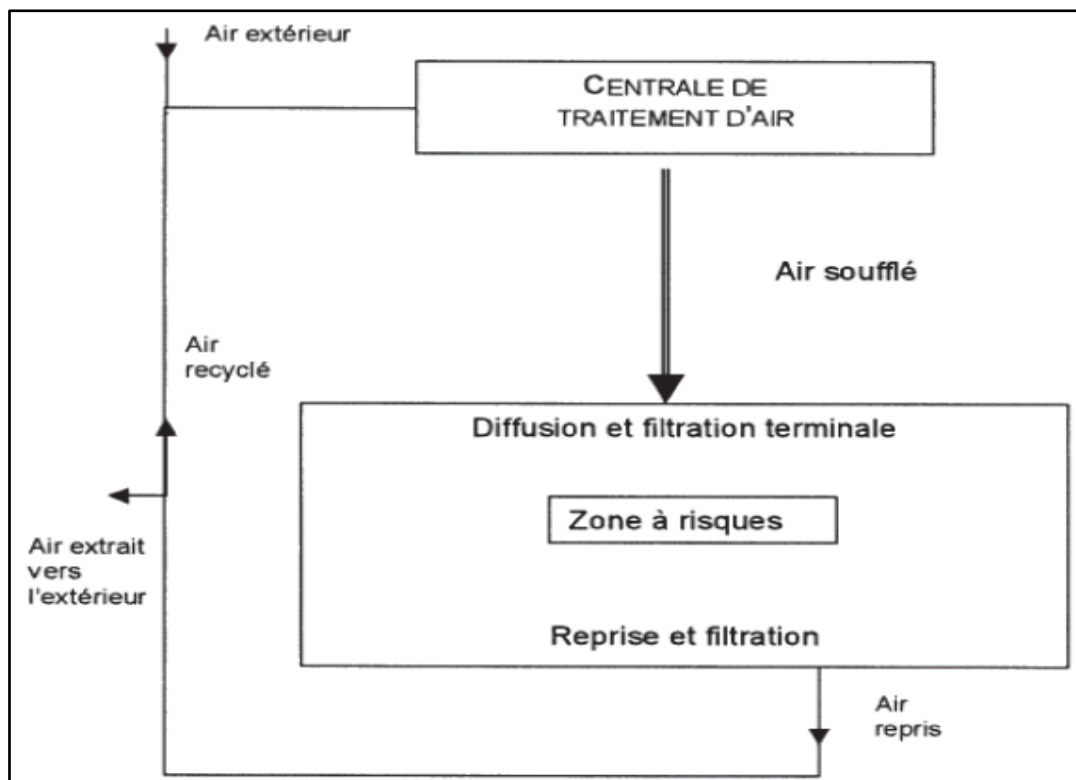


Figure 48 : Schéma de principe de la circulation de l'air en URC. [350]

#### 4. Les différents locaux recommandés dans une URC

La conception et l'aménagement d'une zone confinée nécessite la contribution à la prévention préalable de toute contamination croisée entre les préparations.

Afin de garantir la stérilité du produit fini ainsi le confinement des produits cytotoxiques, des pressions différentielles entre les locaux sont installées au préalable. Les SAS représentent le lien de communication entre les différents locaux de toute la zone confinée, et se fait par des dispositifs audio-visuels et des procédures d'asservissement des portes. Les locaux sont construits par des murs en verre remplissant une grande dimension assurant un contact visuel pour toute éventuelle intervention en cas d'incident. [351]

Six locaux adjacents sont recommandés pour assurer l'ensemble de l'activité de reconstitution des cytotoxiques : [332]

- **Local de travail externe** : il comprend les dossiers des patients, la documentation, et le système informatique. Son atmosphère n'est pas contrôlée. Après la réalisation de la préparation cytotoxiques et afin de la transmettre tout en évitant la contamination des locaux contigus, le SAS permet une communication entre la zone de préparations et le local de travail externe.

- **Local de stockage** : réservé au stockage des produits et matières. Ce local est en dépression par rapport aux autres locaux et l'évacuation active de l'air évite la contamination des autres zones de travail de la pharmacie à usage intérieur.

- **Local de préparation** : L'aménagement et la superficie de la pièce tiennent compte du type d'isolateur choisi, des divers équipements, de l'organisation et du niveau d'activité. Une zone de circulation minimale d'un mètre doit être aménagée autour des isolateurs.

- **SAS personnel** : on distingue 2 types de zones : zone propre pour l'habillage et une zone sale pour le déshabillage et pour le rinçage. Cette zone contrôlée est de classe D et en surpression par rapport à l'extérieur.

- **SAS des matières** : Ce local est réservé au transfert des produits entre la zone de préparation et la zone de stockage et vice-versa. Le matériel est décontaminé avant son entrée en zone. Son atmosphère contrôlée est de classe D et en dépression par rapport à l'extérieur.

- **SAS des déchets** : Ce local est réservé à l'évacuation des déchets du local de préparation vers l'extérieur de l'unité.

La pression différentielle recommandée entre les différents locaux est de 10 à 15 Pascals et l'échappement de l'air permet d'éviter la contamination des autres zones de travail de la pharmacie à usage intérieur, de l'établissement, et de l'environnement en général.

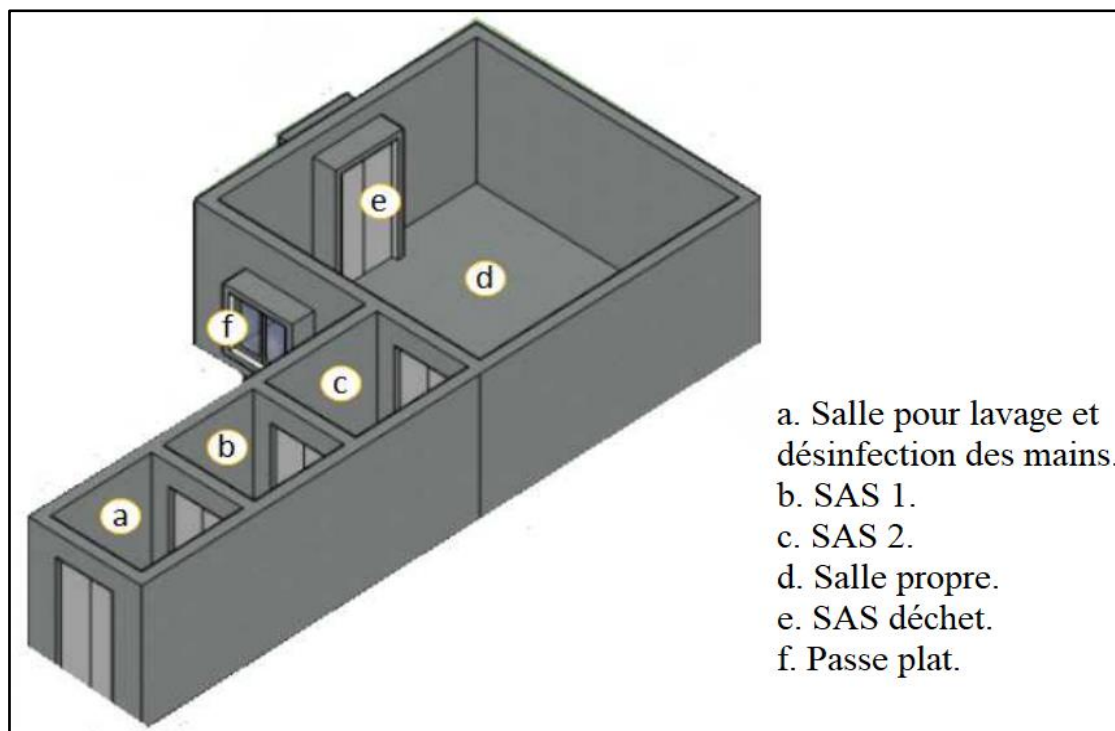


Figure 49 : Schéma type d'une zone confinée. [352]

## 5. Les différentes classes d'une URC

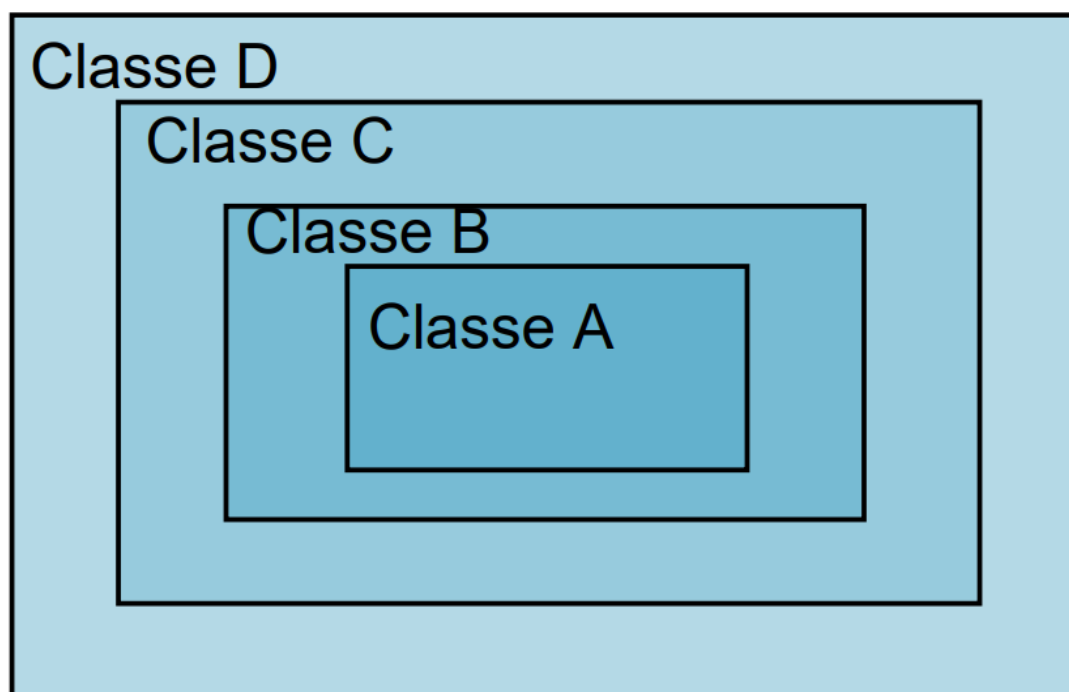
Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, les zones d'une URC sont groupées en 4 classes (de A à D), ainsi les recommandations sont fonction de la criticité des opérations et de l'activité de chaque zone.

- **Zones de classe A :** Ce sont les points les plus propres où sont effectués les préparations à haut risque (les isolateurs) tels que le point de remplissage, les ampoules, flacons ouverts, et les bols de bouchons. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,45m/s +/- 20 % au niveau de la zone de travail.

- **Zones de classe B :** Ils représentent l'environnement immédiat des classes A et pour lesquelles des opérations de préparation et de remplissage aseptiques sont menées.

- **Zones de classe C et D :** zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles. (ANSM 2015).

La figure 50 schématise la disposition des différentes zones d'une unité de travail de sorte à ce que la zone de grade B doit être l'environnement de fond du grade A permettant une préparation et un remplissage aseptiques. Les zones de grade C et D sont classés dans les zones qui traitent les étapes les moins critiques de la fabrication des produits cytotoxiques.



**Figure 50 : Disposition des différentes zones au sein d'une URC. [350]**

Selon les BPP et BPF, plus la criticité des préparations est élevée, plus les zones doivent être de qualité requise importante pour l'environnement. Certaines recommandations spécifiques, permettent le calcul de la contamination particulaire et microbiologique. Cela concerne surtout le domaine pharmaceutique, où l'application des BPF est indispensable afin de préciser les seuils maximaux de biocontaminants et de particules par unité de volume d'air.

En ce qui concerne la propreté particulaire, des niveaux de propreté doivent être maintenus en activité et au repos. Le tableau XVII suivant répertorie ces exigences relatives aux particules de diamètre  $0,5\mu\text{m}$  et  $5\mu\text{m}$ . Celles-ci sont exprimées en termes de nombre maximum de particules autorisées par mètre cube d'air. [332]

**Tableau XVII : Nombre de particules par m<sup>3</sup> en fonction du niveau de la classe [353]**

*(Source : guide des BPF, 2015)*

| Classe | 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   | 2900   | 3 520 000   | 29 000     |
| D      | 3 520 000 | 29 000 | Non défini  | Non défini |

Le tableau XVIII répertorie les exigences de la propreté microbiologique. Ces valeurs sont exprimées en UFC et dépendent du type de recueil. Ces valeurs limites doivent être respectées en cas d'activité. On remarque que l'Europe, la France et les Etats-Unis ont des exigences différentes. Les Etats-Unis étant davantage exigeants. [332]

**Tableau XVIII : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones confinées en activité. (Source : BPPr draft, mai 2007). [354]**

| Limites recommandées de contamination microbiologique (valeurs moyennes) |                                         |                                                  |                                                        |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Classes                                                                  | Echantillon d'air<br>UFC/m <sup>3</sup> | Boîtes de Pétri<br>(diamètre :<br>90 mm) UFC/4 h | Géloses de contact<br>(diamètre : 55 mm)<br>UFC/plaque | Empreintes de gant<br>(5 doigts)<br>UFC/gant |
| A = ISO 5                                                                | <1                                      | <1                                               | <1                                                     | <1                                           |
| B = ISO 6                                                                | 10                                      | 5                                                | 5                                                      | 5                                            |
| C = ISO 7                                                                | 100                                     | 50                                               | 25                                                     | -                                            |
| D = ISO 8                                                                | 200                                     | 100                                              | 50                                                     | -                                            |

Avant de concevoir une zone confinée, certains facteurs organisationnels et techniques doivent être définis pour répondre à des exigences spécifiques, cela dans le but de maîtriser et la minimiser la contamination particulaire et microbiologique (voir chapitre IV).

## **6. Les installations techniques recommandées dans une URC**

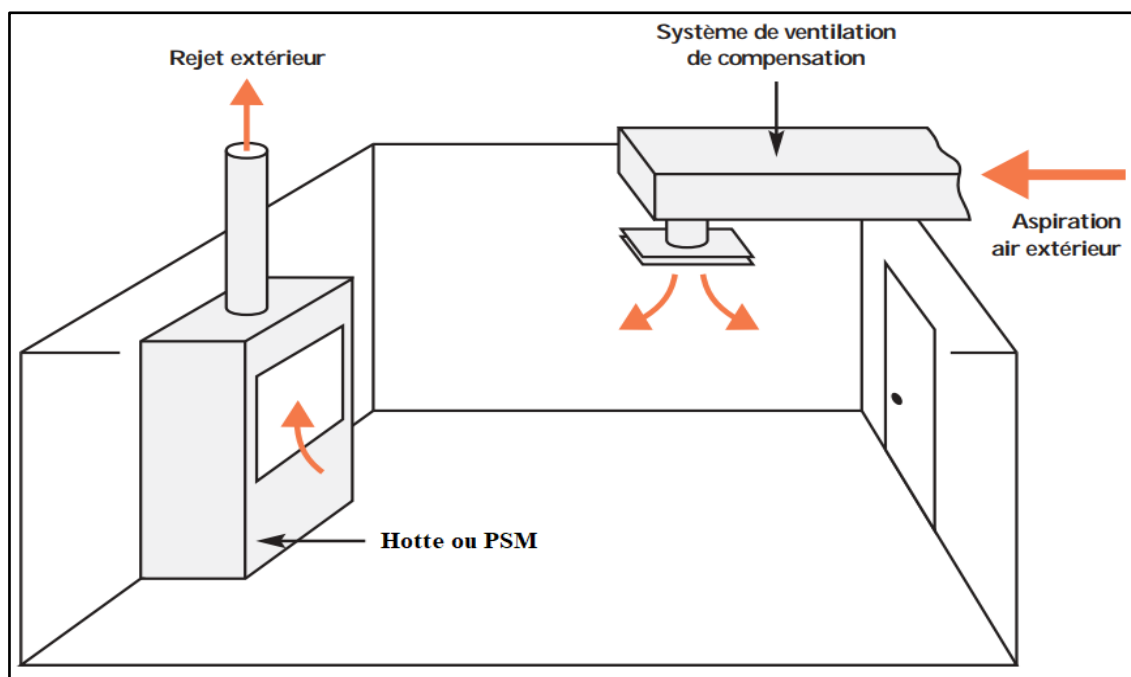
### **6.1. Les systèmes de ventilation**

Dans les zones confinées, la ventilation peut être assurée par 2 principes :

✚ **La ventilation naturelle** : l'air traverse les locaux d'une manière passive via les fuites, les ouvrants, les canaux ou les fissures. Aucun appareillage mécanique n'est requis. Ce type de ventilation implique des phénomènes naturels tel que la force des vents ou la convection provoquée par les différences de température [355].

✚ **La ventilation mécanique** : Pour avoir un brassage d'air suffisant et maîtrisé, l'air est introduit de façon régulière dans la zone confinée via une centrale de traitement d'air afin d'assurer sa distribution et son conditionnement. En fait, l'air est acheminé à travers l'établissement par le biais des conduits de la CTA. Les éléments composant une CTA assurent l'épuration physique des contaminants microbiologiques et des particules de l'air en les capturant dans un réseau de fibres ayant des formes de filet nommées « filtres ». Des filtres mécaniques peuvent être incorporés dans les conduits du système de traitement d'air ou dans les purificateurs d'air des zones confinées. [355-356]

Le système de ventilation mécanique contrôlée (VMC), assure l'évacuation de l'air vicié après introduction de l'air traité, ceci est dans le but d'éviter la génération de la surpression dans les zones confinées.



**Figure 51 : Schéma d'installation d'un système de ventilation. (Source : INRS) [357]**

### **6.1.1. La Centrale de traitement d'air**

La contamination des préparations cytotoxiques dans une zone confinée est due bien évidemment à la contamination aérienne (germes et particules) [358]. Par conséquent, des centrales de traitement d'air (CTA) doivent être installées pour réduire le risque d'exposition et de contamination à ces agents pathogènes. Cette CTA vise à prévenir la propagation des contaminants microbiologiques et des particules en suspension dans l'air en éliminant (ventilation par extraction) ou en diluant (ventilation par dilution) l'air vicié de la zone confinée, contrôlant ainsi la direction, le flux d'air et les modèles de flux d'air (centrale simple flux/double flux) dans le bâtiment de l'établissement de santé [359-360]. Cependant, quand l'exposition à des polluants microbiologiques infectieux en suspension dans l'air pose un risque et nécessite une ventilation accrue, il a été proposé d'utiliser des filtres à air dans les locaux ou les zones pour minimiser la teneur en polluants dans l'air comme méthode alternative pour la rénovation des systèmes CVC. [356-358]

On distingue 2 grandes familles de CTA :

a. **La CTA simple flux** : ne traite qu'un seul flux d'air, en soufflage d'air neuf, en extraction d'air vicié, ou en recyclage. Dans ce modèle, la CTA aspire l'air à traiter, puis subit une filtration, puis un réchauffage ou refroidissement suivant les besoins de la zone confinée, en le faisant passer sur les batteries chaudes ou froides, ensuite une humidification et soufflage dans la zone à traiter.



Figure 52 : Centrale de traitement d'air simple flux. [361]

(Source : Archiexpo)

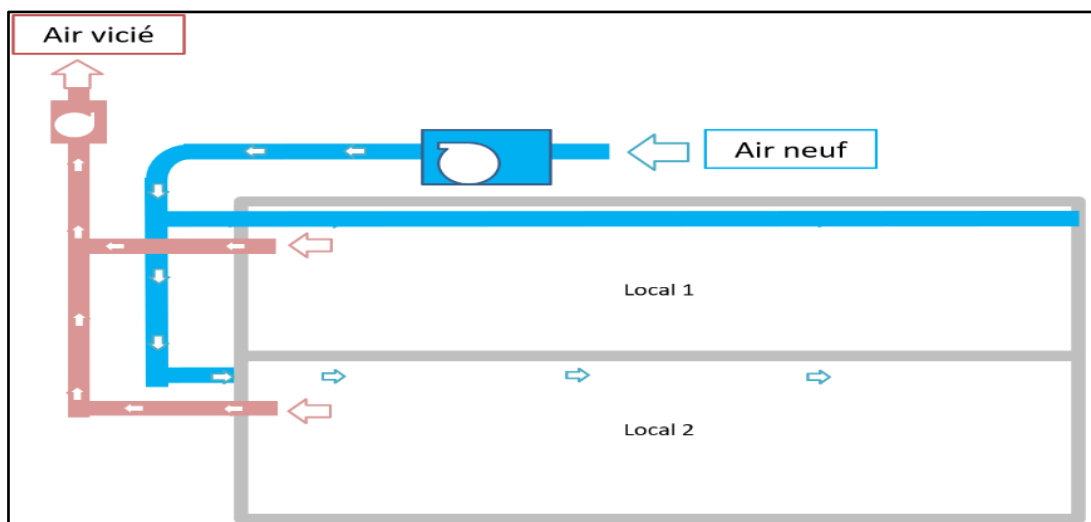


Figure 53 : Circuit d'une CTA simple flux [362]

(Source : Hugo MUSOLES et al.)

**b. La CTA double flux :** traite à la fois l'extraction et le soufflage et permet toutes les combinaisons possibles entre les deux flux d'air. Dans ce modèle, la CTA soit :

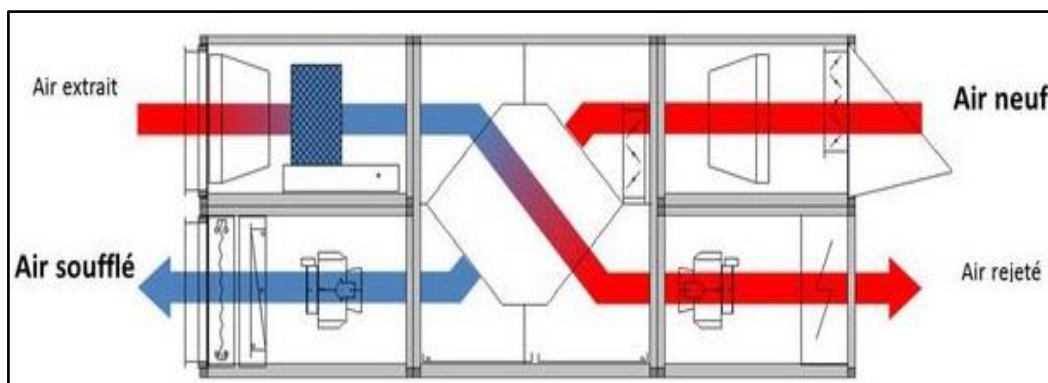
- Aspire l'air dans les zones confinées, et subit par la suite un traitement par filtration, puis récupère l'énergie qu'il contient grâce à un récupérateur à roue, et le rejette à l'extérieur. [363-364]

- Aspire l'air neuf de l'environnement extérieur, traitement par filtration, réinjecter l'énergie récupérée dans le flux d'air précédent, le réchauffe ou le refroidi, suivant les besoins de la zone de travail, en le faisant passer via des batteries chaudes ou froides, l'humidifié et le filtrer à nouveau, le souffler dans les espaces à traiter. [363-364]



**Figure 54 : Centrale de traitement d'air double flux. [365]**

(Source : DESSICA)



**Figure 55 : Circuit d'une CTA double flux. [366]**

(Source : NOVADIA)

## 6.2. La Hotte à flux d'air laminaire

La hotte à flux laminaire est un équipement de laboratoire essentiel pour les opérations et les préparations qui nécessitent un environnement stérile. Elle est utilisée généralement dans la reconstitution des produits cytotoxiques, l'inoculation des substrats, les préparations des milieux de culture, préparation d'une seringue de spores, etc.... [367]

La HFLA permet le traitement de l'air, le stérilisant ainsi par passage à travers des filtres de type HEPA, offrant par la suite des conditions environnementales favorables pour la préparation de cytotoxiques dans le but d'obtenir la qualité requise d'air : laminaire, et sans particules et polluants microbiologiques. [367]

Les HFLA ne sont pas utilisées normalement lorsqu'il y a présence éventuelle de fumées chimiques et/ou de substances nocives. En effet, cela requiert des équipements qui sont plus sophistiqués et plus sûrs (Voir BSC).

### 6.2.1. Principe de fonctionnement de HFLA

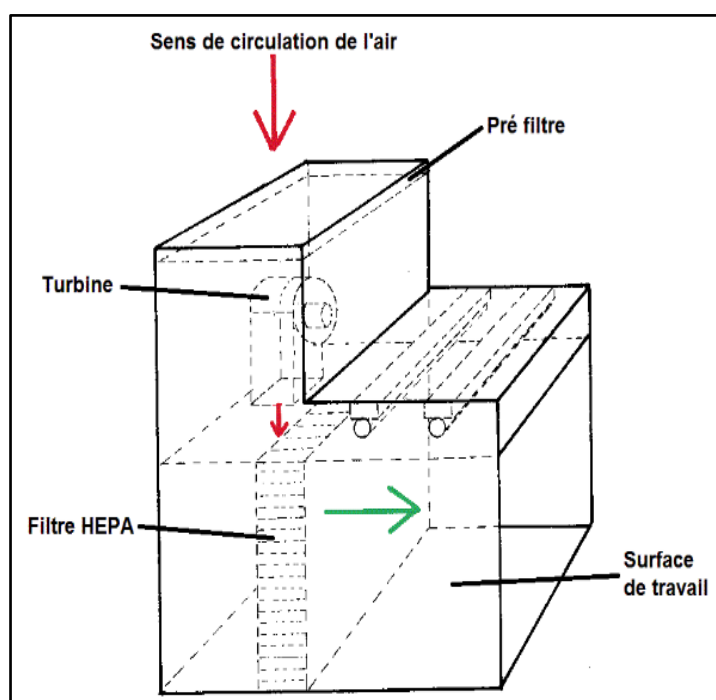


Figure 56 : Principe de fonctionnement d'une Hotte. [368]

Une hotte à flux d'air laminaire est composée de deux éléments principaux :

- **Une turbine :** C'est un puissant ventilateur qui permet d'aspirer l'air de l'environnement intérieur et de le souffler à travers le filtre HEPA.

- **Un filtre HEPA :** il existe plusieurs types de filtres HEPA classés en fonction de l'efficacité minimale et la pénétration maximale de particules et germes. L'acronyme HEPA signifie High Efficiency Particulate Air ou Haute Efficacité sur les particules aériennes.

Avant d'atteindre la zone de travail, l'air extérieur est aspiré par la turbine de la hotte, puis décontaminer et dépoussiérer en traversant un filtre de type HEPA, et il est considéré presque stérile. L'utilisation d'un pré-filtre est fortement recommandée dans le but d'éviter que les filtres HEPA ne se colmatent trop rapidement.

Il faut également contrôler le matériel, les mains, et tout éventuel vecteur de contamination. Certaines hottes disposent de lampes UV pour stériliser la zone de travail. La vitesse typique du flux d'air laminaire est généralement entre 0,30 et 0,50 m/s.

## **6.2.2. Classification des filtres**

Les filtres HEPA sont une norme internationale des filtres, utilisés pour filtrer toutes les substances susceptibles de contaminer nos préparations dans la zone de travail. La norme HEPA peut être obtenue, lorsque la capacité du filtre est d'au moins 99,97%. Ces filtres sont généralement en papier ou en fibre de verre. [369]

Les filtres HEPA ne sont pas tous fabriqués selon les mêmes normes élevées. Les systèmes de filtration peuvent aller jusqu'à 99,99% des particules, ayant 0,3 micromètre de diamètre, de l'air traversant le filtre. Cela dépasse les normes DOE et ASME, qui exigent 99,97%. [370]

Il faut garder à l'esprit qu'il existe un filtre qui élimine les particules encore plus petites, appelé filtre ULPA (Ultra-Low Particulate Air). La norme ULPA exige l'élimination de 99,9995% des particules jusqu'à 1,2 micromètre. Cela semble beaucoup plus efficace que HEPA. [370]

Plus le chiffre qui suit le mot HEPA est élevé, plus le niveau de filtration est intéressant (Voir tableau XIX).

Il existe différents types de filtres HEPA mais pour une hotte à flux d'air laminaire il faut utiliser un filtre HEPA H14, ce filtre laisse passer au maximum 5 particules de 0.1 micron par litre d'air.

**Tableau XIX : Classification des filtres selon la norme EN 1822-1. (Source : INRS) [357]**

| Filtres |        | Efficacité minimale (%) |               | Pénétration maximale (%) |               |
|---------|--------|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
| Groupe  | Classe | Valeur intégrale        | Valeur locale | Valeur intégrale         | Valeur locale |
| HEPA**  | H 10   | 85                      | /             | 15                       | /             |
|         | H 11   | 95                      | /             | 5                        | /             |
|         | H 12   | 99,5                    | 97,5          | 0,5                      | 2,5           |
|         | H 13   | 99,95                   | 99,75         | 0,05                     | 0,25          |
|         | H 14   | 99,995                  | 99,975        | 0,005                    | 0,025         |
| ULPA*** | U 15   | 99,9995                 | 99,9975       | 0,0005                   | 0,0025        |
|         | U 16   | 99,99995                | 99,99975      | 0,00005                  | 0,00025       |
|         | U 17   | 99,999995               | 99,9999       | 0,000005                 | 0,0001        |

### 6.2.2.1. HEPA ou ULPA ?

Si les filtres ULPA sont meilleurs que les filtres HEPA pour capturer des particules plus nombreuses et de plus petites dimensions (comme les minuscules virus), pourquoi les filtres HEPA sont-ils recommandés ?

⇒ C'est parce que, dans ce cas, « mieux » n'est vrai que dans un sens étroitement défini. Alors que les filtres ULPA collectent plus de particules dans cette plage difficile à piéger 0,12-0,4, ils ne sont nécessaires que pour des applications spécialisées telles que la fabrication

de microélectronique ou les laboratoires médicaux, l'élimination des particules des salles blanches, etc... [370]

⇒ Les filtres HEPA, en revanche, sont beaucoup plus largement utilisés car ils sont considérés comme optimaux pour la plupart des applications biologiques, y compris les soins de santé, la reconstitution des cytotoxiques, etc.... Pour illustrer pourquoi les filtres HEPA fonctionnent bien dans les hôpitaux, considérons que les virus, qui mesurent moins de 0,3 micromètre et qui peuvent normalement traverser un filtre HEPA, voyagent le plus souvent sur des particules plus grosses telles que la salive, sueur etc..., étant ainsi piégés. Donc le média plus dense du filtre ULPA réduit le débit d'air de 20% à 50%, ce qui entraînerait une dégradation de la qualité de l'air. Ce qui n'est pas le cas pour les filtres HEPA. [370-371]

### **6.2.3. Les contrôles recommandés pour le bon fonctionnement de la hotte : [372]**

- **Charge particulaire :**

- Filtration graduelle de l'air.
- Classe d'empoussièrement.

- **Pression relative :**

- Isoler la zone de travail de l'environnement adjacent.
- Orienter le sens de l'écoulement de l'air.

- **Température.**

- **Humidité relative.**

## 6.2.4. Les catégories des hottes à flux d'air laminaire

### 6.2.4.1. Hotte à flux d'air laminaire verticale

HFLA verticale est une enceinte ventilée avec une ouverture sur le devant (elle n'a pas de barrière physique avec l'opérateur). L'air sort du haut la hotte en passant via un filtre puis repris par les perforations. Le flux d'air unidirectionnel et homogène empêche la fuite des contaminants.

Aucune protection de l'opérateur et l'environnement n'est établie, seulement la protection du produit ou de la préparation.

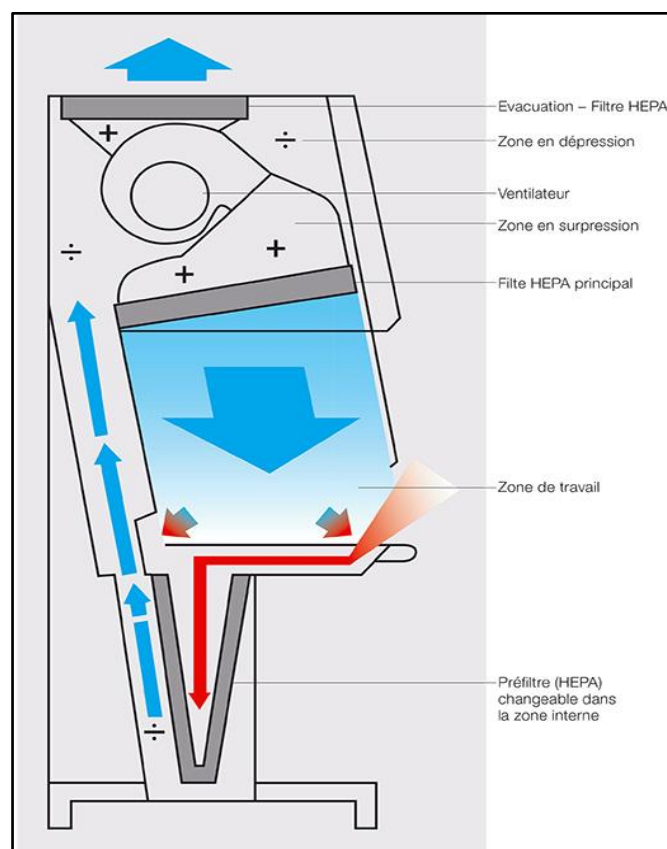


Figure 57 : Schéma d'une hotte à flux d'air laminaire verticale [373].

(Source : suvaPro ; Marcel Jost et al.)

#### 6.2.4.2. Hotte à flux d'air laminaire horizontale

Pour la HFLA horizontale, les particules sont complètement échappées sans création de turbulences sur la zone de travail. Ainsi, les échantillons mis sur la zone de travail ne peuvent plus être contaminés. Aussi, le fond de la hotte est bien stérilisé par le flux d'air laminaire qui échappe les particules vers l'extérieur. Aucune protection de l'opérateur et de l'environnement. [374]

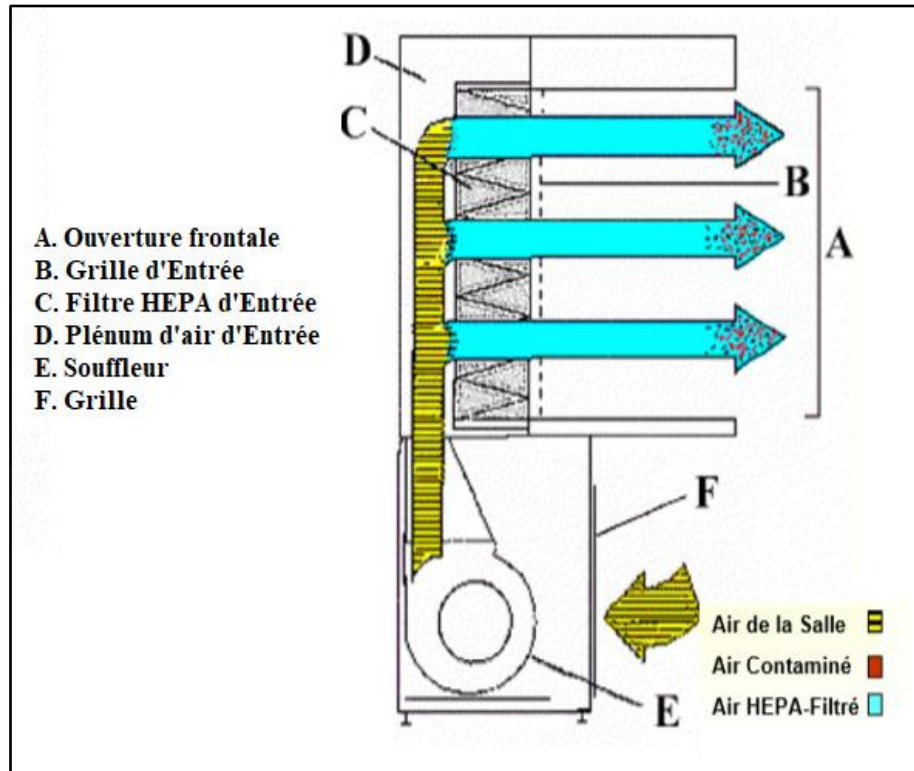


Figure 58 : Schéma d'une hotte à flux laminaire horizontale. [372]

Il y a lieu de différencier entre deux types d'appareillages :

▪ **La hotte** : La hotte était une simple buse aspirante en forme d'entonnoir entraînant l'évacuation de l'air par dépression naturelle. Actuellement, elle est dotée d'un ventilateur qui permet une évacuation en continu et pour plus d'efficacité, souvent de parois latérales mais sans paroi frontale. Les hottes sont équipées d'épurateur d'air ou de filtre. Elles ne sont pas raccordées au réseau d'évacuation, donc l'air est recyclé en permanence. [375-376]

▪ **La sorbonne** : Les sorbonnes sont des hottes ventilées en dépression permettant l'aspiration de l'air dans la zone de travail et le rejettent à l'extérieure par le biais d'un ventilateur. Elles sont équipées de parois latérales et frontales. Elles confèrent une meilleure protection collective destinés généralement à protéger les personnels contre les polluants particuliers et gazeux, ainsi des risques d'inhalation de produits chimiques dangereux. [377-378]

### 6.2.5. Exemple de planning recommandé pour une HFLA :

**Tableau XX : Planning de nettoyage d'une HFLA. [346]**

| Avant l'activité de reconstitution                                                                                                               | Après l'activité de reconstitution                                                                                                                                                   | Fréquence et méthode de nettoyage                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essuyage humide avec un détergent.</li> <li>- Désinfection du plan de travail et des parois.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essuyage humide avec un détergent.</li> <li>- Désinfection du plan de travail et des parois après la mise en veille de la hotte.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une fois par semaine.</li> <li>- Désinfection par pulvérisation avec un spray dirigé à l'intérieur de la hotte.</li> </ul> |

- ✓ Il ne faut jamais éteindre le ventilateur.
- ✓ Il faut rincer le produit détergent - désinfectant avec de l'eau propre.
- ✓ Le filtre HEPA ne doit pas être mouillé durant le nettoyage.
- ✓ Le panneau de protection ne doit pas être nettoyé avec un spray dirigé.
- ✓ Il faut nettoyer les parties démontables à l'extérieur de la HFLA.

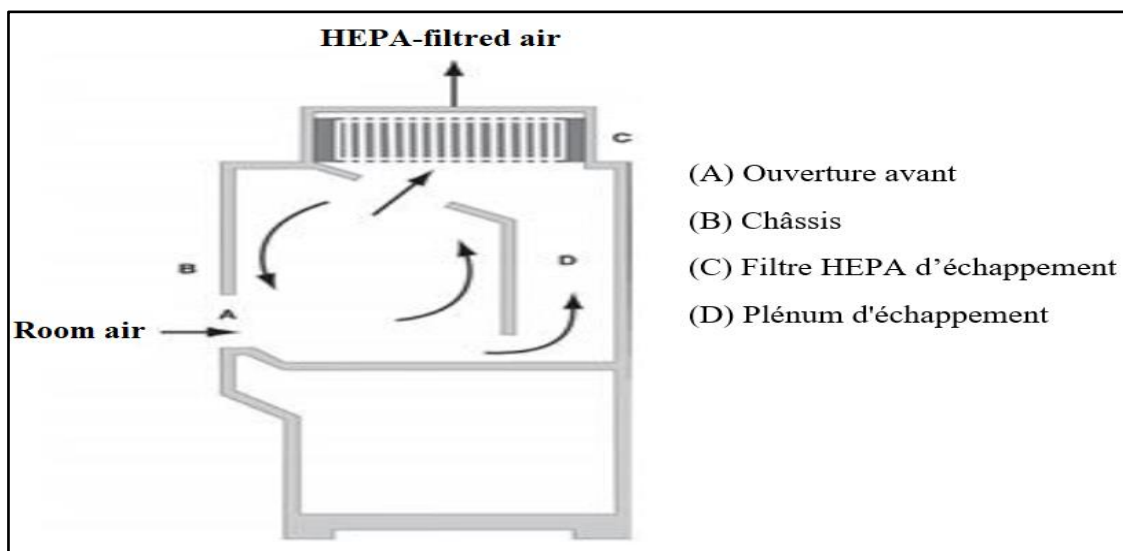
### 6.3. Biosafety cabinet (BSC) ou Poste de sécurité microbiologique (PSM)

Le poste de sécurité microbiologique est une enceinte ventilée conçue pour protéger Les opérateurs et l'environnement et le cas échéant protection de la préparation, contre les agents chimiques nocives.

### 6.3.1. BSC de classe I

Le BSC de classe I offre une protection du personnel et de l'environnement, mais aucune protection des produits. Il a les mêmes mouvements d'air qu'une hotte chimique avec un filtre HEPA dans le système d'échappement pour protéger l'environnement. Il s'agit d'une enceinte de travail partiellement ouverte sur le devant, équipée d'un dispositif d'extraction d'air conçue pour protéger les opérateurs en entraînant un flux d'air à l'écart de l'opérateur et de l'environnement par évacuation de ce flux d'air hors de l'enceinte via un filtre à très haute efficacité. La figure 59 montre un schéma d'un BSC de classe I. [358-379-380]

*NB : La hotte doit être connectée en permanence au système d'échappement de l'établissement de santé.*



**Figure 59 : BSC de classe I.**

*(Source : BMBL, fifth edition, Appendix A). [381]*

### 6.3.2. BSC de classe II

Les BSC de classe II (types A1, A2, B1 et B2) assurent la protection du personnel, de l'environnement et des produits. Le flux d'air est aspiré dans la grille avant de la hotte, assurant la protection du personnel. Une caractéristique unique aux BSC de classe II est un flux d'air

laminaire vertical (unidirectionnel) filtré HEPA / ULPA qui descend vers le bas depuis l'intérieur de la hotte. Elles assurent l'évacuation permanente des polluants atmosphériques contenus à l'intérieur de la hotte et protéger ainsi les préparations de la contamination. Ce phénomène est nommé l'écoulement d'air descendant. Ce dernier confère la protection de la préparation en diminuant les probabilités de contaminations croisées dans la zone de travail de la BSC. [379]

Près du niveau de la zone de travail, l'écoulement d'air descendant se divise avec de l'air entrant dans les perforations vers l'arrière de la hotte, le reste étant aspiré en traversant des perforations à travers la zone de travail horizontale de la BSC la plus proche de l'opérateur.

Puisque l'air d'évacuation de la BSC passe à travers le filtre HEPA, l'air d'évacuation ne contient pas de particules assurant par la suite la protection de l'environnement et peut être même recyclé vers la zone confinée (Juste pour les BSC de type A1 et A2) ou bien échappé du bâtiment de l'établissement de santé via le réseau de conduit d'échappement et une connexion auvent. L'air échappé des BSC de type B1 et B2 doit être évacué vers l'extérieur de la zone confinée via un raccord de conduit dur. La figure 60 montre un diagramme d'un BSC de classe II, type A2, qui est le type de BSC le plus courant au LBNL. La figure 61 montre un diagramme d'une unité de canopée (ou dé à coudre) qui est normalement requise lors du raccordement d'un BSC de classe II, de type A1 ou A2 à un système de conduit d'échappement. La figure 60 montre un BSC de classe II, type B2, qui est également utilisé au LBNL. L'installation d'un BSC de classe II, type B2, nécessite généralement une connexion de conduit rigide au système d'échappement sans connexion d'unité d'auvent ou de cosse [382-383].

*À moins qu'il ne soit connecté au système d'évacuation du bâtiment de l'établissement de santé, le BSC de classe II, type A2, n'est pas équivalent à ce qui était auparavant appelé un BSC de classe II, type B3.*

Les filtres HEPA sont efficaces pour piéger les particules et donc les agents infectieux mais ne capturent pas les produits chimiques ou les gaz volatils. Seuls les BSC de type A2 épuisés ou de types B1 et B2 qui échappent vers l'extérieur doivent être utilisés lorsqu'on travaille avec des produits chimiques toxiques volatils. (Voir le tableau XXII pour plus d'informations).

NB : Le BSC de classe II « type A2 » doit être connecté à la canopée du système d'échappement.

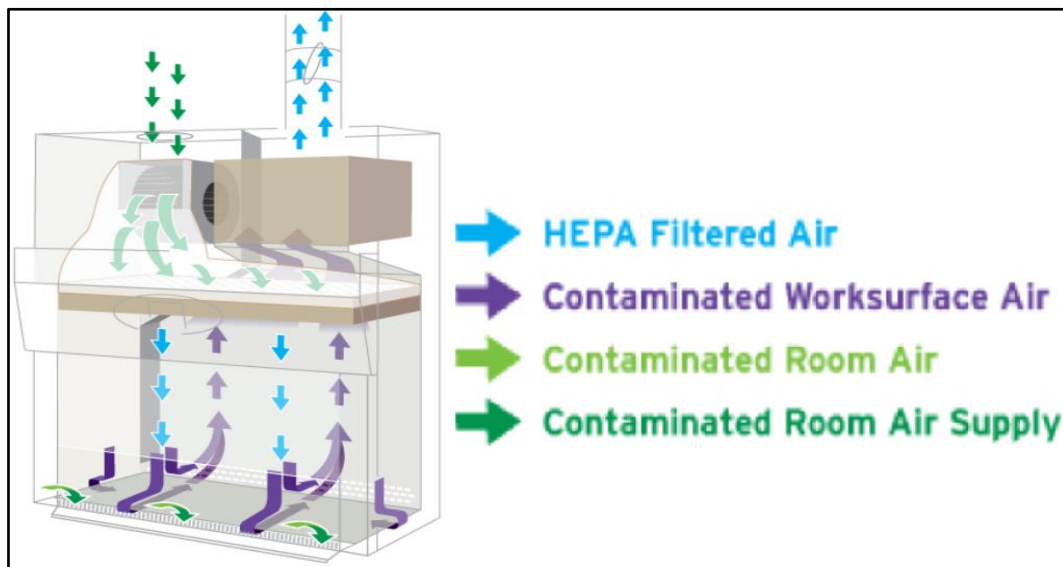


Figure 60 : BSC de classe II [384]

(Source : NuAire, Inc. Laboratory Equipment Supply)

Des « unités d'auvent » sont utilisées pour connecter un BSC de classe II « type A1 ou A2 » au système de conduit d'échappement.

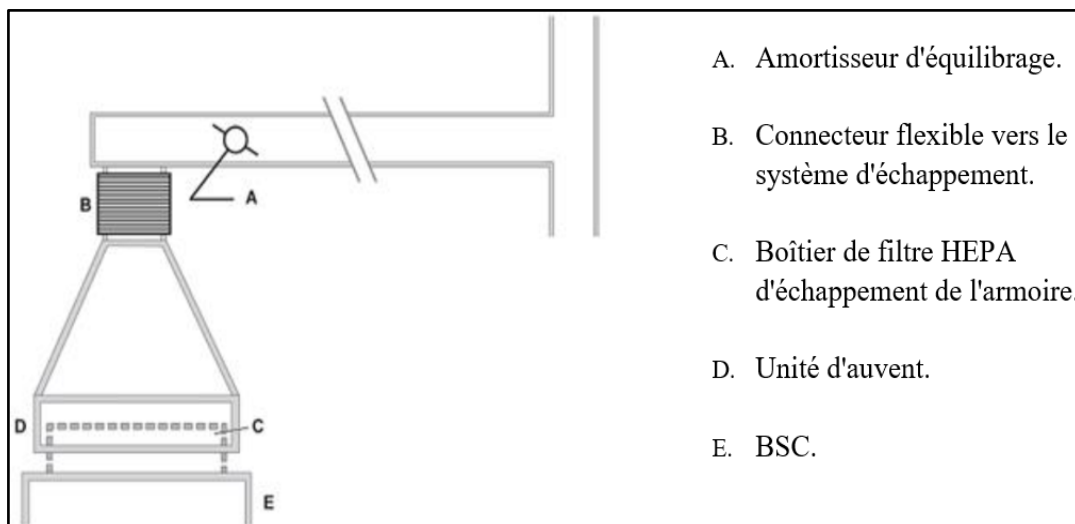


Figure 61 : Unité d'auvent (dé à coudre). [382]

### 6.3.3. BSC de classe III ou ISOLATEUR

Protection totale de l'opérateur et de l'environnement de la manipulation ainsi que le produit. [385]

L'isolateur ou aussi la classe III des BSC est conçue pour être utilisée en conjonction avec des biocontaminants infectieux et pour effectuer des opérations dont le risque est élevé. C'est une enceinte hermétique avec une fenêtre permettant l'observation mais qui ne s'ouvre pas afin d'offrir une protection maximale pour l'opérateur et l'environnement. L'accès pour le passage des matériaux dans l'armoire se fait par un réservoir de trempage chimique accessible à travers le plancher de l'isolateur, ou une boîte de passage à double porte (par exemple, un autoclave) qui peut être décontaminée entre les utilisations. Inverser ce processus permet de retirer les matériaux du BSC de classe III en toute sécurité. L'air soufflé et évacué passe à travers un filtre HEPA sur une hotte de classe III. L'air d'échappement doit passer à travers deux filtres HEPA, ou un filtre HEPA et un incinérateur d'air, avant d'être rejeté à l'extérieur. Le flux d'air est maintenu par un système d'échappement indépendant dédié à l'extérieur de l'isolateur, qui maintient l'armoire sous dépression (pression négative). Certains BSC de classe III peuvent ne pas avoir tous ces contrôles, selon l'évaluation des risques effectuée (par exemple, les types de matériaux et le mode de travail). [382-383]

Des gants en caoutchouc longs et résistants sont fixés de manière étanche aux gaz aux ports de l'isolateur. Les gants permettent aux opérateurs de manipuler directement les matériaux isolés à l'intérieur et empêchent le contact direct de l'utilisateur avec des matières dangereuses. Selon la conception de l'isolateur, le filtre HEPA d'alimentation fournit un flux d'air exempt de particules dans l'environnement de travail. Le flux d'air laminaire n'est pas une caractéristique d'une BSC de classe III. [382]

*Le système d'échappement de l'isolateur doit être connecté à un système d'échappement dédié indépendant. L'air évacué doit être filtré 2 fois par le filtre HEPA ou filtré par HEPA et incinéré.*



**Figure 62 : BSC de classe III (ou Isolateur). [386]**

*(Source : iteco-engineering)*

#### **6.3.4. Exemple de planning recommandé pour un isolateur**

**Tableau XXI : Planning de nettoyage d'un isolateur. [346]**

| <b>Opérations</b>                | <b>Fréquence et méthode</b>                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nettoyage de l'isolateur</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En fin de journée.</li> <li>- Essuyage humide des surfaces avec une chiffonnette imprégnée de détergent-désinfectant.</li> <li>- Désinfection de l'intérieur de préférence avec de l'acide peracétique.</li> </ul> |
| <b>Sterilisation générale</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant.</li> </ul>                                                                                                                 |
| <b>Nettoyage des pré-filtres</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 fois par mois : avec de l'eau distillée.</li> </ul>                                                                                                                                                              |
| <b>Sas de transfert</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant.</li> </ul>                                                                                                                 |

## 6.4. Les caractéristiques des classes des BSC

Tableau XXII : Caractéristiques des classes des BSC

(Source: adapted from BMBL, fifth edition, Appendix A, Table 2). [387]

| Classe des BSC, type                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Modèle de flux d'air                                                                                                                                                                                                                                | Applications                                               |                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                     | Produits chimiques toxiques non volatils et Radionucléides | Produits chimiques toxiques volatils et radionucléides             |
| I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | À l'avant par HEPA vers l'extérieur ou dans la pièce par HEPA.                                                                                                                                                                                      | Oui                                                        | Une fois épuisé extérieur <sup>1,2</sup>                           |
| II, A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 70% recirculé dans la zone de travail de l'armoire via HEPA. L'équilibre de 30% peut être épuisé par HEPA dans la pièce ou à l'extérieur par une unité de verrière.                                                                                 | Oui (Quantités par minute)                                 | Non                                                                |
| II, A2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Semblable à II, A1, mais à une vitesse d'air d'admission linéaire de 100 pi / min et les plénums sont sous pression négative dans la pièce (figure 60). L'air évacué peut-être canaliser vers l'extérieur à travers une unité d'auvent (figure 61). | Oui                                                        | Une fois épuisé en plein air (Quantités par minute) <sup>1,2</sup> |
| II, B1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 30% recirculé, 70% épuisé. L'air de l'armoire d'évacuation doit passer par un conduit dédié à l'extérieur à travers un filtre HEPA.                                                                                                                 | Oui                                                        | Oui (Quantités par minute) <sup>1,2</sup>                          |
| II, B2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Aucune recirculation. Évacuation totale vers l'extérieur grâce à un filtre HEPA.                                                                                                                                                                    | Oui                                                        | Oui (petites quantités) <sup>1,2</sup>                             |
| III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | L'air d'alimentation est filtré HEPA. L'air d'échappement passe à travers deux filtres HEPA en série et est évacué vers l'extérieur via une connexion dure.                                                                                         | Oui                                                        | Oui (Petites quantités) <sup>1,2</sup>                             |
| <p>1. L'installation peut nécessiter un conduit spécial à l'extérieur, un filtre à charbon en ligne et un moteur antidéflagrant (antidéflagrant) et d'autres composants électriques dans l'armoire. Le déchargement d'une armoire de Classe I ou Classe II Type A2 dans une pièce ne devrait pas se produire si des produits chimiques volatils sont utilisés.</p> <p>2. En aucun cas, la concentration chimique ne doit approcher les limites d'explosion inférieures des composés.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                            |                                                                    |

## 6.5. Contrôles et qualifications des BSC

Tableau XXIII : Les différents contrôles recommandés pour une BSC [372]

(Source : HUG ; F. Sadeghipour)

| Contrôles à effectuer              | BSC            |                |                |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                    | Type I         | Type II        | Type III       |
| Intégrité de la Hotte              | NA             | + (si Qualif.) | + (si Qualif.) |
| Intégrité Filtre HEPA              | +              | +              | +              |
| Profile de la vitesse laminaire    | + (si Qualif.) | +              | +              |
| Dépression / Taux de Ventilation   | + (si Qualif.) | +              | +              |
| Aérolitique (avec test à la fumée) | +              | +              | +/-            |
| Alarmes et intervérrouillages      | +/-            | +/-            | +              |

## 6.6. Les protections offertes par les classes des BSC

Tableau XXIV : Les objectifs de protection en fonction du type de BSC. [357]

| Type de PSM | Destination de l'air extrait | Protection du personnel                                                             | Protection du produit                                                                                                      | Protection de l'environnement                                                  |
|-------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Type I      | Recyclage                    | Oui, si écoulement d'air entrant conforme et filtration de l'air extrait efficace * | Non, en raison de l'alimentation du volume de travail en air pris dans le laboratoire et non filtré                        | Oui, si filtration de l'air extrait par l'installation de ventilation générale |
|             | Rejet                        | Oui, si écoulement d'air entrant conforme *                                         |                                                                                                                            | Oui, si filtration de l'air extrait efficace *                                 |
| Type II     | Recyclage                    | Oui, si écoulement d'air entrant conforme et filtration de l'air extrait efficace * | Oui, si écoulements d'air entrant et descendant conformes * (assure en plus la protection contre la contamination croisée) | Oui, si filtration de l'air extrait par l'installation de ventilation générale |
|             | Rejet                        | Oui, si écoulement d'air entrant conforme *                                         |                                                                                                                            | Oui, si filtration de l'air extrait efficace *                                 |
| Type III    | Recyclage                    | Oui, si volume de travail en dépression et filtration de l'air extrait efficace *   | Oui, si filtration de l'air entrant efficace * (n'assure pas la protection contre la contamination croisée)                | Oui, si filtration de l'air extrait par l'installation de ventilation générale |
|             | Rejet                        | Oui, si volume de travail en dépression                                             |                                                                                                                            | Oui, si filtration de l'air extrait efficace *                                 |

## 6.7. Distances minimales recommandées pour l'implantation de BSC

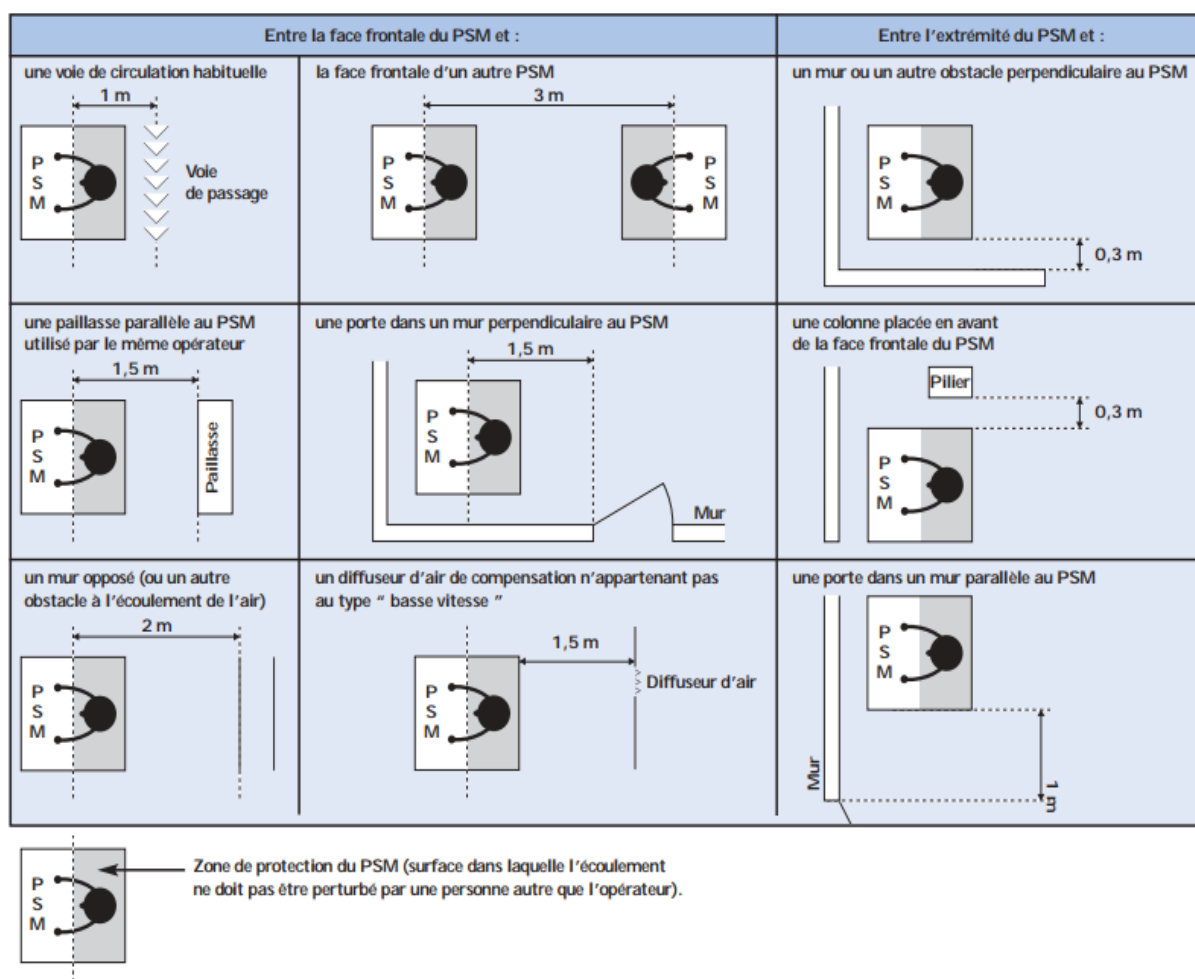


Figure 63 : Schéma des distances minimales conseillées pour l'implantation de PSM. [357]

## 6.8. Les tenues recommandées pour le travail sous HFLA ou isolateur

Tableau XXV : Les EPI recommandés pour le travail sous HFLA ou isolateur. [346]

| Hotte à flux d'air laminaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Isolateur                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vêtement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |
| Veste + pantalon ou combinaison stérile : veste couvrante, à manches longues resserrées aux poignets, col montant sur la cagoule, bas du pantalon enserré dans les bottes.                                                                                                                                                                                                                     | Vêtement protecteur normal (blouse, pantalon et veste...) non stérile, couvrant, à manches longues resserré aux poignets. |
| <b>Masque</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Masque respiratoire à usage unique (type FFP2 ou FFP3). Si utilisation correcte de la hotte, le port du masque est facultatif.                                                                                                                                                                                                                                                                 | Non                                                                                                                       |
| <b>Lunettes de protection</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Facultatives si utilisation correcte de la hotte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Non                                                                                                                       |
| <b>Gants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Stériles, à usage unique, en latex, non poudrés, épaisseur au moins égale à 230 µm (épaisseur équivalente à celle des gants de chirurgie) double paire (la première paire en dessous des poignets de la blouse stérile, la deuxième paire à manchette longue recouvrant les poignets de la tunique) jonction entre le gant et le vêtement : absence de partie découverte du poignet et du bras | Stériles et en latex                                                                                                      |
| <b>Cagoule</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                           |
| Couvrant l'ensemble de la chevelure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                           |
| <b>Chaussures spécifiques</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |
| Bottes désinfectées ou stérilisées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Surchaussures                                                                                                             |

## 6.9. Isolateur ou HFLA ?

Avant de recommander l'équipement approprié pour la reconstitution des cytotoxiques, il y a lieu de faire une comparaison entre un isolateur et une hotte à flux d'air laminaire :

### ❖ Les avantages de l'isolateur : [388]

- ✓ L'isolateur confère une meilleure protection de l'opérateur et de la manipulation, car il assure une barrière physique et aérodynamique totale.
- ✓ Il n'est pas sensible aux mouvements de l'air environnant.
- ✓ Il existe moins de SAS à franchir, ce qui confère une rapidité d'accéder à la salle.

- ✓ Une salle de classe D est suffisante pour réaliser son travail.
- ✓ Un simple habillage est suffisant car environnement classe C ou D (selon la pression de l'isolateur), donc bon confort du manipulateur.
- ✓ Le coût de fonctionnement est minimal, car environnement classe C ou D (selon la pression de l'isolateur).
- ✓ Une salle propre n'est pas si nécessaire.

❖ **Les inconvénients d'un isolateur :**

- ✓ L'isolateur est très cher par rapport à la hotte à flux d'air laminaire.
- ✓ Le coût de maintenance est très élevé.
- ✓ Une étape de stérilisation est nécessaire avant d'entamer la préparation.
- ✓ Entretien et maintenance sont plus importants que le flux.
- ✓ Nécessité d'une autre personne qui doit procéder à l'installation du matériel dans les SAS.
- ✓ Le flux est multidirectionnel.
- ✓ Une position figée des opérateurs, ce qui engendre des maux de dos.

❖ **Les avantages de la hotte à flux laminaire :**

- ✓ Le Coût est moins cher par rapport à l'isolateur.
- ✓ Le flux d'air est laminaire vertical ou horizontale, ça dépend du type de la HFLA.
- ✓ Grande souplesse d'utilisation.
- ✓ La base est ajustable.
- ✓ Le coût de maintenance est moins élevé.

❖ **Inconvénients de la hotte à flux laminaire :**

- ✓ Elle est sensible aux mouvements de l'air ambiant.
- ✓ Habillage contraignant.
- ✓ Pas de séparation physique.
- ✓ Le coût de fonctionnement pour la HFLA verticale est élevé, car environnement classe B.
- ✓ Impose l'installation en salle propre de classe B.
- ✓ Les nettoyants qui contiennent de l'ammonium quaternaire doivent être utilisés avec précaution, car l'ammonium quaternaire s'accumule et la vaporisation d'un aérosol au sein de la hotte provoque des perturbations d'air de confinement protecteur et endommage par la suite les filtres HEPA ce qui provoque une accumulation du gaz propulseur créant un risque d'incendie ou d'explosion.

**Tableau XXVI : Comparaison entre les types de HFLA et types des isolateurs [327]**

|                                   | HFLA verticale                                                                      | HFLA horizontale                                                                    | Isolateur P-                                                                         | Isolateur P+                                                                          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prix approximatif</b>          | ± 100000 DH                                                                         | ± 100000 DH                                                                         | ± 500000 DH                                                                          | ± 500000 DH                                                                           |
| <b>Environnement</b>              | Classe B                                                                            | Classe C                                                                            | Classe C                                                                             | Classe D                                                                              |
| <b>Locaux</b>                     | 3 locaux : Administratif + stockage+ préparation                                    | 3 locaux : Administratif + stockage+ préparation                                    | 3 locaux : Administratif + stockage+ préparation                                     | 2 locaux : Administratif + (stockage + préparation)                                   |
| <b>Surface requise</b>            | ± 25m <sup>2</sup>                                                                  | ± 25m <sup>2</sup>                                                                  | ± 30-60m <sup>2</sup>                                                                | ± 30-60m <sup>2</sup>                                                                 |
| <b>SAS personnel</b>              | Oui                                                                                 | Oui                                                                                 | Oui                                                                                  | Oui                                                                                   |
| <b>SAS produit</b>                | Oui                                                                                 | Oui                                                                                 | Oui                                                                                  | Non                                                                                   |
| <b>Entrée produit et matériel</b> | Désinfection externe + ôter emballage                                               | Désinfection externe + ôter emballage                                               | Stérilisation (15-20min)                                                             | Stérilisation (15-20min)                                                              |
| <b>Délai</b>                      | Pas de temps d'attente                                                              | Pas de temps d'attente                                                              | Temps de stérilisation                                                               | Temps de stérilisation                                                                |
| <b>Protection</b>                 | Aérodynamique                                                                       | Physique et aérodynamique                                                           | Physique et aérodynamique                                                            | Physique et aérodynamique                                                             |
| <b>Vêtements spécifiques</b>      |  |  |  |  |

Les produits cytotoxiques doivent être manipulés dans un environnement très sains pour ne pas être contaminés ; car les patients cancéreux sont, dans la plupart des cas, immunodéprimés. Et vu que ces produits représentent un risque réel pour les opérateurs qui les manipulent et pour l'environnement également, il y a lieu de faire face à ces 3 contraintes en travaillant avec un équipement beaucoup plus approprié.

D'après les comparaisons ci-dessus, on remarque que contrairement à HFLA, l'isolateur comprend toutes les exigences de sécurité, en assurant la protection totale de la préparation (donc des patients), de l'opérateur, et également de l'environnement. C'est vrai que le coût, la maintenance et l'entretien de l'isolateur sont beaucoup plus élevées par rapport à HFLA, mais il faut admettre que rien ne peut remplacer la sécurité de l'Homme.

⇒ **Donc on recommande l'isolateur comme l'équipement le plus approprié pour des manipulations dangereuses telle que la reconstitution des cytotoxiques.**

## **VI. Les recommandations pour une manipulation sûre des produits cytotoxiques**

Pour assurer des préparations et des administrations sécurisées des produits cytotoxiques, il y a lieu de suivre certaines étapes fondamentales. [389]

### **Première étape : Le travail préparatoire : [étape non stérile].**

Avant de procéder à la reconstitution des cytotoxiques, les recommandations suivantes ont été identifiées :

- Porter les vêtements spéciaux de protection, y compris les gants d'examen non stériles.
- Déballer le matériel. Les opérateurs doivent protéger les mains avant de procéder au déballage et à la manipulation des récipients afin d'empêcher toute éventuelle contamination par ces produits cytotoxiques qui peuvent éventuellement tâcher aux surfaces des flacons.
- Désinfecter le plan de travail.
- Désinfecter tous les équipements et matériels indispensables à la reconstitution des cytotoxiques.

## **Deuxième étape : La reconstitution des cytotoxiques : [étape stérile].**

Dans cette étape on procède à la reconstitution du mélange des cytotoxiques et les injecter dans des kits de perfusion.

- Porter des gants qui sont stériles.
- Désinfecter le matériel.
- Reconstitution proprement dite du mélange des cytotoxiques.
- Réaliser une désinfection du produit reconstitué.
- Conditionnement du produit final et étiquetage.

Remarque : L'objectif principal des gants dans la première et deuxième étape est la protection de l'opérateur. Les gants sont donc classés comme EPI.

## **Troisième étape : Administration des cytotoxiques aux patients : [étape non stérile].**

Une fois que le produit reconstitué est prêt, il est injecté au malade conformément aux réglementations en vigueur.

Puisque les patients cancéreux sont, dans la majorité des cas, immunodéprimés, il est recommandé d'utiliser des gants à base de nitrile, présentant un très faible potentiel allergénique et réduisant ainsi le risque de réactions allergiques de Type I.

Remarque : Les gants sont classés comme un dispositif médical, dans la mesure où l'administration des préparations cytotoxiques est un acte médical réalisé sur le patient

## **VII. Gestion des déchets et protection de l'environnement**

Dans les recommandations présentées ici, les notations qui apparaissent entre parenthèses dans le texte visent à aider l'utilisateur à déterminer le niveau de variation auquel on peut s'attendre en suivant la recommandation particulière. La notation se trouve à la fin de chaque phrase. Lorsqu'une notation est fournie à la fin d'un paragraphe, elle doit être considérée comme s'appliquant à toutes les parties de ce paragraphe. Les notations sont les suivantes :  
[298]

**La législation ou la réglementation exige (LR) :** La recommandation est appuyée par la loi, la réglementation ou la norme. On s'attend à ce que tous les centres et utilisateurs mettent en œuvre cette recommandation avec peu de variations.

**Recommandé fortement (RS) :** Le plan d'action ou la pratique est recommandé sur la base des données probantes de la littérature médicale ou d'un consensus fort du groupe d'experts, ou les deux. Toute variation par rapport à cette ligne de conduite ou à cette pratique doit être fondée sur un jugement réfléchi de la manière dont les circonstances locales peuvent différer de celles généralement rencontrées dans la pratique.

**Recommander (R) :** Le plan d'action ou de pratique est, de l'avis du groupe d'experts, judicieux et mérite d'être examiné, mais la mise en œuvre peut varier en fonction des circonstances locales.

## 1. Gestion des déchets

✚ **Les Fluides corporels :** Les travailleurs qui manipulent les fluides biologiques, les excréments, la literie contaminée et l'équipement souillé des patients qui ont reçu des médicaments cytotoxiques doivent porter une paire de gants et une blouse de protection. Une protection faciale doit être portée en cas de risque d'éclaboussures **(SR)**.

✚ **Déchets de médicaments cytotoxiques :** Établir des politiques et des procédures conformément à la législation provinciale concernant la gestion des déchets cytotoxiques.

Le terme « déchet cytotoxique » comprend tout matériau qui entre en contact avec des médicaments cytotoxiques pendant leur stockage, leur manipulation, leur préparation, leur administration et leur élimination ; par exemple, les matériaux d'emballage, équipement protecteur, fournitures de préparation telles que seringues, tubulures, sacs de médicaments, culottes d'incontinence jetables souillées de patients ayant reçu des médicaments cytotoxiques au cours des 48 heures précédentes [ou plus, selon le médicament (par exemple, on sait que le cyclophosphamide persiste plusieurs jours)]; préfiltres de hotte et filtres HEPA, etc....

Les déchets cytotoxiques doivent être placés dans un conteneur à déchets clairement identifié par le symbole de danger « Cytotoxique ». Il doit être jeté dans les conteneurs appropriés **(LR)**. [390]

Les objets tranchants doivent être placés dans un contenant rigide avec un couvercle étanche, la norme CSA Z316.6-07 spécifie l'utilisation de la couleur rouge pour les conteneurs rigides [391]. Si les conteneurs sont d'une autre couleur, suivez les instructions de l'entreprise assurant l'élimination finale **(LR)**.

Les autres déchets (articles souples tels que tubes, équipements de protection, etc...) doivent être placés dans des conteneurs étanches et résistants à la déchirure identifiés par le symbole de danger « Cytotoxique » **(SR)**.

Pour l'élimination finale à l'extérieur de l'établissement, tous les déchets cytotoxiques doivent être placés dans des conteneurs rigides étanches identifiés par le symbole de danger « Cytotoxique » et dont le transport est prévu à l'extérieur de l'établissement **(LR)**. [390]

Tout excès de liquide provenant de médicaments cytotoxiques (par exemple, perte de médicament) doit être jeté dans un récipient scellé et placé dans un récipient rigide dont le fond doit être recouvert d'un tampon absorbant. Ce conteneur rigide sera manipulé comme les autres déchets cytotoxiques **(LR)**.

Les culottes d'incontinence jetables souillées par des patients ayant reçu des médicaments cytotoxiques doivent être placées dans un conteneur à déchets cytotoxiques **(R)**.

Les déchets cytotoxiques doivent être incinérés à haute température (c'est-à-dire 800-1200 °C, selon le produit).

Les déchets cytotoxiques ne doivent pas être éliminés dans les récipients utilisés pour les déchets biomédicaux infectieux (qui sont autoclavés puis envoyés à la décharge) **(LR)**. [390]

Chaque zone dans laquelle des médicaments cytotoxiques sont manipulés aura un réceptacle à déchets cytotoxiques approprié aussi près que possible de la zone de travail **(LR)**.

Les couvercles des récipients de médicaments cytotoxiques doivent rester fermés, sauf lors du dépôt des déchets **(SR)**.

Les bacs avec pédales et couvercles, qui se verrouillent automatiquement lorsqu'ils sont pleins, sont recommandés pour minimiser l'exposition **(R)**.

Les travailleurs doivent veiller à ne pas contaminer l'extérieur du récipient lors du dépôt des déchets **(SR)**.

Le transport des récipients à déchets cytotoxiques doit être confié à des travailleurs correctement formés **(LR)**. [392]

Les travailleurs qui manipulent des récipients à déchets cytotoxiques doivent porter 1 paire de gants jetables et avoir un kit de déversement à leur disposition. Les déchets doivent traverser le moins possible d'unités de soins, d'espaces publics et de zones contenant de la nourriture ou du linge **(SR)**.

Les zones de stockage finales des récipients à déchets cytotoxiques doivent être sécurisées. Reportez-vous aux exigences de stockage de l'Ontario. **(LR)** [390-393]

L'établissement devrait envisager de mettre en œuvre un programme de surveillance environnementale **(R)**.

Les tests de surface vérifieraient la contamination de l'environnement (par exemple, les comptoirs de pharmacie, les tables de chevet des patients) et fourniraient un indicateur de qualité de l'efficacité du nettoyage et du respect des travaux recommandés [298].

## **2. Protection de l'environnement**

Les établissements de santé doivent établir des politiques et des procédures de nettoyage environnemental pour toutes les surfaces où le contact avec des médicaments cytotoxiques peut se produire. Le nettoyage des enceintes de sécurité biologique doit être effectué par du personnel formé conformément aux directives du fabricant. [225-226]

Les établissements de santé doivent s'assurer qu'il existe une politique appropriée pour nettoyer et inspecter l'équipement (comme les pompes de distribution de médicaments) et le linge entre les utilisations, etc.... [113]

Une procédure concernant l'entretien des locaux a été rédigée en accord avec les recommandations du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN). De même, les procédures concernant l'entretien du/des matériels doivent être disponibles **(SR)**. [394]

- Utilisation des kits d'incidents, ces derniers contiennent tout le matériel nécessaire pour le nettoyage des cytotoxiques renversés. **(RS)**.

- Les locaux contenant des produits cytotoxiques doivent contenir obligatoirement des kits d'incidents. **(RS)**.

- Ces kits doivent contenir des gants, des masques respiratoires, des combinaisons de secours, un matériel absorbant, des lunettes de protection, des sacs à déchets, une pelle jetable. **(RS)**.

- Isoler la zone contaminée. **(RS)**.

- Si poudre, il faut l'humidifier puis procéder au nettoyage par un matériel absorbant. **(RS)**.

- Laver la zone contaminée plusieurs fois et mettre l'ensemble dans les sacs à déchets **(RS)**.

- Utilisation de pompes pour administrer des médicaments cytotoxiques : Assurez-vous qu'il existe une politique appropriée pour nettoyer et inspecter l'équipement entre les utilisations **(SR)**.

- Blanchisserie : S'assurer que l'établissement est conforme à la Loi sur la santé et la sécurité au travail **(LR)**. [395]

## **VIII. Démarche d'assurance qualité recommandée au sein d'une URC**

Plusieurs normes peuvent répondre aux principes d'assurance qualité. Pour cela, on fait recours aux Bonnes Pratiques de Fabrication, l'ISO 9002 et aussi les référentiels professionnels pour élucider une démarche qualité dans le cas de la reconstitution des cytotoxiques. Cette présentation, sans être exhaustive, constitue une aide méthodologique pour une démarche de qualité et de sécurité qui intéresse à la fois et selon des modalités différentes, le pharmacien de l'URC et le pharmacien inspecteur de la santé publique.

## 1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication : un haut niveau d'assurance qualité

Il faut avoir à l'esprit que les Bonnes Pratiques de Fabrication correspondent à la partie qui concerne la préparation et la production des médicaments décernés pour l'homme ou l'animal dans le cadre du développement des démarches qualités établies par des états ou commission européenne. Il est recommandé de procéder à des audits de qualité et à des auto-inspections pour faire une évaluation de l'efficacité de ce système d'assurance qualité (Voir chapitre 9 des BPF). [396]

Pour la préparation des médicaments stériles, les Bonnes Pratiques de Fabrication posent l'obligation de disposer, de salles propres dont l'atmosphère est contrôlée. Elles sont classées en 4 classes, selon les qualités requises pour leur environnement : classes A, B, C, et D. Au sein de l'URC, les cytotoxiques sont des injectables, non stérilisés en final. Ils sont conditionnés à partir de produits stériles en poches, ampoules, et flacons. Dans ces contenants, le transfert de produits est réalisé par des prélèvements à la seringue stérile et à usage unique. Ces transferts peuvent être effectués sous HFLA : ces préparations entrent dans la catégorie des « **préparations aseptiques** » et plus exactement dans la partie « **préparation et remplissage aseptiques** ». Ces transferts s'effectuent également sous BSC de type III (isolateur), et dans ce cas, ces préparations entrent dans la catégorie des fabrications en « isotechnie ».

Une démarche qualité doit être mise en œuvre, conformément au chapitre général relatif à la gestion de qualité des Bonnes Pratiques de Préparations Hospitalières. L'assurance qualité peut être rejetée selon plusieurs modalités. Le contrôle et l'inspection doivent être basés sur la présence d'un système de documentation : le manuel d'assurance qualité, des procédures manuscrites, mises à jour et validées par une personne compétente et autorisée, les modes opératoires, etc... Les procédures doivent concerner les différents domaines précités sans oublier la gestion des rappels, des non-conformités, les actions préventives en cas de réclamations...

A la fin de la visite, le PHISP doit effectuer une 1<sup>ère</sup> restitution au directeur du centre d'oncologie et au pharmacien responsable de pharmacie à usage intérieur. En cas d'existence de dysfonctionnements minimes, le PHISP adresse un rapport avec rappel à la réglementation aux personnels et responsables. Sinon, en cas d'existence de grands écarts, il adresse un rapport accompagné d'une lettre de mise en demeure.

Donc le rôle fondamental du PHISP est de veiller à la sécurité des personnels et au bien-être des patients, par la vérification et le contrôle de la détention et de la reconstitution des cytotoxiques au sein de l'URC.

## **IX. Traçabilité**

### **1. Fiche de fabrication**

Le PHISP doit chercher et vérifier les fiches manuscrites de préparations ou éditée à partir d'un modèle validé intégré au système informatique. La fiche de fabrication permet des traçabilités intégrales des produits reconstitués, assurées de la réception des médicaments par la pharmacie à usage intérieur jusqu'à leur administration au malade ; et doit comporter les éléments suivants : (*BPF, chapitre documentation, principe*) [396] :

- Identification du patient et du médecin prescripteur ;
- Identification des médicaments cytotoxiques (nom de spécialité, dosage, numéro de lot, date de péremption etc...) ;
- Les modalités de reconstitution (le volume, la nature du solvant, le numéro de lot du solvant) ;
- Le conditionnement final :
  - ✓ Nature (poche ou seringue etc... en mentionnant le numéro de lot).
  - ✓ Volume.
  - ✓ La dose prescrite dans l'ordonnance et sa conversion en volume.
  - ✓ Le nombre de flacons à utiliser et le nombre de flacons réellement utilisés.
- La date de fabrication et la date de péremption ou date limite d'utilisation.
- La signature de l'opérateur.

- La signature du contrôleur.
- La signature de la personne responsable de la validation.

## **2. L'étiquetage des préparations**

Le PHISP doit vérifier l'étiquetage des préparations conformément à la réglementation en vigueur.

Les médicaments cytotoxiques doivent être étiquetés pour informer ceux qui manipulent ces préparations de la nature des médicaments et des précautions à prendre. Les médicaments cytotoxiques doivent afficher le symbole de « danger cytotoxique » ou juste le mot « cytotoxique ».

La surface extérieure des contenants de médicaments cytotoxiques (par exemple, seringues, poches de perfusion et tubulures) dans l'armoire de préparation doit être nettoyée dans l'armoire. Placer chaque contenant de médicament cytotoxique (par exemple, seringue, sac) ainsi que les fournitures d'administration (par exemple, tubulure) dans un sac en plastique transparent et étanche pour faciliter l'identification par le personnel sans avoir à retirer le contenant du sac. Après vérification finale, les sacs en plastique contenant les médicaments cytotoxiques doivent être placés dans un conteneur de transport rigide (opaque), correctement identifié avec le symbole de « danger cytotoxique ». [113-222-341].

Tout ce qui sort de l'armoire doit être essuyé. Tous les déchets contaminés doivent être éliminés dans le flux de déchets de chimiothérapie.

## **3. Enregistrement à l'ordonnancier**

Un registre des préparations est tenu conformément à l'annexe A des Bonnes Pratiques de Préparation (*Annexe A.8. Registre des préparations*). [21]

Conformément au chapitre 3 (*partie 3.4.2.6*) des Bonnes Pratiques de Préparations et l'article R 5198 du code de la santé publique, chaque préparation est inscrite sur l'ordonnancier avec les données suivant : [397]

- Numéro d'ordre du registre des préparations servant de n° de lot ;
- Nom et prénom du patient.

- Nom du prescripteur.
- La date.
- Le produit et la dose etc...

Cette traçabilité garantit que « le bon produit est préparé et administré au bon patient ».

## 4. Archivage des documents

Les conditions d'archivage sont encadrées par une procédure, pour permettre un accès rapide et ciblé aux données recherchées.

Les prescriptions doivent être conservées au moins 3 ans (*arrêté du 31 mars 1999*) [205], l'ordonnancier doit l'être pendant au moins 10 ans à compter de la dernière opération mentionnée selon *l'article R 5092 du code de la santé publique*. Et afin de conserver une cohérence de la traçabilité des opérations, le pharmacien inspecteur peut recommander de conserver les fiches de fabrication 3 ans. [398-399-400]

## X. Les conduites à tenir en cas d'incident de manipulation

### 1. Conduite à tenir en cas de contact, projection ou piqûre :

- Les recommandations générales sont : [346]
  - ✓ Bien laver la partie concernée avec de l'eau courante.
  - ✓ Eviter les frottements.
  - ✓ Il faut connaître la voie et la durée d'élimination des produits.
  - ✓ Faire une déclaration d'accident de travail.
  - ✓ Faire une consultation auprès du médecin de travail.
  - ✓ Remplir le registre des incidents.
  - ✓ Uriner en position assise pour éviter toute contamination accidentelle.
  - ✓ Bien laver les parties contaminées, en cas d'éventuel contact avec les excréta.
  - ✓ Bien nettoyer le matériel de recueil avec un détergent, et rincer avec de l'eau.

#### En cas de contact cutané :

- ✓ Laver immédiatement la peau avec de l'eau et un savon doux.
- ✓ Bien rincer la peau pendant 15 minutes.

- ✓ En cas de sensation d'inflammation, appliquer une cold crème.
- ✓ En cas d'irritation, il faut consulter le médecin.

#### **Projection oculaire :**

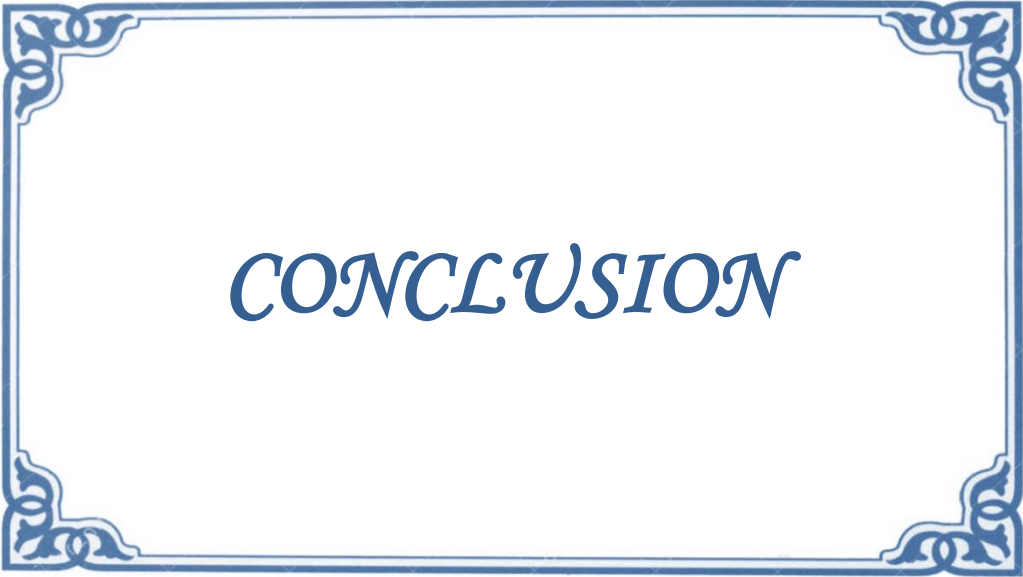
- ✓ Bien rincer avec de l'eau, en maintenant l'œil ouverte pendant 5 minutes sous robinets.
- ✓ Procéder à l'irrigation de l'œil avec de l'eau physiologique 0.9%.

#### **Piqûre ou coupure :**

- ✓ Enlever les gants.
- ✓ Bien laver la zone avec de l'eau courante.
- ✓ Utiliser un détergent doux pour nettoyer la zone.
- ✓ En cas d'injection d'une grande quantité de cytotoxiques, il faut soutirer la quantité maximale du cytotoxique et traiter comme pour une extravasation.
- ✓ Consultation médicale.
- ✓ Il faut exercer une surveillance du risque de cytotoxicité durant 3 semaines.

## **2. Conduite à tenir en cas d'extravasation**

- ✓ Consulter immédiatement un médecin.
- ✓ Si possible, effectuer une aspiration du sang pour retirer une quantité maximale du produit injecté.
- ✓ Injecter jusqu'à 10 millilitres de NaCl pour diluer le produit injecter, ou utiliser un antidote s'il existe.
- ✓ Il faut garder le membre surélevé.
- ✓ Appliquer des compresses sédatives toutes les deux heures.
- ✓ Une surveillance clinique de 48 heures puis après chaque semaine durant 6 semaines.



# *CONCLUSION*

La chimiothérapie anticancéreuse figure parmi les traitements les plus fréquemment appliqués pour faire face au cancer. Or, il est largement connu que les produits cytotoxiques sont très dangereux pour celui qui les prépare (pharmacien, opérateur, infirmier, etc...). Les cytotoxiques sont réputés mutagènes, carcinogènes et tératogènes. Pour contrer les risques liés aux médicaments de la chimiothérapie anticancéreuse, des programmes de perméation aux cytotoxiques ont été développés dans le but de :

- Contribuer à une meilleure protection des patients, des professionnels de santé amenés à manipuler des cytotoxiques, et de l'environnement.
- Présenter des résultats correspondant aux conditions réelles d'utilisation ou, mieux encore, aux scénarios les plus extrêmes (traitement dynamique et concentration cytotoxique).
- Innover et apporter des solutions très concrètes aux utilisateurs.

Le premier chapitre a porté sur les bonnes pratiques de préparation des cytotoxiques en se focalisant sur les connaissances et compréhensions du bon fonctionnement des systèmes de traitement d'air qui sont essentielles pour les professionnels de santé, les membres du comité de contrôle des infections et les administrateurs afin d'assurer une sécurité et un confort optimaux, aux préparations des produits cytotoxiques, aux patients, aux personnels et aux visiteurs, tout en réduisant la propagation des particules aéroportées (protection de l'environnement).

Et avec l'avancement continu de la technologie, il existe un besoin urgent de normes universelles claires et cohérentes pour le système de traitement d'air avec une mention spécifique sur le type de reconstitution des cytotoxiques, qui devraient être mises à jour.

Les risques liés à la manipulation des produits cytotoxiques ont conduit à la mise en place des normes et directives standards ainsi que des textes législatifs et réglementaires.

De nouvelles problématiques se posent face à l'accroissement du taux de cancer dans le monde ce qui mène automatiquement à l'accroissement des besoins en termes de reconstitution des cytotoxiques, donc les unités de reconstitution des cytotoxiques sont censées de devoir réaliser encore plus, et avec les mêmes qualités de sécurités et effectifs humains.

Chercher des solutions logistiques pour rationaliser le circuit de fabrication et satisfaire au mieux les besoins requis et les exigences des malades est désormais obligatoire.

La préparation proprement dite reste l'étape la plus critique du circuit de cette reconstitution. Garantir une meilleure qualité de préparation et la sécurité des patients, des professionnels de santé et de l'environnement font partie des futurs enjeux de la santé publique.

Le choix potentiel du contrôle vidéo (DrugCam) ou de la préparation automatique doit être équilibré à la fois par les perspectives de productivité et les besoins de qualité dans les années à venir.

Le deuxième chapitre a porté sur les recommandations des bonnes pratiques de contrôle au sein d'une unité de reconstitution des cytotoxiques. Ces recommandations concernent en première ligne les opérateurs qui manipulent les cytotoxiques. Cependant, d'autres acteurs peuvent également être exposés tels que les personnels d'entretien des salles, les patients, et les visiteurs. Ainsi, bien que les personnels doivent justifier d'une formation initiale, ils devraient bénéficier également d'un programme de formation continue.

Les installations techniques doivent être cohérentes avec l'architecture des locaux, cette dernière doit répondre à des exigences de conception qui visent à faciliter les opérations de nettoyage et à limiter l'accumulation de polluants au sein de l'URC, ainsi respecter certaines tendances quant à leur construction. Il s'agit de paramètres qui sont propres à l'architecture avec notamment la séparation des zones, les matériaux utilisés ainsi que les équipements présents en vue de limiter la fixation et le relargage de particules.

Ainsi les recommandations portent également sur l'habillement des personnels et sur les équipements de protection individuelles (EPI) qui doivent être confortables tout en assurant une protection maximale de la surface corporelle, et émettre le minimum possible de fibres et particules.

Ils exhortent les parties prenantes à prendre les mesures nécessaires pour promouvoir des pratiques de prévention et mettre en place des législations et réglementations visant à protéger les professionnels de santé manipulant des médicaments cytotoxiques. Une évaluation régulière des expositions est recommandée pour s'assurer de l'efficacité durable des mesures de prévention qui ont été mises en place.

Et afin de s'assurer que le bon produit est préparé et administré au bon patient, il est recommandé de faire une traçabilité des opérations permettant le contrôle de l'adéquation entre :

- ✓ La pathologie et le protocole.
- ✓ La posologie et la surface corporelle.
- ✓ L'étiquetage, la prescription, la fiche de fabrication, l'enregistrement à l'ordonnancier, et l'archivage des documents.

Ces recommandations peuvent être utilisées comme base, soit pour élaborer des techniques de manipulation, soit pour évaluer les procédures existantes dans le cadre du programme d'assurance de la qualité.

La mise en place de ces recommandations ont permis une promotion de la santé et de la sécurité du personnel exposé. Des biométries pourront confirmer des niveaux d'exposition moindres dans les secteurs où les recommandations sont respectées. Même si les audits tendent vers une amélioration des conditions de manipulation des cytotoxiques, les actions de formation et de sensibilisation au risque sont à contrôler en permanence. Des conduites spécifiques à tenir doivent être élaborées afin d'assurer une prévention efficace sur le long terme et une meilleure maîtrise de la contamination particulière, microbiologique et chimique par l'ensemble du personnel concerné.



# *RESUMES*

## **Résumé**

**Titre:** Recommandations pour la maîtrise et le contrôle de la contamination particulaire dans les unités de reconstitution des cytotoxiques et préparations aseptiques.

**Auteur:** ZOUHRI Mohamed.

**Directeur de thèse:** Professeur DERRAJI Soufiane.

**Mots clés:** Centrale de traitement d'air–Salles propres–Biocontamination–Reconstitution des cytotoxiques–Contrôle environnemental.

**Objectif:** La maîtrise et le contrôle de la contamination particulaire dans les unités de reconstitution des cytotoxiques exige l'implication de plusieurs paramètres et des prises en charge multidisciplinaires, afin de garantir des préparations aseptiques en vue de les administrer aux patients cancéreux en toute sécurité, et pour assurer un environnement confortable et sans risque aux opérateurs et autres personnels de l'établissement de santé.

La réalisation de ces objectifs, est basée sur des recommandations qui ont été mises en place afin de faire face à ce défi professionnel croissant :

- Accorder une plus grande attention aux risques posés par l'exposition des personnels de la santé aux médicaments cytotoxiques.
- Envisager une prévention des risques potentiels liés au travail avec les médicaments cytotoxiques pour la durabilité et la résilience des systèmes de santé.
- L'architecture des locaux et les installations techniques doivent être cohérentes avec les systèmes de traitement d'air.
- L'équipement de protection individuelle doit être mis à la disposition de tous les personnels susceptibles d'entrer en contact avec les produits cytotoxiques.
- Promouvoir l'établissement et l'adoption de normes minimales pour la protection et la manipulation sûre des médicaments cytotoxiques.
- Contrôle en continue de la contamination particulaire afin de mettre en évidence toute éventuelle non-conformité aux normes et assurer la protection de l'environnement.
- Promouvoir l'information et la formation initiale et continue des personnels de la santé.
- Mettre en place une démarche pour la gestion des déchets, des déversements, et retours.
- Evaluer toutes les procédures dans le cadre du programme d'assurance de la qualité.
- Assurer une traçabilité à chaque étape du circuit des cytotoxiques.

## **Summary**

**Title :** Recommendations for the control and monitoring of particulate contamination in cytotoxic reconstitution units and aseptic preparations.

**Author :** ZOUHRI Mohamed.

**Thesis director :** Professor DERRAJI Soufiane.

**Key words :** Central air treatment - Clean rooms - Biocontamination - Reconstitution of cytotoxics - Environmental control.

**Objective :** The mastery and control of particulate contamination in cytotoxic reconstitution units requires the involvement of several parameters and multidisciplinary management, in order to guarantee aseptic preparations for safe administration to cancer patients, and to ensure a comfortable and safe environment for operators and other health care facility personnel.

The achievement of these objectives is based on recommendations that have been put in place to meet this growing professional challenge:

- Grant greater attention to the risks posed by the exposure of health care workers to cytotoxic drugs.
- Consider prevention of potential risks related to working with cytotoxic drugs for the sustainability and resilience of health systems.
- The architecture of the premises and the technical installations must be consistent with the air handling systems.
- Personal protective equipment must be made available to all personnel likely to come into contact with cytotoxic products.
- Promote the establishment and adoption of minimum standards for the protection and safe handling of cytotoxic drugs.
- Continuous monitoring of particulate contamination in order to highlight any possible non-compliance with standards and environmental protection.
- Promote the initial and in-service training of health personnel.
- Set up an approach for the management of waste, spills and returns.
- Evaluate all procedures as part of the quality assurance program.
- Traceability at each stage of the cytotoxic circuit.

## الملخص

**العنوان :** توصيات للسيطرة و مراقبة التلوث الجسيماتي داخل وحدات إعادة تشكيل الأدوية المضادة للسرطان و

تحضير. الأدوية المعقمة

**المؤلف :** الزهري محمد

**المشرف على الأطروحة :** البروفيسور دراجي سفيان

**الكلمات الأساسية:** وحدة معالجة الهواء - قاعات نظيفة - تلوث حيوي - إعادة تشكيل الأدوية المضادة للسرطان - مراقبة البيئة.

**الهدف :** يتطلب الإتقان والتحكم في التلوث الجسيماتي في وحدات إعادة تشكيل الأدوية المضادة للسرطان مشاركة العديد من الإعدادات و رعاية متعددة التخصصات، من أجل ضمان نقاوة الأدوية و ذلك لغرض إعطائها لمرضى السرطان في أمان تام، ولتوفير بيئة مريحة وآمنة للمشغلين وغيرهم من العاملين في المؤسسة الصحية.

يعتمد تحقيق هذه الأهداف على التوصيات التي تم وضعها لمواجهة هذا التحدي المهني المتصاعد:

- إيلاء المزيد من الاهتمام للمخاطر التي يشكلها تعرض العاملين الصحيين للأدوية المضادة للسرطان.
- النظر في الوقاية من المخاطر المحتملة المرتبطة بالعمل مع الأدوية المضادة للسرطان لاستدامة ومرونة النظم الصحية.
- يجب أن تكون الهندسة المعمارية للمباني والتركيبات الفنية متوافقة مع أنظمة معالجة الهواء.
- يجب توفير معدات الحماية الشخصية لجميع الأفراد الذين من المحتمل أن يتلامسوا مع للأدوية المضادة للسرطان.
- تعزيز إنشاء واعتماد الحد الأدنى من المعايير للحماية والتعامل الآمن مع الأدوية المضادة للسرطان.
- المراقبة المستمرة للتلوث بالجسيمات من أجل تسليط الضوء على أي عدم امتثال محتمل للمعايير وضمان حماية البيئة.
- تعزيز المعلومات والتدريب الأولي والمستمر للعاملين الصحيين.
- وضع مناهج لإدارة النفايات والانسكابات والمرتجعات.
- تقييم جميع الإجراءات في إطار برنامج ضمان الجودة.
- التتبع في كل مرحلة من مراحل الأدوية المضادة للسرطان.



## *REFERENCES*

- [1]. Hübel K, Hegener K, Schnell R, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 1999 Feb;78(2):73–77.
- [2]. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40(Suppl 4):S240–S245.
- [3]. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038–3051.
- [4]. Chun R, Garret I, Vail D. Cancer chemotherapy. In: Withrow SJ, Vail DM, editors. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. pp. 163–192.
- [5]. OECD, *Health technologies and decision making*. 2005, OECD: Paris.
- [6]. Chabner B.A. and Roberts T.G. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2005. 5(1): p. 65–72. pmid:15630416
- [7]. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. En ligne.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121>.  
(Consulté le 11/09/2020).
- [8]. NIOSH Publications. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Publication Number 2004-165. Cincinnati, OH: NIOSH Publications; 2004. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh>
- [9]. Cytotoxic Drugs and Their Waste: Risk Management Guide for South Australian Health Services. 2015. Available from: <http://www.sahealth.sa.gov.au/>

- [10]. CSA Group. Canadian Health Care Facilities. CSA Z8000-11. Toronto, ON: CSA Group; 2011.
- [11]. Public Health Agency of Canada (PHAC). Laboratory Biosafety Guidelines. 3rd ed. Ottawa, ON: PHAC; 2004.
- [12]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. RSO 1990, Ch. 1. Toronto, ON: Government of Ontario; 2011. Available from: [http://www.elaws.gov.on.ca/html/statutes/english/elaws\\_statutes\\_90o01\\_e.htm](http://www.elaws.gov.on.ca/html/statutes/english/elaws_statutes_90o01_e.htm)
- [13]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. Ontario Regulation 474/07: Needle Safety. Toronto, ON: Government of Ontario; 2010. [Last cited on 2020 Jul 31]. Available from:
- [14]. Médicaments cytotoxiques ou cytostatiques. <https://www.allaboutcancer.fi/treatment-and-rehabilitation/cytostatics/>
- [15]. Guide d'organisation et de fonctionnement de la pharmacie hospitalière. <https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/Guide%20d'organisation%20et%20de%20fonctionnement%20de%20la%20pharmacie%20hospitali%C3%A8re.pdf>
- [16]. AFNOR .Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. NF EN ISO 14644-1, Juillet 1999
- [17]. MAÎTRISE DES RISQUES - VI-70-70 - 01/04/2010. <https://bivi.afnor.org/notice-details/les-risques-de-contamination-particuliere/1300635#:~:text=La%20contamination%20particuliere%20est%20une,mol%C3%A9culaire%20et%20de%20la%20biocontamination.&text=Dans%20tous%20les%20cas%2C%20cette,est%20tr%C3%A8s%20difficile%20de%20g%C3%A9n%C3%A9raliser.>
- [18]. Le groupe d'experts nordiques. 2013 Disponible sur: [http://www.av.se/arkiv/neg/the\\_neg/](http://www.av.se/arkiv/neg/the_neg/) \t "\_blank

- [19]. Power LA. Danger of handling oncological agents. In: Becker CE, Coye KJ, editors. Cancer Prevention: Strategies in the Workplace. Washington: Hemisphere; 1986
- [20]. Fabrication centralisée des cytostatiques, aspects légaux, projet neuchâtelois. [http://www.snm.ch/images/documents/snm\\_news/44\\_snmnews\\_cytostatiques.pdf?phpMyAdmin=Ogl5mF7DwbmaKnxOHfTlhnotasf&phpMyAdmin=ad5e229b938c67878df4528979c2b319](http://www.snm.ch/images/documents/snm_news/44_snmnews_cytostatiques.pdf?phpMyAdmin=Ogl5mF7DwbmaKnxOHfTlhnotasf&phpMyAdmin=ad5e229b938c67878df4528979c2b319)
- [21]. Les espaces confinés – ED 967 (INRS 2006) : démarche de prévention pour éviter les risques d’accidents dans ces espaces lors des interventions ponctuelles : opérations programmées de maintenance et d’entretien, opérations de réparation sur les équipements.
- [22]. Ambient (outdoor) Air Quality and Health, Fact Sheet No. 313. World Health Organisation. [Last accessed on 2020 Aug 20]. Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
- [23]. Household Air Polluton and Health, Fact Sheet No. 292. World Health Organisation. [Last accessed on 2020 Aug 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs292/en/>
- [24]. WHO Guidelines for indoor air quality: Selected pollutants. [Last accessed on 2020 Sep 12]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/128169/e94535.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf)
- [25]. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, Breyse PN, Matsui EC. Environmental issues in managing asthma. Respir Care. 2008;53:602–17.
- [26]. [superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/ps-college/ps-college-4e/gaz-parfait-comportement.html#chapitre\\_la-composition-de-air](http://superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/ps-college/ps-college-4e/gaz-parfait-comportement.html#chapitre_la-composition-de-air)
- [27]. Health Quality Ontario. Air cleaning technologies: An evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2005;5:1–52.

- [28]. Sublett JL. Effectiveness of air filters and air cleaners in allergic respiratory diseases: A review of the recent literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11:395–402.
- [29]. Ministère de la santé | Qualité de l'air : Sources de pollution et effets sur la santé, <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/qualite-de-l-air-exterieur-10984/article/qualite-de-l-air-sources-de-pollution-et-effets-sur-la-sante> | Accès le 01 juillet 2020.
- [30]. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, Paris, INRS, ED 984, 2016
- [31]. Constance, J.D., 1983: *Controlling In-plant Airborne Contaminants. System Design and Calculations* (New York, Marcel Dekker)
- [32]. J SELLIES, Zone à atmosphère contrôlée, novembre 2013.
- [33]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Traitement\\_de\\_l'air](https://fr.wikipedia.org/wiki/Traitement_de_l'air) (Consulté le 11/08/2020).
- [34]. Effets de l'utilisation du purificateur d'air sur l'environnement intérieur et le système respiratoire chez les adultes en bonne santé.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277583/>
- [35]. Eaux M. McKernan L. Maier A. Jayjock M. Schaeffer V. Brosseau L. Estimation de l'exposition et interprétation des risques professionnels: information améliorée pour le gestionnaire des risques professionnels. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12 (0): S99 à S111.
- [36]. Zielhuis RL Noordam PC Maas CL Kolk JJ Illing HP Harmonisation des documents de critères pour l'établissement de normes en matière de santé au travail: rapport d'un atelier. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1991; 13 (3): 241-262.
- [37]. Paustenbach DJ Cowan DM Sahmel J. L'histoire et la base biologique des limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques. Dans: Cohrssen B., éditeur. *Hygiène industrielle de Patty*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2011. RV

- [38]. Dérivation des valeurs MAK. 2013 Disponible sur:  
[http://www.dfg.de/en/dfg\\_profile/statutory\\_bodies/senate/health\\_hazards/structure/working\\_groups/derivation\\_mak/index.html](http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/structure/working_groups/derivation_mak/index.html) \t "\_blank.
- [39]. Ripple S. Histoire des limites d'exposition professionnelle. *Exposure Setting Processes — An International Challenge, Atelier à la conférence de l'Association internationale d'hygiène du travail (IOHA), Rome, Italie* . 2010
- [40]. Commission européenne . Méthodologie de calcul des limites d'exposition professionnelle: documentation clé (version 7) 2013.
- [41]. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, INRS, ED 984, 2012.
- [42]. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PlaqueVLEP.pdf> (Consulté le 01/09/2020).
- [43]. Recommendation of Occupational Exposure Limits (2018–2019) The Japan Society for Occupational Health 17 mai 2018.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176032/> (Consulté le 14/07/2020).
- [44]. Afsset: Pics d'exposition dans une journée de travail : Recommandations relatives aux valeurs limites d'exposition professionnelle en vue de limiter l'importance et le nombre de pics d'exposition dans une journée de travail - partie 1 : cas des substances ayant une VLEP-8h mais sans VLCT - (juin 2009) :  
[http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/670670350591406030261054008285/VLEP\\_Picsde%20xpo\\_RAPPORT\\_0906.pdf](http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/670670350591406030261054008285/VLEP_Picsde%20xpo_RAPPORT_0906.pdf)
- [45]. Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. Air Pollution and Neuropsychological Development: A Review of the Latest Evidence. *Endocrinology*. 2015 en20151403 [Epub ahead of print]
- [46]. M. Frongia. Maitrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique Thèse université de Nantes, 2013.

- [47]. Réglementation sur le traitement de l'air en milieu hospitalier. La norme NFS 90-351. Classification des zones à risques d'après la norme NFS 90-351. <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/bei/beiere/content/2012-g01/reglementation-sur-le-traitement-de-lair-en-milieu-hospitalier>
- [48]. Zones opératoires (norme NF S90-351 – Établissement de santé : salles propres et environnements maîtrisés et apparentés). [https://www.em-consulte.com/em/SFO/rapport/file\\_100039.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/rapport/file_100039.html) (Consulté le 10/06/2020).
- [49]. Bartley JM, Olmsted RN, Haas J. Current views of health care design and construction: practical implications for safer, cleaner environments. *Am J Infect Control*. 2010;38:S1–12. doi: 10.1016/j.ajic.2010.04.195.
- [50]. Luongo JC, Fennelly KP, Keen JA, et al. Role of mechanical ventilation in the airborne transmission of infectious agents in buildings. *Indoor Air*. 2016;26:666–678. doi: 10.1111/ina.12267.
- [51]. Robert McDowall. Fundamentals of HVAC systems, 1st edition. Robert McDowall, editor. Atlanta, GA 30329, USA: Elsevier Ltd; 2006.
- [52]. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect*. 2008;69:204–219. doi: 10.1016/j.jhin.2008.03.018.
- [53]. Hemeon W.C.L., Plant and process ventilation, 2e éd. New York, Industrial Press, 1963.
- [54]. Traitement d'air, stérilisation grâce à des climatisations adaptées, 2019
- [55]. <https://diren.mines-paristech.fr/Sites/Thopt/fr/co/climatisation.html>
- [56]. <https://www.abcclim.net/salle-blanche.html> (Consulté le 01/05/2020).
- [57]. <https://energieplus-lesite.be/techniques/climatisation8/systemes-d-emission-de-froid/systemes-sur-l-air/systeme-tout-air-a-debit-constant-mono-gaine/> (Consulté le 22/05/2020).

- [58]. Département de la santé / Division des successions et des installations. Mémoire Technique Santé 03-01: Ventilation spécialisée des établissements de santé. Partie A - Conception et installation 2010. KenHolmes (au) .Referencetoweb: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/144029/HTM\\_03-01\\_Part\\_A.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/144029/HTM_03-01_Part_A.pdf) (Consulté le 16/06/2020).
- [59]. Warris A, Verweij PE. Implications cliniques des sources environnementales pour *Aspergillus*. *Med Mycol*. 2005; 43 (Suppl 1): S59 – S65. doi: 10.1080 / 13693780400025260.
- [60]. Sehulster L, Chinn RY. Lignes directrices pour la lutte contre les infections environnementales dans les établissements de santé. Recommandations du CDC et du Comité consultatif sur les pratiques de contrôle des infections des soins de santé (HICPAC) *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52 (RR-10): 1–42
- [61]. Maestre JP, Jennings W, Wylie D, et al. Médecine légale des filtres: récupération du microbiote à partir des filtres CVC résidentiels. *Microbiome*. 2018; 6 : 22. doi: 10.1186 / s40168-018-0407-6
- [62]. Directive du Queensland Health Facility. 2010. Référence au site Web: [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0029/150977/qh-gdl-374-10.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0029/150977/qh-gdl-374-10.pdf) (Consulté le 27/08/2020).
- [63]. Heating, ventilation and air conditioning (HVAC) in intensive care unit. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02907-5/tables/3>
- [64]. Dryden GE, Dryden SR, Brown DG, et al. Performance des filtres bactériens. *Soins respiratoires*. 1980; 25 : 1127-1135 (Consulté le 27/08/2020).
- [65]. L'American Society of Heating Refrigeration and Air-Conditioning Engineers. ASHRAE 2006. Référence au site Web: <http://www.ashrae.org/> \t

- [66]. Centres de contrôle et de prévention des maladies. Lignes directrices pour le contrôle des infections environnementales dans les établissements de santé: recommandations du CDC et du Comité consultatif sur les pratiques de contrôle des infections des soins de santé (HICPAC) (2003). Mis à jour en 2017. Référence au site Web: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/environmental>. (Consulté le 02/04/2020).
- [67]. [https://www.hopitech.org/wp-content/uploads/FlashConfs/2014/pdf/94\\_Stephane%20ORTU.pdf](https://www.hopitech.org/wp-content/uploads/FlashConfs/2014/pdf/94_Stephane%20ORTU.pdf) (Consulté le 18/08/2020).
- [68]. Secrétariat médical consultatif. Technologies de purification de l'air: une analyse factuelle. Série d'évaluations des technologies de la santé de l'Ontario 2005; 5 (17). PMID: 23074468.
- [69]. Villafruela JM, Olmedo I, Berlanga FA, et al. Évaluation des systèmes de ventilation par déplacement dans le risque d'infection aéroportée dans les chambres d'hôpital. PLoS One. 2019; 14 : e0211390. doi: 10.1371 / journal.pone.0211390.
- [70]. Kowalski WJ. Systèmes de traitement de l'air pour contrôler les infections nosocomiales. HPAC Engineering 2007; 2 (79): 22. Accessible via: <https://www.researchgate.net/publication/284450012> (Consulté le 11/06/2020).
- [71]. Persily, Andrew K. Mesure sur le terrain des taux de ventilation. Air intérieur. 2016; 26 : 97-111.
- [72]. <https://documentation.ehesp.fr/memoires/2006/igs/keirsbulck.pdf> (Consulté le 05/05/2020).
- [73]. UNICLIMA, Guide du traitement d'air en milieu hospitalier. Les guides pratiques d'UNICLIMA, édition SEPAR. 1991
- [74]. <http://greeqs.free.fr/siteeqs/air/traitem.htm#haut> (Consulté le 22/06/2020).
- [75]. [https://media.xpair.com/auxidev/nF01a\\_PropAir.pdf](https://media.xpair.com/auxidev/nF01a_PropAir.pdf) (Consulté le 29/07/2020).
- [76]. Claude DESJARDINS. Éditions parisiennes 2000. Salles classées.

- [77]. Wernecke R., Wernecke J. Industrial Moisture and Humidity Measurement: A Practical Guide. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2014.
- [78]. ASHRAE. The ASHRAE Guide for Buildings in Hot and Humid Climates. ASHRAE; Atlanta, GA, USA: 2009.
- [79]. <https://www.dimclim.fr/air-humide.php> \ (Consulté le 17/05/2020).
- [80]. Uncertainty Analysis in Humidity Measurements by the Psychrometer Method. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5335993/> (Consulté le 17/05/2020).
- [81]. Wei Zhang, Hong Ma and Simon X. Yang. An Inexpensive, Stable, and Accurate Relative Humidity Measurement Method for Challenging Environments; 2016
- [82]. <https://www.pierron.fr/psychrometre.html> (Consulté le 15/05/2020).
- [83]. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Psychrom%C3%A9trie> \   
 ["/media/Fichier:Psychrometer2.svg](#) (Consulté le 22/05/2020).
- [84]. AFPA France – DEAT – Froid et climatisation – D:\Diagramme Psychro\Diagramme Psychrométrie.doc - F. Cabeza – Mai 2002
- [85]. Taehwoan Choi, Yu-mi KIM, Soo-Won SONG, Taeyeon KIM, Seung-Bok LEIGH. 2007. Improving ventilation performance in high-rise residential Building by natural ventilation system.
- [86]. Sun WEI. ASHRAE 2002. Development of pressurization airflow design criteria for spaces under required pressure differentials. ASHRAE Transactions volume 109 part 1.
- [87]. <https://sites.uclouvain.be/energie-plus/index.php?id=11243> \ "c5645 (Consulté le 09/09/2020).
- [88]. Sun WEI. ASHRAE 2005. Automatic room pressurization technique and adaptative flow control strategy in cleanrooms and controlled environments. ASHRAE Transactions volume 111 part 2.

- [89]. Plage de confort température-humidité ou « Diagramme de l'air humide » inspiré de Fauconnier R., L'action de l'humidité de l'air sur la santé dans les bâtiments tertiaires, article paru dans le numéro 10 (1992) de la revue Chauffage Ventilation Conditionnement.
- [90]. <https://www.environnement.gov.ma/fr/air/118-theme/air/209-surveillance-de-la-qualite-de-l-air?showall=&start=3> (Consulté le 01/06/2020).
- [91]. <https://www.airbreizh.asso.fr/mesure/>(Consulté le 01/06/2020).
- [92]. Fisk WJ, et al. Performance and costs of particle air filtration technologies. *Indoor Air*. 2002;12:223–234.
- [93]. Li Y, et al. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment — a multidisciplinary systematic review. *Indoor Air*. 2007;17:2–18.
- [94]. Seppänen O, Fisk W, Mendell M. Association of ventilation rates and CO<sub>2</sub> concentrations with health and other responses in commercial and institutional buildings. *Indoor Air*. 1999;9:226–252
- [95]. Sundell J, Levin H. Ventilation rates and health: report of an interdisciplinary review of the scientific literature. Final report. Atlanta: American Society of Heating, Refrigerating and Air-conditioning Engineers; 2007.
- [96]. Seppänen O, Fisk WJ, Lei QH. Ventilation and performance in office work. *Indoor Air*. 2006;16:28–36.
- [97]. Institute of Medicine. Damp indoor spaces and health. Washington, DC: National Academies Press; 2004.
- [98]. Olli Seppänen and Jarek Kurnitski. Moisture control and ventilation
- [99]. Flannigan B, Morey P. Control of moisture problems affecting biological indoor air quality. ISIAQ guideline. Ottawa: International Society of Indoor Air and Climate; 1996.

- [100]. Menzies D, et al. Effect of ultraviolet germicidal lights installed in office ventilation systems on workers' health and wellbeing: double-blind multiple crossover trial. *Lancet*. 2003;362:1785–1791.
- [101]. Wargocki W, et al. Ventilation and health in non-industrial indoor environments. Report from a European multidisciplinary scientific consensus meeting. *Indoor Air*. 2002;12:113–128.
- [102]. Flannigan B, Morey P. Control of moisture problems affecting biological indoor air quality. ISIAQ guideline. Ottawa: International Society of Indoor Air and Climate; 1996.
- [103]. Reijula J, Holopainen R, Kähkönen E, et al. Intelligent HVAC systems in hospitals. *Intell Build Int*. 2013;5:101–119. doi: 10.1080/17508975.2013.778192.
- [104]. Abdul FSM, Mofarhi S, Abdulwahab Y, et al. The study of sustainable green HVAC systems in health care facilities. *J Archit Eng Technol*. 2015;05:160.
- [105]. Melikov AK. Personalized ventilation. *Indoor Air*. 2004;14(Suppl 7):157–167. doi: 10.1111/j.1600-0668.2004.00284.x.
- [106]. Les espaces confinés, INRS, ED 967, 2006.
- [107]. INRS | Espaces confinés | [inrs.fr/media?refINRS=ED%206184](https://inrs.fr/media?refINRS=ED%206184), 2014
- [108]. [inrs.fr/media?refINRS=ED%20703](https://inrs.fr/media?refINRS=ED%20703), (Actualiser en 2020)
- [109]. Travaux de creusement en souterrain de galeries, de puits ou de grandes excavations. Mise en œuvre de dispositifs de ventilation mécanique, CNAMTS, Recommandation R 352, 1991.
- [110]. Prévention des accidents lors des travaux en espaces confinés, Recommandation de la CNAMTS, INRS, R 447, 2010.
- [111]. HOPITECH Deauville | Conformité technique d'un bloc opératoire, 2010

- [112]. Castegnaro M, De Méo M, Laget M, Michelon J, Garren L, Sportouch MH, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents 2: Six anthracyclines: Idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;70:378–84.
- [113]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. Ontario Regulation 67/93: Health Care and Residential Facilities. Toronto, ON: Government of Ontario; 2013. Available from: [http://www.e-laws.gov.on.ca/html/regs/english/elaws\\_regs\\_930067\\_e.htm](http://www.e-laws.gov.on.ca/html/regs/english/elaws_regs_930067_e.htm) (Consulté le 19/08/2020).
- [114]. [https://www.devicemed.fr/dossiers/equipements-de-production-et-techniques-de-fabrication/salles\\_blanches/produire-son-dm-en-salle-propre-les-facteurs-a-prendre-en-compte/16723](https://www.devicemed.fr/dossiers/equipements-de-production-et-techniques-de-fabrication/salles_blanches/produire-son-dm-en-salle-propre-les-facteurs-a-prendre-en-compte/16723).
- [115]. Kotzekidou P., editor. Food Hygiene and Toxicology in Ready to Eat Foods. Academic Press; 2016.
- [116]. Strawn L.K., Fortes E.D., Bihn E.A., Nightingale K.K., Gröhn Y.T., Worobo R.W., Bergholz P.W. Landscape and meteorological factors affecting prevalence of three food-borne pathogens in fruit and vegetable farms. *Appl. Environ. Microbiol*. 2013;79(2):588–600.
- [117]. Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2010;50(11):1450-7...
- [118]. Creamer E, Shore AC, Deasy EC, Galvin S, Dolan A, Walley N, et al. Air and surface contamination patterns of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* on eight acute hospital wards. *J Hosp Infect*. mars 2014;86(3):201-8.
- [119]. <https://www.pinterest.com/pin/602919468841730646/> (Consulté le 05/06/2020).
- [120]. UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2011. USP 71 Sterility tests. [En ligne]. Disponible sur : [http://biotadiag.com/wp-content/uploads/2015/08/USP34-NF29\\_71\\_Sterility\\_Test.pdf](http://biotadiag.com/wp-content/uploads/2015/08/USP34-NF29_71_Sterility_Test.pdf). (Consulté le 28/05/2020).

- [121]. Particulate Contamination in Intravenous Drugs: Coring from Syringe Plunger. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087278/> (Consulté le 01/08/2020).
- [122]. France. Sous-direction de l'hygiène alimentaire. Centre national d'études vétérinaires et alimentaires. Association pour la protection et l'étude de la contamination. 1992 ; Salles microbiologiquement maîtrisées appliquées aux plats cuisinés et produits équivalents: guide de conception et d'utilisation. ASPEC. <https://books.google.co.ma/books?id=-4cikgAACAAJ> (Consulté le 01/08/2020).
- [123]. Relations architecturales, faciologiques et diagénétiques des carbonates bioclastiques du bassin miocène rhodano-provençal (SE France) - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/53-Diagramme-de-Hjulstroem-permet-de-determiner-la-vitesse-dun-cours-deau-en-fonction\\_fig56\\_48907444](https://www.researchgate.net/figure/53-Diagramme-de-Hjulstroem-permet-de-determiner-la-vitesse-dun-cours-deau-en-fonction_fig56_48907444) [accessed 9 Sep, 2020]
- [124]. Emeline Poisson et al. Effets de la contamination chimique : des organismes en danger ? Mars 2011. <https://archimer.ifremer.fr/doc/00319/43019/42534.pdf> (Consulté le 30/06/2020).
- [125]. Tovenca Pecault Isabelle. Les risques de contamination chimique. Juillet 2010. MAÎTRISE DES RISQUES - VI-70-71. <https://bivi.afnor.org/notice-details/les-risques-de-contamination-chimique/1300636> (Consulté le 12/08/2020).
- [126]. [er2i.eu/fr/ingenierie-pharmaceutique-cosmetique/salle-blanche-norme-iso/](http://er2i.eu/fr/ingenierie-pharmaceutique-cosmetique/salle-blanche-norme-iso/)
- [127]. Combet M. Salles propres à l'hôpital : un historique. SallesPropres. 2009; 061: 15-9.
- [128]. <http://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/salles-propres.html> (Consulté le 03/09/2020).
- [129]. McHugh SM, Hill AD, Humphreys H. Laminar airflow and the prevention of surgical site infection. More harm than good? Surgeon. 2015; 13(1): 52-8.
- [130]. Al-Waked R. Effect of ventilation strategies on infection control inside operating theaters. Engineering Applications of Computational Fluid Mechanics. 2010; 4(1): 1-16.

- [131]. [https://www.unamur.be/sav/archives/productions/1988/19880310-la-protection-incendie/images/Still1020\\_00095.jpg/image\\_view\\_fullscreen](https://www.unamur.be/sav/archives/productions/1988/19880310-la-protection-incendie/images/Still1020_00095.jpg/image_view_fullscreen) (Consulté le 02/09/2020).
- [132]. [https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/risk\\_assessment.html](https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/risk_assessment.html).
- [133]. <http://www.inrs.fr/risques/espaces-confines/exposition-risques-effets-sante.html>.
- [134]. Longfei Lin et al. Journal of Hematology & Oncology (2019) 12:96. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6740016/>
- [135]. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. En ligne.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121>.
- [136]. Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel n° 2007-7 bis. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. ANSM, Décembre 2007. En ligne.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf).
- [137]. Annuaire statistique de la région du Grand Casablanca.  
[http://www.hcp.ma/downloads/Annuaire-statistiques-regionaux\\_t11956.html](http://www.hcp.ma/downloads/Annuaire-statistiques-regionaux_t11956.html).
- [138]. Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail. En ligne.  
<http://www.e-cancer.fr/presse/6726>.
- [139]. Defossez Gautier et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Juillet 2019. 372 p.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>

- [140]. LES CANCERS EN FRANCE EN 2016 L'ESSENTIEL DES FAITS ET CHIFFRES. [https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2017/02/INCa\\_Les\\_cancers\\_en\\_France\\_en\\_2016\\_L\\_essentiel\\_des\\_faits\\_et\\_chiffres\\_mel\\_20170203.pdf](https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2017/02/INCa_Les_cancers_en_France_en_2016_L_essentiel_des_faits_et_chiffres_mel_20170203.pdf)
- [141]. SESSINK PJ et al. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians : is skin absorption an important exposure route ? Arch Environ Health 1994, 49 (3) : 165-9.
- [142]. Boufercha R., Martin f. Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de la Timone, CHR de marseille 2011.
- [143]. CONNOR TH, ANDERSON RW, SESSINK PJ. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. Am J Health Syst Pharm 1999, 56(14) : 1427-32.
- [144]. Sessink P.J. environmental contamination and assesement of exposition to anti neoplastic agent by detyermination of cyclo in urine of pharmacy technician : is skin absorption an important exposure route. Archives of Environnemental Health 1994 ; vol49, N°3, p165-1969.
- [145]. DELPORTE JP et al. Recherche de traces de 5-fluoro-uracile sur les flacons à usage parentéral commercialisés par diverses sociétés sur le marché belge. In Quatrièmes Journées du GERPAC, Lourdes 26-28 Sept 2001.
- [146]. HARRISON BR. Exposure to hazardous drugs : Time to reevaluate your program ? Am J Health Syst Pharm 1999, 56(14) : 1403.
- [147]. CAZIN JL, FAURE P, HENNEQUIN C et al. Protection du manipulateur. Revue du CNIHM, 2001, XXII, 1-2 : 17-43.

- [148]. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O’Callaghan JP, Cincinnati OH, editors. NIOSH. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings 2014. 2014. U.S. department of health and human services, Centres for disease control and prevention, National institute for occupational safety and health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2014-138 (Supersedes 2012-150) Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
- [149]. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979;1(8128):1250–1251. doi: 10.1016/S0140-6736(79)91939-1
- [150]. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand*. 1983;214(3):181–189. doi: 10.1111/j.0954-6820.1983.tb08593.x.
- [151]. Bos RP, Sessink PJ. Biomonitoring of occupational exposures to cytostatic anticancer drugs. *Rev Environ Health*. 1997;12(1):43–58. doi: 10.1515/REVEH.1997.12.1.43
- [152]. Safe handling of cytotoxic drugs and related wastes: guidelines for South Australian health services 2012. Public health and clinical systems. 2012. Feb, [14/06/2015]. Available at: <http://www.sahealth.sa.gov.au/HazardousDrugs>
- [153]. Occupational safety and health administration. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1986;43:1193–1204
- [154]. Power LA, Stolar MH. Handling mutagenic drugs. *Lancet*. 1983;323(8376):569–570. doi: 10.1016/S0140-6736(84)90973-5
- [155]. Power LA, Anderson RW, Cortopassi R, et al. Update on safe handling of hazardous drugs: the advice of experts. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(5):1050–1060
- [156]. American society of hospital pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47:1033–1049

- [157]. Polovich M. Safe handling of hazardous drugs. [14/06/2015];Online J Issues Nurs. 2004 9(3) Manuscript 5 Available at: <http://www.nursingworld.org/MainMenuCategories/ANAMarketplace/ANAPeriodicals/OJIN/TableofContents/Volume92004/No3Sept04/HazardousDrugs.aspx>
- [158]. American society of hospital pharmacists. ASHP Guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm. 2006;63:1172–1193. doi: 10.2146/ajhp050529
- [159]. Princet I. Préparation des anticancéreux, CHU de Poitiers, 2012.
- [160]. Suspiro A., Prista J. Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: A minireview. Toxicology Letters, 2011 ; vol207, N°1, p 42–52.
- [161]. Touzin K., Bussi res J.F., Langlois E., Lefebvre M., Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. The Annals of Occupational Hygiene 2008 ; vol52, N° 8, p 765-771.
- [162]. Sessink, Connor T.H., Anderson R.W. Surface contamination with antineoplastic agent in 6 cancers treatment in Canada and the US. American Journal of Health-System Pharmacy 1999, vol56, N°14, p1427- 1432.
- [163]. J.-F. Bussière, P.J.M. Sessink, S. Prot-Labarthe, Larocque D. Occupational exposure to cytotoxic drugs in a hospital pharmacy. Archives des Maladies Professionnelles de l'Environnement 2006; vol 67, N°, p880-888.
- [164]. <http://www.who.int> (consulté en Mai 2020)
- [165]. Département Cancer Environnement. Classification des substances cancérogènes par le CIRC. [www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx#](http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx#)
- [166]. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, suppl.4Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, 1982, 292p.

- [167]. Valanis B., Vollmer W., Labuhn K., Glass A. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm* 1993 ; vol50, °3, p55-62.
- [168]. LADIK CF, STOER G, MAURER M. Precautionary measures in the preparation of antineoplastic. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37
- [169]. SOTANIEMI EA, SULINEN S, ARRANTO AJ et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand* 1983, 214(3) : 181-9.
- [170]. Pamela A Ratner, John J Spinelli, Kris Beking, Maria Lorenzi, Yat Chow, Kay Teschke, Nhu D Le, Richard P Gallagher and Helen DimichWard. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing* 2010, vol9, N°15, p 1-11.
- [171]. Torsten Skov, Birgit Maarup, Jorn Olsen, Mikael Rorth, Hanna Winthereik, Elsebeth Lynge : Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *British Journal of Industrial Medicine* 1992; vol49, N°12, 855-861.
- [172]. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *The Lancet*, 1979; vol1, N°28, p1250-1251.
- [173]. FALCK K, GRÖHN P , SORSA M et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; I : 1250-1.
- [174]. STUCKER I, HIRSCH A, DOLOY T et al. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 57(3) : 195-205.
- [175]. STAIANO N, GALLELLI JF, ADAMSON RH et al. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *Lancet* 1981; 1(8220 Pt 1) : 615-6.
- [176]. ANDERSON RW, PUCKETT WH, DANA WJ et al. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39 : 1881-7.

- [177]. MARZIN D. Chimiothérapies anticancéreuses : risques pour les manipulateurs. In Troisièmes Journées du GERPAC, Toulouse 28-29 Sept 2000.
- [178]. ENSSLIN AS, STOLL Y, PETHRAN A et al. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994; 51(4) : 229-33.
- [179]. SESSINK PJM, WITTENHORST BCJ, ANZION RBM et al. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents : reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health* 1997; 52(3) : 240-4.
- [180]. SORSA M and ANDERSON D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutation Research* 1996; 355 : 253-261.
- [181]. SESSINK PJM and BOS RP. Drugs hazardous to health care workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Safety* 1999; 20 (4) : 347-359.
- [182]. SHORTRIDGE L, Le MASTERS G VALANIS B et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic agents. *Cancer Nurs* 1995 ; 18 : 439-44.
- [183]. SELEVAN SG, LINDBOHR ML, HORNING RW et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985; 313(19) : 1173-8.
- [184]. STUCKER I, CAILLARD JF, COLLIN R et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16(2) : 102-7.
- [185]. VALANIS B, VOLLMER WM, STEELE P. Occupational exposure to antineoplastic agents : self reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; 41(8) : 632-8.
- [186]. NORPA H, SORSA M, VAINIO H et al. Increased sister chromatid exchanges frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6 : 299-301.

- [187]. NIKULA E, KIVINIITY K, LEISTI J et al. Chromosomes aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. Scand J Work Environ Health 1984; 10 : 71-4.
- [188]. WAKSVIK H, KLEPP O, BROGGER A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. Cancer Treat Rep 1981; 65(7-8) : 607-10.
- [189]. PILGER A, KÖHLER I, STETTNER H et al. Long term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Int Arch Occup Environ Health 2000; 73 : 442-8.
- [190]. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. : Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. The Lancet 1993 ; vol34, N°8854, p1169-1171.
- [191]. Buono-Michel M, Orsière T, Sari-Minodier I, Botta A. Surveillance biogénotoxicologique des infirmières manipulant des cytostatiques. Arch Mal Prof 2000 ; 61 : 148-55.
- [192]. Beghdadi B, Kandouci AB, Ghomari O, Dagorne C, Fanello S. Manipulation des cytostatiques : quels risques pour le personnel infirmier du CHU de Sidi Bel Abbès. Arch Mal Prof Env 2007 ; 68 : 414-9.
- [193]. CORNU JC. Les postes de sécurité microbiologique : description, évaluation des performances, exploitation. INRS, 1997 : 166, 69-89.
- [194]. ROUSSELIN X. Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. Recommandations pour la prévention des risques professionnels. INRS, 1989, 45TC36 : 17-25.
- [195]. GROUPE DE REFLEXION. Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytostatiques. INRS, 1997, 71 : 219-222.

- [196]. KINOO J et DAUPHIN A. La sécurité : risques de manipulation et niveaux d'exposition. In Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration - Optimisation. Ed Médicales Internationales, 1995 ; pp 1125-36.
- [197]. LIMAT S. Risque iatrogène lié à la préparation des médicaments cytotoxiques en unité centralisée. In Troisièmes Journées du GERPAC, Toulouse 28-29 Sept 2000.
- [198]. AUGRY F, RAVAUD R, LOPEZ I et al. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5000 ordonnances. J Pharm Clin 1998; 17(1) : 20-4.
- [199]. QUACH V, HERNANDO V, COMBEAU D et al. Control evaluation of cytotoxic infusion preparations in isolator. Proc Eur Assoc Hosp Pharm 2000 : 24 (abstract 55)
- [200]. BORDET F, CRAUSTE-MANCIET S, BROSSARD D. Analyse des préparations non conformes d'une unité de préparation de cytostatiques. Proc Hopipharm 2000 : 61 (abstract 69)
- [201]. FLYNN E, PEARSON R, BARKER K. Observational study of accuracy in compounding IV admixtures at five hospitals. Am J Health Syst Pharm 1997; 54 : 904-12.
- [202]. ESCOMS M, CABANAS M, OLIVERAS M et al. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. Pharm World Sci 1996, 18(5) : 178-81.
- [203]. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. The Lancet, 1979; vol1, N°28, p1250-1251.
- [204]. Favier B., Gilles L., Desage M., Latour J.F. Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers. Bulletin du Cancer 2003; vol90, N°10, p 905-909.
- [205]. DAUPHIN A. Arguments en faveur d'une centralisation de la reconstitution. In Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration - Optimisation. Ed Médicales Internationales, 1995 ; pp 1107-8.

- [206]. PELUS E et al. Préparation centralisée de chimiothérapies anticancéreuses : évaluation des pertes liées aux préparations non administrées. *Le Pharmacien Hospitalier* 1998,33 (104) : 25-30.
- [207]. Section 6 - Locaux destinés à la préparation des médicaments cytotoxiques stériles et équipements de protection individuelle. [https://pharmed.datapharma.ch/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2018/06/Standards-of-Practice-French.pdf](https://pharmed.datapharma.ch/wp-content/uploads/dlm_uploads/2018/06/Standards-of-Practice-French.pdf).
- [208]. DIRECTIVE 92/58/CEE DU CONSEIL du 24 juin 1992. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1992L0058:20070627:FR:PDF>.
- [209]. Arrêté du 4 novembre 1993 modifié (JO 17 décembre 1993) Signalisation de sécurité et de santé au travail.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000483337/2020-09-13/>
- [210]. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique. [http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/joe\\_19990401\\_ArreteMedicamentPUI.pdf](http://optimiz-sih-circ-med.fr/Documents/joe_19990401_ArreteMedicamentPUI.pdf)
- [211]. CONSEIL NATIONAL DES PHARMACIENS.  
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/73235/473995/file/Decision.pdf>
- [212]. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 5 : Production, 5.50. 2015. p. 43.
- [213]. <http://saintantoine.aphp.fr/upac-unite-de-preparation-des-anticancereux-a-lhopital-saint-antoine/>.
- [214]. Ontario, Ministry of the Environment. Guideline C-4: The Management of Biomedical Waste in Ontario. Toronto, ON: Government of Ontario; 2009. Available from: <https://www.dr6j45jk9xcmk.cloudfrontl.net/documents/1761/197-biomedical-waste-en.pdf>.

- [215]. NIOSH Publications. Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. Publication Number 2004-165. Cincinnati, OH: NIOSH Publications; 2004. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh>
- [216]. Cytotoxic Drugs and Their Waste: Risk Management Guide for South Australian Health Services. 2015. Available from: <http://www.sahealth.sa.gov.au/>.
- [217]. IARC (International Agency for Research on Cancer). Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Waste: Some Hydrazines. IARC Scientific Publications No. 54. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1983.
- [218]. IARC. Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Waste: Some Antineoplastic Agents. IARC Scientific Publications No. 73. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1985.
- [219]. Chartier Y, Emmanuel J, Pieper U, Prüss A, Rushbrook P, Stringer R, et al., editors. Management of Wastes from Health-Care Activities' WHO Blue Book. 2nd ed. Malta: World Health Organization; 2014.
- [220]. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. List of IARC Evaluations. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994.
- [221]. HUG et Pharm-Ed. Manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques: Outil d'auto-évaluation adapté aux contextes à ressources limitées. Version 01 2017. [https://pharmed.datapharma.ch/wp-content/uploads/dlm\\_uploads/2018/05/CYTO\\_SAT\\_FR\\_V01.pdf](https://pharmed.datapharma.ch/wp-content/uploads/dlm_uploads/2018/05/CYTO_SAT_FR_V01.pdf)
- [222]. Bio-Medical Waste Management Rules, 2016. Published in the Gazette of India, Extraordinary, Part II, Section 3, Sub-section (i), Government of India Ministry of Environment, Forest and Climate Change. Notification; New Delhi; the 28th March, 2016.

- [223]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. Ontario Regulation 474/07: Needle Safety. Toronto, ON: Government of Ontario; 2010. Available from: [http://www.e-laws.gov.on.ca/html/regs/english/elaws\\_regs\\_070474\\_e.htm](http://www.e-laws.gov.on.ca/html/regs/english/elaws_regs_070474_e.htm).
- [224]. Hansel S, Castegnaro M, Sportouch MH, De Méo M, Milhavet JC, Laget M, et al. Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents: Cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;69:109–14.
- [225]. Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHO). Standards of Practice for Oncology Pharmacy in Canada. Ver. 2. North Vancouver, BC: CAPHO; 2009.
- [226]. NSF International. Biosafety Cabinetry: Design, Construction, Performance, and Field Certification. NSF/ANSI 49-2008. Ann Arbor, MI: NSF International; 2008. Available from: [http://www.standards.nsf.org/apps/group\\_public/download.php/3604/NSF\\_49%E2%80%939308e-rep-watermarked.pdf](http://www.standards.nsf.org/apps/group_public/download.php/3604/NSF_49%E2%80%939308e-rep-watermarked.pdf)
- [227]. BONNES PRATIQUES DE PHARMACIE HOSPITALIERE. <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf>.
- [228]. Pasquarella C, Albertini R, Dall’aglio P, Saccani E, Sansebastiano GE, Signorelli C. Air microbial sampling: the state of the art. *Ig. Sanita Pubbl*. 2008;64:79–120.
- [229]. Anhang 4 zur KlatAS. IMA-Methode, Beschreibung der ; 2007.
- [230]. Estelle Jumas-Bilak. Rôle du laboratoire d’hygiène hospitalière dans le contrôle de l’air. CCLIN 2014
- [231]. Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1–42.
- [232]. Napoli C, Fasano F, Iatta R, Barbuti G, Cuna C, Montagna MT. Legionella spp. and legionellosis in southeastern Italy: disease epidemiology and environmental surveillance in community and health care facilities. *BMC Public Health*. 2010;10:660. doi: 10.1186/1471-2458-10-660.

- [233]. Pasquarella C, Veronesi L, Castiglia P, Liguori G, Montagna MT, Napoli C, Rizzetto R, Torre I, Masia MD, Di Onofrio V, Colucci ME, Tinteri C, Tanzi M. Italian multicentre study on microbial environmental contamination in dental clinics: a pilot study. *Sc Total Environ.* 2010;408:4045–4051. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.05.010.
- [234]. Tseng CC, Chang LY, CS L. Detection of airborne viruses in a pediatrics department measured using real-time qPCR coupled to an air-sampling filter method. *J. Environ. Health.* 2010;73:22–28.
- [235]. Vescia N, Brenier-Pinchart MP, Osborn JF, Cerquetani F, Cavarischia R, Grillot R, D'Alessandro D. Field validation of a dusting cloth for mycological surveillance of surfaces. *Am. J. Infect. Control.* 2011;39:156–158. doi: 10.1016/j.ajic.2010.05.018.
- [236]. Demir F. A survey on prevention of surgical infections in operating theaters. *Worldviews Evid.* 2009;6:102–113. doi: 10.1111/j.1741-6787.2009.00152.x.
- [237]. Beldi G, Bisch-Knaden S, Banz V, Mühlemann K, Candinas D. Impact of intraoperative behavior on surgical site infections. *Am J Surg.* 2009;198:157–162. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.09.023.
- [238]. Weiss KD, Osborne SF, Callahan-Lyon P. Prevention of surgical-site infections. *N.* 2010;362:1541–1542.
- [239]. Buettcher M, Heininger U. Prospective surveillance of nosocomial viral infections during and after hospitalization at a university children's hospital. *Pediatr.* 2010;29:950–956. doi: 10.1097/INF.0b013e3181e32d97.
- [240]. Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin.* 1972;87:167–187. doi: 10.1097/00003086-197209000-00020.
- [241]. Hansis ML. Hygiene between tradition and implementation. *Orthopade.* 2004;33:412–415. doi: 10.1007/s00132-003-0625-9.

- [242]. Pasquarella C, Sansebastiano GE, Ferretti S, Saccani E, Fanti M, Moscato U, Giannetti G, Fornia S, Cortellini P, Vitali P, Signorelli C. A mobile laminar air flow unit to reduce air bacterial contamination at surgical area in a conventionally ventilated operating theatre. *J Hosp Infect.* 2007;66:313–319.
- [243]. Scaltriti S, Cencetti S, Rovesti S, Marchesi I, Bargellini A, Borella P. Risk factors for particulate and microbial contamination of air in operating theatres. *J.* 2007;66:320–326. doi: 10.1016/j.jhin.2007.05.019.
- [244]. Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé – Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées – CTIN 2002
- [245]. Gosden PE, MacGowan AP, Bannister GC. Importance of air quality and related factors in the prevention of infection in orthopaedic implant surgery. *J.* 1998;39:173–180. doi: 10.1016/S0195-6701(98)90255-9.
- [246]. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am.* 2001;66:257–262. doi: 10.1002/ajh.1054.
- [247]. Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control. Part 1: General principles and methods. UNI, Milano; 2003. 14698–1.
- [248]. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for environmental infection control in health-care facilities., Atlanta; 2003. Available at : [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl\\_environinfection.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_environinfection.htm). Accessed April, 2012" \t "\_blank.
- [249]. Pasquarella C, Pitzurra O, Savino A. The index of microbial air contamination. *J.* 2000;46:241–256. doi: 10.1053/jhin.2000.0820.
- [250]. French MLV, Eitzen HE, Ritter MA, Leland DS. In: Wound Healing and Wound Infection. Hunt TK, editor. Appleton-Century Crofts, New York; 1980. Environmental control of microbial contamination in the operating room; pp. 254–261.

- [251]. Whyte W. Sterility assurance and models for assessing airborne bacterial contamination. J. 1986;40:188–197.
- [252]. Perdelli F, Sartini M, Orlando M, Secchi V, Cristina ML. Relationship between settling microbial load and suspended microbial load in operating rooms. Ann. 2000;12:373–380.
- [253]. Petti S, Iannazzo S, Tarsitani G. Comparison between different methods to monitor the microbial level of indoor air contamination in the dental office. Ann. 2003;15:725–733.
- [254]. Sayer WJ, MacKnight NM, Wilson HW. Hospital airborne bacteria as estimated by the Andersen sampler versus the gravity settling culture plate. Am. 1972;58:558–566.
- [255]. US FDA. Steril drug products produced by aseptic processing-current. Guidance for industry.
- [256]. Guidance for Industry : Sterile Drug Products, Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice. (Environmental monitoring / monitoring methods (p.34)).
- [257]. M. Frongia. Maitrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique Thèse université de Nantes, 2013
- [258]. [https://www.google.co.ma/search?q=s%C3%A9dimentation+g%C3%A9lose&hl=fr&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiRrLe0hrrrAhXw1uAKHXQAC-8Q\\_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=657](https://www.google.co.ma/search?q=s%C3%A9dimentation+g%C3%A9lose&hl=fr&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiRrLe0hrrrAhXw1uAKHXQAC-8Q_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=657) \l  
"imgrc=2sjgSs7wDJr56M&imgdii=8dEIghFjcXyYTM
- [259]. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, Monitoring of airborne bacteria and aerosols in different wards of hospitals – Particle counting usefulness in investigation of airborne bacteria. ; 2015, Band 22, Nr. 4, 670-673.
- [260]. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Bonne pratique de fabrication 2011

- [261]. [https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2009/06/article\\_scientifique\\_vague28\\_0pdf\\_articles\\_La-Vague-28-VF-23-26.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2009/06/article_scientifique_vague28_0pdf_articles_La-Vague-28-VF-23-26.pdf)
- [262]. <https://www.alliance-bio-expertise.com/eshop/tsa-lth-contact-cs.html>
- [263]. <https://www.fishersci.fr/shop/products/falcon-gridded-tissue-culture-dish/10314601>
- [264]. BOUDANA Khedidja., Contrôle microbiologique de l'environnement dans l'industrie pharmaceutique NADPHARMADIC Production.  
<https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2017/Contr%C3%B4le%20microbiologique%20de%20l%E2%80%99environnement%20dans%20l%E2%80%99industrie%20pharmaceutique%20NADPHARMADIC%20Production.pdf>
- [265]. HAL. Laura Tordjman-Valency., Défi du dénombrement microbien dans l'industrie pharmaceutique : les nouvelles méthodes alternatives sont-elles appliquées ?  
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01373145/document>
- [266]. <https://www.amazon.fr/g%C3%A9los%C3%A9e-Contrôle-surcafé-totale-coliformes-Bilame/dp/B01NCIOJIS>
- [267]. Petrifilm™ Test Haute Sensibilité pour la Numération des Coliformes
- [268]. PASCAL GARRY, Ifip. Validation des opérations de nettoyage et désinfection. Salles Propres, septembre 2011
- [269]. <https://www.novolab.eu/petrifilm-3m-yeast-molds-plaque-de-numeration-10170.html>
- [270]. INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR- L H A E / RECOMMANDATIONS SUR LES PRELEVEMENTS D'ÉCHANTILLON EN VUE D'UNE ANALYSE MICROBIOLOGIQUE.
- [271]. Réseau Interrégional des Professionnels en Hygiène Hospitalière (RIPHH) Novembre 2007 – Marseille
- [272]. [https://www.researchgate.net/figure/Prelevement-dune-grille-de-reprise-par-ecouvillonnage\\_fig10\\_319767881](https://www.researchgate.net/figure/Prelevement-dune-grille-de-reprise-par-ecouvillonnage_fig10_319767881)

- [273]. Validation des opérations de nettoyage et désinfection en IAA. Processpropre.
- [274]. ASPEC. Classification particulière de l'air, 05/2010
- [275]. Brunnhofer G., Bergmann A., Klug A., Kraft M. Design & Validation of a Holographic Particle Counter. *Sensors*. 2019;19:4899. doi: 10.3390/s19224899.
- [276]. Pan G., Meng H. Digital In-line Holographic PIV for 3D Particulate Flow Diagnostics; Proceedings of the 4th International Symposium on Particle Image Velocimetry; Gottingen, Germany. 17–19 September 2001; pp. 611–617.
- [277]. Gire J., Denis L., Fournier C., Thiébaud E., Soulez F., Ducottet C. Digital holography of particles: Benefits of the 'inverse problem' approach. *Meas. Sci. Technol.* 2008;19:074005. doi: 10.1088/0957-0233/19/7/074005.
- [278]. Berg M.J., Heinson Y.W., Kemppinen O., Holler S. Solving the inverse problem for coarse-mode aerosol particle morphology with digital holography. *Sci. Rep.* 2017;7:1–9. doi: 10.1038/s41598-017-09957-w.
- [279]. Murata S., Yasuda N. Potential of digital holography in particle measurement. *Opt. Laser Technol.* 2001;32:567–574.
- [280]. Malek M., Allano D., Coëtmellec S., Özkul C., Lebrun D. Digital in-line holography for three-dimensional-two-components particle tracking velocimetry. *Meas. Sci. Technol.* 2004;15:699–705. doi: 10.1088/0957-0233/15/4/012.
- [281]. ISOR ; Le comptage particulaire.
- [282]. [http://sbssa.discipline.ac-lille.fr/ressources-par-sections/bacpro/baccalaureat-professionnel-hygiene-proprete-sterilisation/documentation/ultra-proprete/ressources-de-references/Classes\\_empoussierement%20ASPEC.pdf](http://sbssa.discipline.ac-lille.fr/ressources-par-sections/bacpro/baccalaureat-professionnel-hygiene-proprete-sterilisation/documentation/ultra-proprete/ressources-de-references/Classes_empoussierement%20ASPEC.pdf)
- [283]. <http://ata-medical.com/fr/normes-2/>
- [284]. [https://www.hopitech.org/wp-content/uploads/FlashConfs/2016/pdf/Stephane%20Ortu\\_57.pdf](https://www.hopitech.org/wp-content/uploads/FlashConfs/2016/pdf/Stephane%20Ortu_57.pdf)

- [285]. Société Française d'Hygiène Hospitalière ; AVIS N° 2018-02/SF2H du 23 mars 2018 relatif au traitement d'air au bloc opératoire pour la prévention du risque infectieux en chirurgie. [https://sf2h.net/wp-content/uploads/2018/04/Avis\\_2018\\_02\\_SF2H\\_Traitement\\_air.pdf](https://sf2h.net/wp-content/uploads/2018/04/Avis_2018_02_SF2H_Traitement_air.pdf)
- [286]. ASPEC France Air. Mesures et contrôle de la qualité d'air des salles propres en milieu hospitalier. Guide des bonnes pratiques.
- [287]. France Air. COMPRENDRE LA NORME NF S 90-351 EN HYGIENE HOSPITALIERE. <https://www.france-air.com/wp-content/uploads/2018/06/Livre-blanc-hygi%C3%A8ne-hospitali%C3%A8re-norme-NFS-90-351.pdf>
- [288]. ASPEC. Établissements de santé - Zones à environnement maîtrisé - Exigences relatives à la maîtrise de la contamination aéroportée. NF S90- 351 Avril 2013
- [289]. KIMO INSTRUMENTS. <https://sauermanngroup.com/fr-FR/instruments-de-mesure/appareils-portables/micromanometres/mp-210>
- [290]. <https://moineau-instruments.com/anemometre-manometre/1688-enregistreur-anemometre-multi-directionnel-a-godets-vitesse-de-vent-0173si.html>
- [291]. <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.tenaquip.com%2Fproduit%2Fdr%25C3%25A4ger-tubes-a-fumee-dr%25C3%25A4ger-ch00216-hx984&psig=AOvVaw08aCpS0lcgZ8JrhYN2rGyj&ust=1598756593904000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPDGusm2v-sCFQAAAAAdAAAAABAD>
- [292]. Mylène Frongia., Maîtrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique Expérience menée lors de la qualification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition.2013. <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/d083af22-4a50-4117-a9d3-72e1ab32568a>

- [293]. <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.fnac.com%2Fmp40837646%2Fmachine-a-fumee-ibiza-light-lsm1200pro-programmable-avec-dmx-2-telecommandes-1200w-5l-de-liquide-inclus&psig=AOvVaw3-0r1KrwmZqfKkE6zmOMCh&ust=1598756722968000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCPj7m7O3v-sCFQAAAAAdAAAAABA>
- [294]. <https://static-int.testo.com/media/62/61/3c47c3a7f915/testo-420-Fiche-technique.pdf>
- [295]. <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.cmitest.com%2Ffr%2Fproduits%2Ftesto-420%2F&psig=AOvVaw152ygCaKfXYAbMYSdIVKka&ust=1598757814590000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMimidS7v-sCFQAAAAAdAAAAABAP>.
- [296]. New EU recommendations on Cytotoxic Drugs. <https://healthcare-in-europe.com/en/news/new-eu-recommendations-on-cytotoxic-drugs.html#>
- [297]. Réseau Européen sur la Biosécurité (European Biosafety Network) : <https://www.caducee.net/actualite-medicale/go.php?idl=7364&idb=13301>" \t "\_blank
- [298]. AC Easty, N. Coakley al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324350/>
- [299]. <https://scfp.ca/node/304#:~:text=Aucune%20limite%20d'exposition%20n,l'absence%20d'exposition>. (Consulté le 19/09/2020)
- [300]. SIFO, Recommandations Techniques, Protéger la santé des professionnels à risque d'exposition à des médicaments néoplasiques, Octobre 2015
- [301]. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947890/>
- [302]. Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Bibliometric analysis of Spanish scientific production indexed in MEDLINE, about hospital-based home care services. *Hosp Domic*. 2017;1(1):21–34. <https://doi.org/10.22585/hospdomic.v1i1.3>" \t "\_blank

- [303]. Franco-López Á, Sanz-Valero J, Culebras JM. Impact factor 413 is no longer the gold standard; the San Francisco declaration on research assessment. JONNPR J Negat No Posit Results. 2017;2(5):173–6. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.1392> \t " \_blank
- [304]. Article L5126-5 du Code de la Santé publique français.
- [305]. Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel n° 2007-7 bis. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé. ANSM, Décembre 2007. En ligne. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf)
- [306]. Haute autorité de santé. Sécurité du circuit du médicament. 23 juin 2009
- [307]. Rapport de la Commission National des Cancers. Risques liés à la manipulation de produits mutagènes et génotoxiques. Ministère de la solidarité, de la santé et de la protection sociale (BO N° 89-8 bis)
- [308]. Circulaire n° 678 relative à la manipulation des produits cytotoxiques dans l'établissement de santé. Du 3 mars 1987
- [309]. <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/>.
- [310]. Benjamin Rey-Rubio. Circuit du médicament en oncopédiatrie : le challenge de la sécurisation. <https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2018/01/circuit-du-m%C3%A9dicament-en-onco-h%C3%A9matologie-p%C3%A9diatrique.pdf>
- [311]. Circulaire DGS/DH/ n°98/213, Relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Du 2mars 1998.
- [312]. Circulaire DGS/OB n° 381 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses (BO n° 90/10). Du 2 mars 1990
- [313]. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101, relative à l'organisation des soins en cancérologie. Du 22 février 2005.

- [314]. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie
- [315]. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
- [316]. Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel n° 2007-7 bis. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé.
- [317]. ROUSSELIN X, STÜCKER I - Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. 1. Toxicité et risques professionnels. Fiche médico-technique TC 33. Doc Méd Trav. 1990 ; 43, 3e trimestre 1990 : 215-25
- [318]. STÜCKER I, DUMONT D, HÉMON D - Risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques. Encyclopédie médicochirurgicale. Toxicologie, pathologie professionnelle 16-545-A-05. Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier ; 1990 : 3 p
- [319]. DESCHAMPS FJ, MARINUTTI-LIBERGEV - Risques liés à l'exposition aux cytostatiques pour le personnel soignant. Presse Méd. 2001; 30 (32) : 1596-600.
- [320]. Organisation sanitaire et coopérations. Décret n° 2000-1316 du 26 Décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le Code de la Santé Publique (deuxième partie : décrets en Conseil d'Etat). Abrogé le 26 juillet 2005. <https://www.sf2s-sterilisation.fr/textes-officiels/lois-reglements-circulaires/organisation-autorisations-certifications/>
- [321]. Organisation sanitaire et coopérations. Décret n° 2007-1428 du 3 octobre 2007 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) (J.O n° 231 du 5 octobre 2007) <https://www.sf2s-sterilisation.fr/textes-officiels/lois-reglements-circulaires/organisation-autorisations-certifications/>

- [322]. Décret n° 2-09-139, Relatif à la gestion des déchets médicaux et pharmaceutiques Du 25 Joumada I 1430 (21 mai 2009).  
<https://www.sante.gov.ma/Reglementation/GESTIONETELIMINATIONDESDECHETS/2-09-139.pdf>
- [323]. [www.iso.org](http://www.iso.org) (Consulté en Août 2020)
- [324]. Norme NF EN ISO 14644-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés : classification de la propreté de l'air, Juillet 1999. AFNOR, Tour Europe, 92049 Paris La Défense cedex.
- [325]. Système qualité Pharmaceutique ICH Q10. Agence Nationale de Sécurité du Médicament 2013.
- [326]. Bonnes Pratiques de Fabrication. Agence Nationale de sécurité et du Médicament 2011.
- [327]. CONTROLE QUALITE DE L'UNITE CENTRALE DE PREPARATION DE CHIMIOOTHERAPIE CAS DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE RABAT.  
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15004>.
- [328]. Biokar diagnostics. <http://www.solabia.fr>
- [329]. [http://www2.aclyon.fr/enseigne/biotech/microbio/Milieu\\_culture/SABOURAUD.htm](http://www2.aclyon.fr/enseigne/biotech/microbio/Milieu_culture/SABOURAUD.htm)
- [330]. UTILISATION DU BIOCOLLECTEUR MAS 100 NT. <http://portail.stpaul4.ac-reunion.fr/wordpress/qualite/files/2014/09/Pr-Micro-Ma-006-Biocollecteur-V11.pdf>
- [331]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01127157/file/2014STRAF054.pdf>
- [332]. POTTIER Marine. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/4d117285-2643-4278-98cb-870f30c3c337>.  
(Consulté le 19/09/2020).
- [333]. N Hoelscher , AW Friedrich ; From International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC 2011) Geneva, Switzerland. 29 June – 2 July 2011.

- [334]. BPF, 2011 Bonnes pratiques de fabrication, LD.1. Fabrication des médicaments stériles. [ed.] Bulletin Officiel. 2011. Vol. 8 bis
- [335]. ISO 14644-2, 2000, AFNOR, Salles propres et environnements maîtrisés, Partie 2 Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1
- [336]. Contrôle microbiologique des environnements de production. <http://processpropre.fr/Archives-article/Fiche/1412/Contr%25F4le-microbiologique--des-environnements-de-production>.
- [337]. [http://stl.bgb.liberte.free.fr/microbio\\_fiches/chapman1.pdf](http://stl.bgb.liberte.free.fr/microbio_fiches/chapman1.pdf)
- [338]. <http://www.microbiologiemedicale.fr/milieuxdisolement/nonselectifs/chocolat.htm>
- [339]. Guy ROEHRIG – LILLY. Les méthodes rapides en microbiologie. Une opportunité pour tout un chacun au sein de l'entreprise. <https://www.a3p.org/methodes-rapides-microbiologie/>.
- [340]. FORMATION DU PERSONNEL DES PHARMACIES A LA GESTION D 'UNE UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DES CYTOTOXIQUES. [http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/Formation\\_S.-MENETRE\\_040504.pdf](http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/Formation_S.-MENETRE_040504.pdf)
- [341]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. RSO 1990, Ch. 1. Toronto, ON: Government of Ontario; 2011. [Last cited on 2020 Jul 31]. Available from: [http://www.elaws.gov.on.ca/html/statutes/english/elaws\\_statutes\\_90o01\\_e.htm](http://www.elaws.gov.on.ca/html/statutes/english/elaws_statutes_90o01_e.htm)
- [342]. ASTM International. ASTM D6978-05: Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2013.

- [343]. Ontario Agency for Health Protection and Promotion, Provincial Infectious Diseases Advisory Committee. Routine Practices and Additional Precautions. 3rd ed. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario; 2012. [Last cited on 2020 May 08]. Available from: [http://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/RPAP\\_All\\_HealthCare\\_Settings\\_Eng2012.pdf](http://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/RPAP_All_HealthCare_Settings_Eng2012.pdf).
- [344]. ASTM International. ASTM F739-12 Standard Test Method for Permeation of Liquids and Gases through Protective Clothing Materials under Conditions of Continuous Contact. West Conshohocken, PA: ASTM International; 2012. p. 13.
- [345]. Accreditation Canada. Accreditation Canada. Medication Management Standards: For Surveys Starting After: January 01. Ver. 8. Ottawa, ON: Accreditation Canada; 2013.
- [346]. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé. [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin\\_arlin/cclin2002\\_personnel\\_CCLIN.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclin2002_personnel_CCLIN.pdf)
- [347]. Directive 2004/37/CE du 29 avril 2004 du Parlement européen et du Conseil concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (sixième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE du Conseil). <https://www.caducee.net/actualite-medicale/go.php?idl=7365&idb=13301>" \t "\_blank
- [348]. J SELLIES | Zone à atmosphère contrôlée (le bloc opératoire), novembre 2013
- [349]. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrication, Ligne Directrice 1 : Fabrication de Médicaments stériles. Bulletin officiel n°2014/1 bis. 2014.
- [350]. Callewaert Régis. La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjnk6XdoYDsAhUaCWMBHeUMCnwQFjAAegQIAxAB&url=https%3A%2F%2Fdumas.ccsd.cnrs.fr%2Fdumas-01232245%2Fdocument&usg=AOvVaw124jfbBXYmQ9FH3WjsOkF->

- [351]. ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. 2007.
- [352]. Les salles blanches. EcoEnergieTech, jeudi 30 octobre 2014
- [353]. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. [https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF\\_Mai+2019\\_4.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf) (Consulté le 14/05/2020).
- [354]. Recommendations for microbiological monitoring of controlled atmosphere areas during an activity, BPPr draft, May 2007. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0768917908704450> (Consulté le 13/07/2020).
- [355]. Nazaroff WW. Indoor particle dynamics. *Indoor Air*. 2004;14((Suppl 7)):175–183.
- [356]. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [serial on the Internet] 2005 54((RR17)):1–141. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm>. (Consulté le 11/05/2020).
- [357]. I.Balty, B.Belhanini, H.Clermant, J.-C.Corru, M.-A.Jacquet, J-CTexte. Postes de sécurité microbiologique Postes de sécurité cytotoxique. Hygiène et sécurité du travail. N193, 4<sup>e</sup> trimestre 2003. <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ND/TI-ND-2201/nd2201.pdf> (Consulté le 11/05/2020).
- [358]. Miller-Leiden S, Lobascio C, Nazaroff WW, Macher JM. Effectiveness of in-room air filtration and dilution ventilation for tuberculosis infection control. *J Air Waste Manag Assoc*. 1996;46((9)):869–882.
- [359]. Centers for Disease Control and Prevention.;MMWR Morb Mortal Wkly Rep [serial on the Internet] 1994 43((RR-13)):1–132. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00035909.htm> (Consulté le 20/08/2020).

- [360]. Marier RL, Nelson T. A ventilation-filtration unit for respiratory isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993;14((12)):700–705.
- [361]. <https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.archiexpo.fr%2Fprod%2Froccheggiani-spa%2Fproduct-73372-1087879.html&psig=AOvVaw2R7DOmWii6Xho9J3dU1jih&ust=1599827660524000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIjHo9LM3usCFQAAAAAdAAAAABBL>.
- [362]. [https://www.google.fr/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Ffroidsolution.fr%2Fpages%2Fventilation%2FCTA\\_simple\\_flux.html&psig=AOvVaw2R7DOmWii6Xho9J3dU1jih&ust=1599827660524000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIjHo9LM3usCFQAAAAAdAAAAABBe](https://www.google.fr/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Ffroidsolution.fr%2Fpages%2Fventilation%2FCTA_simple_flux.html&psig=AOvVaw2R7DOmWii6Xho9J3dU1jih&ust=1599827660524000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIjHo9LM3usCFQAAAAAdAAAAABBe).
- [363]. <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/construction-et-travaux-publics-th3/techniques-du-batiment-la-climatisation-43815210/systemes-de-climatisation-tba2770/centrales-de-traitement-de-l-air-tba2770v2niv10004.html> "figure-nv174431093259-web. (Consulté le 06/07/2020).
- [364]. [https://energypedia.info/images/b/b5/Support\\_Centrales\\_de\\_traitement\\_d%E2%80%99air.pdf](https://energypedia.info/images/b/b5/Support_Centrales_de_traitement_d%E2%80%99air.pdf). (Consulté le 06/07/2020).
- [365]. Centrales de traitement d'air Desiccant Evaporative Cooling. <https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.dessica.fr%2Fcentrales-de-traitement-dair-desiccant-evaporative-cooling%2F&psig=AOvVaw2R7DOmWii6Xho9J3dU1jih&ust=1599827660524000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCIjHo9LM3usCFQAAAAAdAAAAABBZ>.
- [366]. <https://www.google.fr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.usinenouvelle.com%2Fexpo%2Fnovadia-cta-double-flux-avec-adiabatique-p215289.html&psig=AOvVaw2R7DOmWii6Xho9J3dU1jih&ust=1599827660524000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqGAoTCIjHo9LM3usCFQAAAAAdAAAAABCEAQ>.



- [376]. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Hotte\\_\(laboratoire\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hotte_(laboratoire)). (Consulté le 10/08/2020).
- [377]. Cornu J.C., Gaillardin M. – Les dispositifs de ventilation localisée appliqués aux laboratoires. Terminologie, description, domaines d’emploi. Cahiers de notes documentaires, 1993, ND 1906, 150, pp. 13-24.
- [378]. Triolet J. et coll. – La conception des laboratoires de chimie. Cahiers de notes documentaires, 2002, ND 2173, 188, pp. 6-26.
- [379]. Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel n° 2007-7 bis. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé.
- [380]. MCC.laboratory. Flux d’Air Laminaire Vertical. Enceintes de protection.
- [381]. Paul Blodgett et Julie Zhu ; BIOSÉCURITÉ. <https://www2.lbl.gov/ehs/pub3000/CH26/CH26c.html> (Consulté le 08/08/2020).
- [382]. M. Magniez. Les postes de sécurité microbiologique (PSM). Hygiène et sécurité, 4 Novembre 2014.
- [383]. F. DUVIVIER, B.GEUBELLE. HOTTE A FLUX LAMINAIRE HOTTE A FLUX LAMINAIRE VERTICALE OU ISOLATEUR. BOPP (belgian oncology pharmacy practitioners), 2010
- [384]. [nuaire.com/how-class-two-bsc-work](http://nuaire.com/how-class-two-bsc-work).
- [385]. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières. Ministère de l’Emploi et la solidarité, Ministère Délégué à la Santé. Direction de l’Hospitalisation et de l’Organisation des Soins 2001.
- [386]. <https://www.medicalexpo.fr/prod/-italy/product-100969-905617.html> (Consulté le 10/07/2020).
- [387]. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL), cinquième édition. Annexe A, Confinement principal des risques biologiques : sélection, installation et utilisation des armoires de sécurité biologique.

- [388]. M. Ackermann, F. Grossrieder, V. Herrera, JF. Saâdi, H. Ing, F. Sadeghipour, P. Bonnabry Validation d'un isolateur pour préparation de cytostatiques. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, 1211 Genève 14, Suisse, 2003
- [389]. Ansell. Préparation des médicaments cytostatiques en toute sécurité. [https://www.dutscher.com/guides/CytoDrugs\\_FR.pdf](https://www.dutscher.com/guides/CytoDrugs_FR.pdf)
- [390]. Ontario, Ministry of the Environment. Guideline C-4: The Management of Biomedical Waste in Ontario. Toronto, ON: Government of Ontario; 2009. Available online at: <https://dr6j45jk9xcmk.cloudfront.net/documents/1761/197-biomedical-waste-en.pdf> \t "\_blank
- [391]. CSA Group. Evaluation of Single Use Medical Sharps Containers for Biohazardous and Cytotoxic Waste—Second Edition. Toronto, ON: CSA Group; 2007. CSA Z316.6-07.
- [392]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. Toronto, ON: Government of Ontario; 2011. RSO 1990, Chapter O.1 [Web page]. Available at: [http://www.e-laws.gov.on.ca/html/statutes/english/elaws\\_statutes\\_90o01\\_e.htm](http://www.e-laws.gov.on.ca/html/statutes/english/elaws_statutes_90o01_e.htm) \t "\_blank
- [393]. CSA Group. Handling of Waste Materials in Health Care Facilities and Veterinary Health Care Facilities. Vol. 2009. Toronto, ON: CSA Group; p. 60. CSA Z317.10-09
- [394]. Canadian Association of Pharmacy in Oncology (CAPHO) Standards of Practice for Oncology Pharmacy in Canada. North Vancouver, BC: CAPHO; 2009. Ver. 2.
- [395]. Service Ontario, e-Laws. Occupational Health and Safety Act. Toronto, ON: Government of Ontario; 2013. Ontario Regulation 67/93: Health Care and Residential Facilities [Web page]. Available at: [http://www.e-laws.gov.on.ca/html/regs/english/elaws\\_regs\\_930067\\_e.htm](http://www.e-laws.gov.on.ca/html/regs/english/elaws_regs_930067_e.htm) \t "\_blank.
- [396]. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. [https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF\\_Mai+2019\\_4.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf).

- [397]. Décret n°2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000006231507/2004-06-16/>
- [398]. MODALITES DE PRESCRIPTION-DISPENSATION DES SUBSTANCES VENENEUSES. [https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/tableau\\_b.pdf](https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/tableau_b.pdf)
- [399]. Le cadre réglementaire des médicaments stupéfiants et psychotropes – Dr Abdelhakim ZALIM, pharmacien inspecteur, chef de la division de l'inspection de la pharmacie - DMP-MS. <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/zalim-stupefiants-et-psychotropes.pdf>
- [400]. l'article R 5092 du code de la santé publique. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006799705/2000-03-23](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006799705/2000-03-23)



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما  
وفيا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبدا في  
مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا  
بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا  
أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي  
بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 65

سنة: 2020

## توصيات للسيطرة ومراقبة التلوث الجسيماتي داخل وحدات إعادة تشكيل الأدوية المضادة للسرطان وتحضير الأدوية المعقمة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيد محمد الزهري

المزاد في 21 يناير 1995 بني ملال

### لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: وحدة معالجة الهواء - قاعات نظيفة - تلوث حيوي - إعادة تشكيل الأدوية المضادة للسرطان  
- مراقبة البيئة

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس  
مشرف  
عضو  
عضو  
عضو مشارك

السيد ميمون زوهدي  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيد سفيان الدراجي  
أستاذ في علم الصيدلة والصيدلة السريرية  
السيد محمد أولاد بويحيى الإدريسي  
أستاذ في علم الكيمياء التحليلية  
السيد عبد القادر لعثريس  
أستاذ في علم الصيدلة الغالبية  
السيد رضا الصفروي  
أستاذ مساعد في الكيمياء العلاجية