

**CONTROLE QUALITE DE L'UNITE CENTRALE DE
PREPARATION DE CHIMIOETHERAPIE
CAS DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE RABAT**

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PAR :

Mlle BENSAID FATIMAZAHRA

Née 02 Aout 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS : Contrôle, Chimiothérapie, Biocontamination, Contamination Chimique,
Asepsie.

JURY

Mr. M. EL OUNNASS

Professeur de Microbiologie

PRÉSIDENT

Mme. B. MEDDAH

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mme. S. MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

JUGES

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <i>Doyen de la FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <i>Dir. du Centre National PV</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najja
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed

Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Pr. LAZRAK Khalid *

Pr. BENKIRANE Majid*

Pr. KHATOURI ALI*

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie

Neurologie – *Doyen Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Néphrologie

Traumatologie Orthopédie

Hématologie

Cardiologie

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-ptisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-ptisiologie

Neurochirurgie

Traumatologie Orthopédie

Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

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. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. HSSAIDA Rachid*

Pr. LAHLOU Abdou

Pr. MAFTAH Mohamed*

Pr. MAHASSINI Najat

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pr. NASSIH Mohamed*

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Urologie

Rhumatologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Anesthésie-Réanimation

Traumatologie Orthopédie

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 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. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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 Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*

Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
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. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
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. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*

Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
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*

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse...

A MON TRÈS CHER PÈRE

BENSAID Fouad

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 MA MAMAN CHERIE

EZZAKI Raïfa

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 la mémoire de mes grands parents

E.Sedik, E.Zoubida

B.Mohammed, R.Tahra

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis....

A mes très chers sœurs et frères

Saloua, Zainab, Mohamed, Abdellah

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

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 vos vœux.

A mes très chers nièces et neveux

Aymane, Zaid, Abderrahmane, Ahmed, Romaysae, Syrine, Rayhana.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

A mon cher époux

Mohammed Allae

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles.

Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à ma vie.

En témoignage de mes sentiments, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur, santé et prospérité.

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.

A ma chère Niama

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi.

Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance durant tous nos années d'études.

Merci pour ton aide à la réalisation de ce travail.

Puisse Dieu le tout puissant te donner le bonheur et exhausser tous tes vœux.

A mes beaux-parents

BENNINI Abdeljalil, OUDIJA Fadila

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

A mes beaux-frères et sœurs :

Maroua, Sarah, Hiba, Othmane et Aziz.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, bonheur et santé.

A mes chères amies

B.Nadia, S.Sarra, B.Sarah, A.Souad, Aicha, Hanane, Skévie, Amal, Leïla, Rania.

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

A tous mes collègues et confrères.

A 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 MOSTAFA ELOUENNAS

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE CHEF DU SERVICE DE BACTÉRIOLOGIE

Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- RABAT

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury
de cette thèse avec plaisir.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément
marqués.

Votre chaleureux accueil n'a pas manqué de nous toucher.

Veillez trouver, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus
haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

A

NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR BOUCHRA MEDDAH

PROFESSEUR AGREGÉE DE PHARMACOLOGIE

*PHARMACIEN RESPONSABLE A L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE-
RABAT*

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordé du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.

Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infailible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR SANAA MAKRAM

PROFESSEUR EN PHARMACOLOGIE

Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- RABAT

C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi ce jury de thèse.
Nous tenons à vous témoigner notre profonde reconnaissance pour avoir
aimablement accepté de juger ce travail.

Nous nous inclinons avec un grand respect devant vos qualités humaines, votre
disponibilité et surtout devant vos compétences professionnelles.

Veillez accepter ici, cher maître, l'assurance de notre estime et l'expression de
notre profonde reconnaissance.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RACHID NEJJARI

PROFESSEUR EN PHARMACOGNOSIE

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse et pour avoir voulu examiner notre travail.

Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

A

MADAME DEHANI KENZA

Ingénieur en microbiologie CHU Rabat

Nous vous remercions vivement pour votre accueil, votre gentillesse, votre collaboration et votre Co-encadrement

Veillez accepter, madame, à travers ce modeste travail l'expression de sentiments les plus respectueux.

AU PERSONNEL DE L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE-RABAT

AU PERSONNEL DU SERVICE DE BACTERIOLOGIE

Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V- RABAT



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les objectifs de protection de chaque type de PSM.....	22
Tableau II : Tableau comparatif entre différents types de PSM et d'isolateur	39
Tableau III : Classification des filtres selon la norme EN 1822.	50
Tableau IV : Valeurs normales des taux de brassage en fonction des classes ISO.	52
Tableau V : Classes particulières suivant NF EN ISO 14644-1.....	55
Tableau VI : Limite de la contamination particulaire.....	56
Tableau VII : Limite de la contamination microbiologique.	56
Tableau VIII : Equivalence de classification BPF-ISO.	57
Tableau IX : Tableau comparatif des techniques de lavages des mains.....	58
Tableau X : Règles d'habillement en selon le type de ZAC.....	61
Tableau XI : Exemple de planning de nettoyage des différentes zones d'une unité de reconstitution centralisée.....	65
Tableau XII : Exemple de planning de nettoyage Hottes à flux d'air laminaire....	66
Tableau XIII : Exemple de planning de nettoyage pour Isolateurs	67
Tableau XIV : Valeurs normales des paramètres de qualification en fonction des zones.	72
Tableau XV : Nombre de gouttelettes rejetées par la bouche selon son activité...	77
Tableau XVI : Avantages et désavantages de la sédimentation et de l'aspiration .	80
Tableau XVII : Comparaison entre « Boite contact » et « Ecouvillonnage ».	83
Tableau XVIII : Critères du compteur optique de particules.....	84
Tableau XIX : Appareil de mesure de la pression et leurs principes.....	87

Tableau XX : Classement des substances selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)	102
Tableau XXI : Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces de la salle propre « classe B » selon les BPP, avant la formation.....	121
Tableau XXII : Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes « classe A » selon les BPP, avant la formation.....	123
Tableau XXIII : Analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces au regard des normes défini par les BPP.....	125
Tableau XXIV : Résultats du contrôle microbiologique des empreintes avant la formation du personnel.....	126
Tableau XXV : analyse rétrospective des prélèvements des mains, avant la formation du personnel, au regard des normes défini par les BPP.....	128
Tableau XXVI : Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces de la salle propre « classe B » selon les BPP après la formation avant la formation du personnel.....	129
Tableau XXVII : Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes « classe A» selon les BPP après la formation avant la formation du personnel.....	130
Tableau XXVIII : Analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces après la formation au regard des normes défini par les BPP.....	131
Tableau XXIX : Résultats du contrôle microbiologique des prélèvements des mains gantés après la formation.....	132
Tableau XXX : Analyse rétrospective des prélèvements des mains après formation au regard des normes défini par les BPP.	133

Tableau XXXI: Comparatif des résultats avant et après la formation avant la formation du personnel.	134
Tableau XXXII: Résultats des prélèvements au repos.	135
Tableau XXXIII: Les résultats du test de remplissage aseptique effectué pendant trois jours successifs pour 4 operateurs.....	137
Tableau XXXIV: Les résultats du test de remplissage aseptique effectué pendant trois jours successifs pour les opérateurs qui ont eu des résultats non conformes.	137

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des familles d'anticancéreux selon leurs sites d'actions....	10
Figure 2 : Exemple de schéma d'une ZAC.	16
Figure 3 : Schéma d'un poste de sécurité microbiologique du type II B.....	20
Figure 4 : Schéma d'un poste de sécurité microbiologique du type III en vue frontale.....	21
Figure 5 : Emplacement des objets sous hotte a flux d'air laminaire.	24
Figure 6 : Schema des distances minimales conseillées pour l'implantation de PSM.	24
Figure 7 : Structures et fonctions d'un isolateur.	28
Figure 8 : Exemple de fonctionnement du stérilisateur de l'isolateur.	34
Figure 9 : Système de barrière à accès restreint (RABS).....	42
Figure 10 : Equipement de préparation de cytotoxique semi-automatique	45
Figure 11 : Equipements de préparation automatique des cytotoxiques.....	48
Figure 12 : Schéma de chaine de filtration.....	49
Figure 13 : Schéma d'une centrale de traitement d'air.	51
Figure 14 : Schéma du procédé de lavage des mains.....	59
Figure 15 : Méthode de désinfection des mains.....	60
Figure 16 : Détermination du niveau d'éclairement moyen.	71
Figure 17 : La quantité de bactérie que peut émettre un être humain.....	74
Figure 18 : Taille des polluants selon les types microbiologiques des particules.	75
Figure 19 : Diamètres des particules selon I leurs types.....	76
Figure 20 : Nombre de particules émises par un individu par minute en fonction de son activité	77
Figure 21 : Schéma de la sédimentation des particules.....	78

Figure 22 : Schéma de l'aspiration des particules.....	79
Figure 23 : Les boîtes de contact.....	81
Figure 24 : Méthode de prélèvement par écouvillonnage.....	82
Figure 25 : Installation de traitement de l'air pour le contrôle particulaire.	86
Figure 26 : Contrôle des mains par méthode des empreintes digitales.....	97
Figure 27 : Source de contamination du personnel par les cytotoxiques.....	99
Figure 28 : Ecouvillon stérile.....	112
Figure 29 : Prélèvements par écouvillonnage des différentes surfaces au niveau de la salle blanche.	113
Figure 30 : Lampe à UV.....	118
Figure 31 : Simulation de la préparation des cytotoxiques.....	120
Figure 32 : Représentation graphique des résultats du contrôle microbiolo- gique de l'air et des surfaces de la salle propre avant la formation du personnel pendant l'année 2015.	122
Figure 33 : Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes avant la formation du personnel pendant l'année 2015.	124
Figure34 : Diagramme circulaire analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces avant la formation du personnel.	125
Figure 35 : Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique des mains en (UFC/BP)avant la formation du personnel.	127
Figure 36 : Diagramme circulaire analyse rétrospective des prélèvements des mains avant la formation du personnel.	128
Figure 37 : Représentation graphique du résultat du contrôle microbiologique de de l'air et des surfaces de la salle propre après la formation du personnel.	129

Figure 38 : Représentation graphique du résultat du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes après la formation du personnel.	130
Figure 39 : Diagramme circulaire de l'analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces après formation du personnel.....	131
Figure 40 : Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique des mains après la formation du personnel.....	132
Figure 41 : Diagramme circulaire de l'analyse rétrospective des prélèvements des mains après formation du personnel.....	133
Figure 42 : Représentation graphique comparative des résultats avant et après la formation du personnel.	134
Figure 43 : Photos de quelques cultures positives des prélèvements de l'air et des surfaces.	136
Figure 44 : Photos de quelques cultures positives des prélèvements des empreintes.	136
Figure 45 : Photo d'un résultat positif et d'un autre négatif du test de remplissage aseptique.	138
Figure 46 : Propagation de la contamination chimique au niveau de la salle de dotation.....	139
Figure 47 : Propagation de la contamination chimique au niveau SAS matériel.....	140
Figure 48 : Propagation de la contamination chimique à l'intérieur de la salle propre.	141
Figure 49 : Projection de la contamination lors de la reconstitution de chimiothérapie.....	143

Liste des abréviations

PUI	: Pharmacie à usage intérieur.
BPP	: Bonnes Pratiques de Préparations.
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrications.
URC	: Unités de Reconstitution des Cytotoxiques.
ISO	: Organisation Internationale de Normalisation.
UCPC	: Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques.
INO	: Institut National d'Oncologie.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ARN	: Acide ribonucléique.
INRS	: Institut national de recherche et de sécurité.
URCC	: Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques.
UPCO	: Unité de Pharmacie Clinique Oncologique.
AFNOR	: Association Française de Normalisation.
PSM	: Poste de Sécurité Microbiologique.
HEPA	: Filtration des particules de l'air à très haute efficacité.
UV	: Ultraviolet.
HFLV	: Hotte a flux laminaire verticale.
ZAC	: Zones à Atmosphère Contrôlé.
DPTE	: Système double porte de transfert étanche.
PVC	: Chlorure de polyvinyle.
PMMA	: Poly (méthacrylate de méthyle).
CTA	: Centrale de traitement de l'air.
QC	: Qualification de conception.

QI : Qualification de l'Installation.

QO : Qualification Opérationnelle.

QP : Qualification de Performance.

AIPs : alcool isopropylique stérile.

ULPA : Ultra LowPenetration Air.

RABS : Système de barrière à accès restreint.

RFID : Radio-fréquence-identification.

FU : Fluor-uracile.

PAO : PolyAlphaOléfine.

MPPS : Taille de particule la plus pénétrante.

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales.

NF : Normes Française.

EN : Normes Européennes.

NF S : Normes Française dans le domaine acoustique.

D : Diamètre.

Cn : Concentration maximale admissible de particules.

FFP : Pièce faciale filtrante contre les particules.

TRA : Test de Remplissage Aseptique.

TS ou **TSB** : Hydrolysate de caséine et de soja.

CLHP-UV : Chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection aux ultraviolets.

CPG-SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse.

UFC : Unité Formatrice de Colonie.

BP : Boîte de Pétri.

CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique.
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.
CNIMH : Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier.
ICC : Indice de contact cytotoxique.
Nr : Nombre de reconstitutions.
Na : Nombre d'administrations.
Nh : Nombre d'heures.
IBE : Indice biologique d'exposition.
VN : Valeur Normale.
SCN : Staphylocoque à coagulasse négative.
M : Moisissures.
L : Levures.
Abs G : Absence de germes.
EB : Entérobactérie.
B : Bacillus.
Air ss H : Air sous hotte.

Liste des unités.

M	: mètre
m³	: mètre cube
mm	: Millimètre
µm	: micromètre
nm	: nanomètre
Pa	: Pascal
Vol /H	: Volume par heure
°C	: Degré Celsius



SOMMAIRE

ILLUSTRATIONS

SOMMAIRE

A-INTRODUCTION	1
B-PREMIERE PARTIE :THEORIQUE	5
I-Préparation des médicaments anticancéreux	6
1. Rappels sur la chimiothérapie anticancéreuse.....	6
2. Préparation des médicaments anticancéreux injectables à l'hôpital	10
3. Cadre normatif et réglementaire	11
3.1 Cadre réglementaire.....	11
3.2 Cadre normatif.....	14
II.La salle propre et préparation de la chimiothérapie anticancéreuse	14
1. Définition	14
2. Historique.....	15
3. Exemple d'un schéma d'une salle propre	16
4. Equipement de préparation de la chimiothérapie	17
4.1 Equipement de préparation manuel	17
4.1.1 Poste de sécurité microbiologique (PSM).....	17
4.1.1.1 Définition.....	17
4.1.1.2 Classification des PSM	17
4.1.1.3 Manipulation sous hotte a flux laminaire.....	22
4.1.1.4 Distances minimales pour l'implantation de PSM	24
4.1.1.5 Qualification d'un PSM	25
4.1.1.6 Maintenance / Entretien.....	26
4.1.2 Isolateur.....	26
4.1.2.1 Définition d'un isolateur	26
4.1.2.2 Surpression/ dépression	27
4.1.2.3 Structure d'un isolateur.....	28

4.1.2.4	Fonctions d'un isolateur	29
4.1.2.4.1	La barrière de confinement	29
4.1.2.4.2	La ventilation contrôlée	29
4.1.2.4.3	La stérilisation de l'air et des surfaces	30
4.1.2.4.4	L'ergonomie des dispositifs de transfert	31
4.1.2.4.5	Les transferts	31
4.1.2.5	Traitement de l'air et système de biodécontamination	33
4.1.2.6	Qualification d'un isolateur	34
4.1.2.7	Maintenance/ Entretien	36
4.1.3	Comparaison isolateur/hotte a flux laminaire	39
4.1.4	Système de barrière à accès restreint (RABS)	40
4.2	Equipement de préparation semi-automatique	42
4.3	Equipement de préparation automatique	45
5.	Classification des ZAC	48
5.1	Traitement de l'air	48
5.2	Classe des ZAC	53
5.2.1	Classe ISO	53
5.2.2	.Classification des ZAC selon les BPF	55
5.2.3	Equivalence de classification BPF-ISO	57
6.	Règles de travail dans les ZAC	57
6.1	Qualification du personnel	57
6.2	Lavage et désinfection des mains	58
6.3	Règles d'habillement en ZAC	60
6.4	Règles d'hygiène	62
6.5	Bonne pratique de manipulation	63
7.	Nettoyage et entretien	64
8.	Maintenance	68
9.	Qualification salles propre (iso/BPF)	69
9.1	Test d'étanchéité et d'intégrité des filtres	69
9.2	Contrôle particulaire	69

9.3	Mesure des débits de soufflage et de reprise	69
9.4	Détermination du taux de renouvellement.....	69
9.5	Aérobiocontamination.....	70
9.6	Biocontamination de surface	70
9.7	Cinétique d'élimination des particules	70
9.8	Visualisation aéraulique des flux	70
9.9	Mesure des températures et de l'hygrométrie	70
9.10	Niveau sonore.....	71
9.11	Eclairage	71
9.12	Pression différentielle.....	72
III.	Contrôles de la salle propre	72
1.	Contamination	72
1.1	Contamination microbiologique	74
1.2	Contamination particulaire	75
2.	Contrôles	78
2.1	Contrôles de l'environnement	78
2.1.1	Contrôles microbiologique	78
2.1.1.1	Contrôle de l'air	78
2.1.1.2	Contrôles des surfaces.....	80
2.1.2	contrôle particulaire	83
2.2	Contrôle des produits cytotoxique.....	88
2.2.1	Contrôle microbiologique.....	88
2.2.2	Contrôle chimique	90
2.2.2.1	Mise en évidence :.....	92
2.2.2.2	Moyens de détection de la contamination chimique :	93
2.2.2.3	Protection de la contamination chimique :.....	95
2.3	Contrôle du personnel	96
2.3.1	Contrôle des mains	96
2.3.2	Protection du personnel manipulant les cytotoxiques	97
2.3.2.1	Source d'exposition	97

2.3.2.2	Voie d'exposition.....	100
2.3.2.3	Risque encouru.....	100
2.3.2.4	Evaluation du risque d'exposition.....	102
2.3.2.5	Mesure de prévention.....	104
2.3.2.6	Suivi médical.....	105
3.	Infections nosocomiales en chimiothérapies.....	106
C-	DEUXIEME PARTIE : PRATIQUE.....	109
I-	Introduction.....	110
1.	Contrôles microbiologiques:.....	111
1.1	Contrôle des surfaces.....	111
1.2	Contrôle de l'aérobiocontamination :.....	114
1.3	Contrôle microbiologique des mains.....	115
2.	Test de remplissage aseptique.....	116
3.	Contrôle de la contamination chimique.....	117
3.1	Évaluation de la propagation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de cytotoxiques.....	117
3.2	Evaluation de la contamination chimique dans la préparation de chimiothérapies.....	119
III-	Résultats.....	120
1.	Résultats du contrôle microbiologique.....	120
2.	Résultat du test de remplissage aseptique.....	137
3.	Résultat du contrôle de la contamination chimique.....	138
3.1	Évaluation de la propagation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de cytotoxique.....	138
3.2	Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies.....	142
IV-	Discussion.....	144
1.	Contrôles microbiologiques.....	144
2.	Test de remplissage aseptique.....	146
3.	Contrôle de la contamination chimique.....	147

V-CONCLUSION	151
D- RÉSUMÉ	154



A-INTRODUCTION

Depuis plus de vingt ans, la reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses s'est progressivement orientée vers une centralisation au sein de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé[1], suite à la prise de conscience sur la mise en jeu de la santé publique lors de la préparation des médicaments anticancéreux dans les services hospitaliers et qui a déclenché la mise en place progressive des textes réglementaires régissant la préparation de cytostatiques. La manipulation de ces substances dangereuses par les professionnels de santé, qui sont parfois non formés pour ce type d'actes et inconscients du danger encouru lors de l'utilisation de ces médicaments en absence de précautions nécessaires, en plus des conditions d'exécution n'offrant pas toujours assez de sécurité , fait encourir des risques au personnel, à l'environnement, à la préparation et donc au patient.

La centralisation de la reconstitution des cytotoxiques a abouti à une standardisation des pratiques, à la possibilité de la mise en place d'un système d'assurance qualité et également à une rationalisation de la consommation des médicaments anticancéreux. Après l'élaboration de protocoles standardisés par les praticiens et validés par les pharmaciens, la démarche s'effectue en quatre étapes essentielles : validation pharmaceutique de la prescription médicale, préparation selon une fiche de fabrication préétablie, contrôle du produit fini, transport de la préparation jusqu'au patient [1].

La chimiothérapie anticancéreuse injectable, est une préparation stérile présentant un risque toxique, qui impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contaminations microbienne et particulaire. Pour cela, selon les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP), les unités de reconstitution centralisées des cytotoxiques doivent être des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC), qui doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de l'air et des

surfaces pour s'assurer notamment de l'absence de contamination microbiologique [2].

Dans cette ZAC, la reconstitution des anticancéreux s'effectue dans des équipements spéciaux qui, selon leurs types, sont implantés dans des locaux de classes définies par la Norme ISO 14-644. La préparation est faite par des opérateurs formés et informés et suivants des procédures bien définies et sous la responsabilité d'un pharmacien.

La partie théorique de ce travail s'intéresse à :

- ✚ Faire un rappel concernant la chimiothérapie anticancéreuse et l'apparition des premières URC pour assurer une préparation de médicaments anticancéreux stériles selon les normes exigées.
- ✚ Détailler la salle propre avec les différents équipements de préparation des médicaments anticancéreux.
- ✚ Définir les différents contrôles à mettre en œuvre pour assurer une meilleure protection du personnel, de l'environnement et du patient.

La partie pratique est dédiée aux contrôles que nous avons réalisés, au sein de l'Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques (UCPC) au niveau de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'Institut National d'Oncologie (INO) Rabat, afin de vérifier la conformité de notre salle propre aux exigences des BONNES PRATIQUES DE PREPARATION :

- ✚ Contrôle bactériologique de l'air et des surfaces de la salle propre et des empreintes des préparateurs.
- ✚ Contrôle de la reconstitution : le « Test de remplissage aseptique » afin de valider le procédé aseptique de chaque opérateur.
- ✚ Contrôle de la contamination chimique par simulation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de

cytotoxiques à l'aide d'une substance fluorescente à l'UV pour rechercher s'il y a une propagation de contaminants dans l'URCC.

- ✚ Contrôle particulaire réalisé précédemment par la société qui a effectué l'installation des filtres de la salle propre.



B-PREMIERE

PARTIE :THEORIQUE

I-Préparation des médicaments anticancéreux

1. Rappels sur la chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie fait partie des méthodes de lutte anti-cancéreuse, au même titre que la chirurgie et la radiothérapie. Il s'agit d'un traitement général, diffusé dans tout l'organisme, dont l'objectif est soit curatif soit palliatif.

Elle complète une prise en charge radiothérapeutique ou chirurgicale (traitement néo-adjuvant ou adjuvant). Par un ciblage précis (sélectivité), la stratégie vise à inhiber la prolifération des cellules cancéreuses. Parfois, il est nécessaire d'effectuer des associations de médicaments affectant des cibles cellulaires différentes pour obtenir de meilleurs résultats. La toxicité et les effets indésirables lourds nécessitent la prise en charge des symptômes iatrogènes.

Un protocole de chimiothérapie doit répondre à plusieurs critères :

- Sélectivité vis-à-vis des cellules cibles afin de diminuer les effets secondaires;
- Synergie d'action ou potentialisation afin de limiter la résistance des cellules tumorales;
- Thérapeutique symptomatique pour lutter contre les effets secondaires des anticancéreux (émétisants, antidouleurs, antipyrétique, antihistaminiques, corticoïdes, facteurs de croissance hématopoïétique);
- Cures quelque fois répétitives mais espacées.

Les anticancéreux peuvent être classés selon leur mécanismes d'action ou bien par familles :

- **Mécanisme d'action des anticancéreux :**

- ✓ **Les drogues non cycle-dépendantes ou dose-dépendantes :**

Ils agissent sur toutes les populations cellulaires en division et notamment sur les cellules souches multipotentes de la moelle osseuse.

- ✓ **Les drogues cycle-dépendantes :**

Ils attaquent la cellule pendant toute la durée du cycle cellulaire. On rappelle que le cycle cellulaire comprend essentiellement une période active et une période de repos. La période active se compose de 4 phases : G1, S, G2 et M. La période de repos G0 comprend des cellules susceptibles d'entrer dans le cycle à tout moment. Les anticancéreux n'ont aucune action sur les cellules en période de repos. Ceci explique pourquoi avant l'administration des médicaments phase ou cycle-dépendants, il est intéressant d'avoir le maximum de cellules dans le cycle cellulaire et non plus en phase G0 : on parle de phénomène de **recrutement**.

Le recrutement consiste à augmenter dans une tumeur le pourcentage de cellules en phase active. Par exemple, une première cure de chimiothérapie tuant un pourcentage élevé de cellules va induire un recrutement des cellules en G0. Ces cellules rentrent dans le cycle cellulaire et si on utilise une chronologie adaptée entre deux cures de chimiothérapie, on peut bénéficier de cette augmentation de cellules dans le cycle cellulaire pour rendre plus de cellules cancéreuses sensibles à la cure de chimiothérapie suivante. On induit un « stress de la cellule tumorale ». Ce recrutement peut être obtenu également par une réduction du volume tumoral grâce à un traitement chirurgical ou par radiothérapie

- ✓ **Les drogues phase-dépendantes :**

Ils attaquent la cellule pendant une seule phase du cycle cellulaire pour cela, lors de l'administration d'un médicament phase dépendant, il est nécessaire d'avoir

le maximum de cellules dans la phase où l'agent cytotoxique agit. Le blocage des cellules dans une phase déterminée du cycle s'appelle la **synchronisation**. Ce blocage peut s'effectuer par l'administration de plusieurs médicaments dans une séquence chronologique connue.

- **Les 4 grandes familles d'anticancéreux : (voir Figure 1)**

- ✓ **LES ANTIMETABOLITES** : Ils peuvent interférer avec les étapes essentielles de la synthèse de l'ADN ou de l'ARN, soit par inhibition spécifique d'une des enzymes impliquées dans cette synthèse, soit par inhibition compétitive d'une réaction enzymatique, soit par intégration fautive du composé lorsqu'il présente une analogie de structure avec le métabolite substitué. Agissent à la phase S du cycle : médicaments « phase dépendant », Responsables de la mort de la cellule.

- Antagonistes foliques : Le principal est le « **méthotrexate** ».

- Antagonistes pyrimidiques : « **5 Fluorouracile** », « **Gemcitabine** », « **Cytarabine** », « **Capécitabine** ».

- Antagonistes puriques : « **6 mercaptopurine** », « **6 thioguanine** », « **Fludarabine** », « **La cladrabine** ».

- ✓ **LES AGENTS ALKYLANTS** : Un médicament alkylant agit en substituant un radical alkyl réactif à un proton d'une structure nucléophile hautement réactive de l'ADN. Il en découle la formation de ponts intercaténaux ou intracaténaux non réparables. On a donc une altération de structure de l'ADN ainsi qu'une interférence lors du transfert de l'information entre ADN et ARN.

- Les dérivés de la moutarde azotée : « Le Cyclophosphamide »
 - le Sulfonate d'alkyl : « Busulfan »
 - Nitrosourées : « Carmustine », « Lomustine »
 - Les triazènes : Dacarbazine. Temozolomide Procarbazine
 - les Sels de Platine : « Cisplatine », « Carboplatine », « Oxaliplatine »
- ✓ **LES AGENTS INTERCALANTS** : l'Intercalation est l'insertion d'une molécule polycyclique entre les plateaux que constituent deux paires de bases contiguës de l'ADN. La conséquence de l'intercalation est une désspiralisation de l'ADN, responsable d'une inhibition de la réplication et la transcription de l'ADN. Ils ne sont pas « phase dépendant », la plupart sont des antibiotiques.
- ✓ **LES ANTIFUSORIAUX OU POISONS DU FUSEAU** : Agissent sur le fuseau cellulaire en bloquant la mitose. Spécifiques de la phase M – « phase dépendant »
- Alcaloïdes de la Pervenche : « Vinblastine », « Vincristine »
 - Taxanes : « Paclitaxe », « Docétaxel » [4], [5]

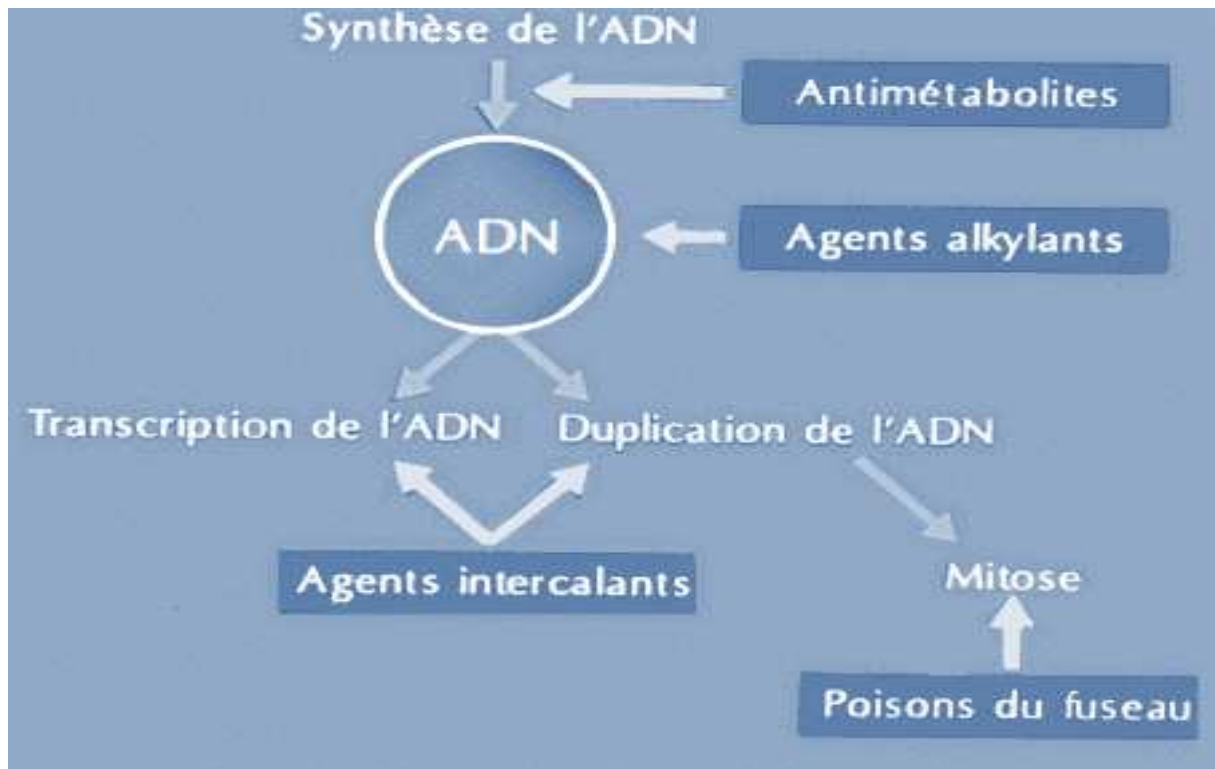


Figure 1 : schéma des familles d'anticancéreux selon leurs sites d'actions. [5]

2. Préparation des médicaments anticancéreux injectables à l'hôpital

La préparation de chimiothérapie, au début des traitements anticancéreux, était réalisée dans les unités de soins par les infirmiers, au fur et à mesure de l'arrivée des patients dans les services cliniques, comme la majorité des traitements injectables. Dans le même temps, une littérature de plus en plus abondante mettait en évidence une toxicité des produits de chimiothérapie envers le personnel soignant qui préparaient et administraient les traitements anti-cancéreux, amenant les acteurs du réseau de santé à revoir leurs pratiques.

Dès l'apparition des premières URC dans les années 1980, le circuit des chimiothérapies a été réévalué, sécurisé et rationalisé par une production centralisée au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI) [6], [7].

La manipulation des cytotoxiques au sein des URC a permis une meilleure protection du produit, du personnel et de l'environnement, cependant selon une enquête de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) effectuée dans plus de cinq cents centres hospitaliers, la formation semble très insuffisante sur des points spécifiques comme le transport. En effet, lorsque la préparation est centralisée, les transports ne se font en conteneurs spécifiques que dans 28 à 58% des cas. L'étiquetage des préparations réalisées est par contre respecté dans plus de 95% des cas. En outre, les personnes n'utilisant les chimiothérapies anticancéreuses que de manière occasionnelle manquent d'informations sur la conduite à tenir en cas d'accident. L'enquête met en évidence une absence de consignes dans 30 % des cas de dispersion. Il a été constaté qu'il n'existe aucune consigne dans environ 10% des cas lorsque l'utilisation de chimiothérapie anticancéreuse est intensive, d'où la nécessité d'une bonne formation et qualification du personnel manipulant les cytotoxique [8].

3. Cadre normatif et réglementaire

3.1 Cadre réglementaire

La centralisation de la préparation des anticancéreux est recommandée et elle est obligatoire pour les établissements centres de référence en cancérologie [9]. Ces locaux doivent être conformes à la réglementation en vigueur.

La réglementation est constituée par des textes du Code du travail qui concernent essentiellement la prévention des risques professionnels et des textes du Code de la santé publique garantissant la qualité du médicament.

- **En France**

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

Dans ce rapport, des recommandations sont destinées aux personnels de l'industrie pharmaceutique et aux infirmières dans les services de soins manipulant des anticancéreux. Il est rappelé que « toute infirmière amenée à manipuler des cytotoxiques doit bénéficier d'un équipement, d'une formation et d'une information ». Dans les centres anticancéreux et les hôpitaux où des quantités importantes cytotoxiques sont manipulées, il est recommandé de centraliser l'unité de préparation des cytotoxiques. Cette centralisation doit être soit à la pharmacie de l'hôpital, soit dans le service de chimiothérapie dans une pièce équipée à cet effet. Dans les autres hôpitaux (...) des mesures minimales doivent être prise : « gants adaptés, blouses à poignets serrés, lunettes de protection, masques... » [10].

- ✓ **Circulaire DGS/DH/ n°98/213 du 2mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés**

Cette circulaire stipule que les sites de référence en cancérologie et les sites orientés vers la cancérologie disposent d'un plateau technique comportant « une pharmacie assurant la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux ». Cette circulaire va conduire inéluctablement à une centralisation des reconstitutions dans les établissements hospitaliers ayants ayant une activité de cancérologie.

Ce chapitre met en lumière la complexité de la réglementation de ce domaine, dans l'attente de la publication d'une ligne directrice [11].

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

La circulaire du 22 février 2005 précise les modalités de l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements de santé. Parmi celles-ci, il est stipulé que les préparations des chimiothérapies anticancéreuses ne peuvent pas être effectuées sur une simple paillasse, en raison de leur toxicité démontrée, mais réalisées dans des conditions particulières, c'est-à-dire dans des unités spécifiques (URC, URCC, UPCO...) avec isolateur ou hotte à flux laminaire et sous la responsabilité d'un pharmacien [12].

• **Au Maroc**

Au Maroc, l'absence de textes de loi qui régissent la préparation de chimiothérapie anticancéreuse sauf celle relative à la gestion des déchets cytotoxiques.

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

- **Article3 :** Classifie les déchets médicaux et pharmaceutiques selon leurs caractéristiques et leur nature en 4 catégories, les déchets cytostatique et cytotoxique sont classés en catégorie 2

- **Article4 :** « Les générateurs des déchets médicaux et pharmaceutiques sont tenus de mettre en place un système de gestion interne qui comprend notamment :

- la désignation d'une unité responsable de la gestion de ces déchets ;
- la disposition d'un personnel qualifié et formé à l'exercice des activités de gestion de ces déchets;

- la tenue d'un registre pour inscrire les quantités, la catégorie, l'origine des déchets produits, collectés, stockés et éliminés. » [13].

3.2 Cadre normatif

✓ Bonnes pratiques de préparation 2007 :

Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées selon leur niveau de contamination ...

Au repos, ces zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulaire correspondant aux différentes classes.

Les zones sont soumises à une surveillance microbiologique « en activité » afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.

Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance particulaire et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, les procédures imposent des mesures correctives.

Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la libération des préparations terminées [2].

II. La salle propre et préparation de la chimiothérapie anticancéreuse

1. Définition

Depuis la parution de la norme NF ISO 14644-1 en 1999, le terme «salle blanche» a été remplacé par le terme de «salle propre» même si l'expression «salle blanche» est encore utilisée. Rappelons la définition d'une «salle propre» suivant la norme NF EN ISO 14 644-1 : Salle dans laquelle la concentration en nombre de particules en suspension dans l'air est maîtrisée, construite et utilisée de façon à réduire au minimum l'introduction, la production

et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce, et où les paramètres relatifs au fonctionnement en condition de propreté, comme par exemple la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés comme il convient [14].

Les salles propres et les environnements maîtrisés apparentés fournissent des moyens pour maîtriser la contamination particulaire de l'air, à des niveaux appropriés pour les activités sensibles à la contamination.

2. Historique

Comme tout élément technique dans notre monde la salle propre et plus généralement les salles à empoussièrement contrôlé ont une histoire, un historique de test, d'avancées significatives mais aussi de désillusions. Les dates importantes dans l'histoire des salles blanches :

- **1855** : Brunel installe un système de ventilation mécanique dans un hôpital afin de gérer le débit d'air « propre » entrant dans la chambre du patient.
- **Début 1900** : L'hôpital Royal Victoria est construit avec un système de ventilation. Le résultat est décevant car il y a un réel manque de connaissances techniques.
- **1946** : Bourdillon et Colebrook instaurent les notions de taux de brassage et de cascade de pression.
- **1960** : Le professeur Sir John Charnley met en place un système à flux laminaire avec une vitesse de 0,3 m/s mais seulement au niveau de la zone stérile de la salle d'opération.
- **1962** : Premier article sur la conception des salles propres dans le milieu hospitalier et prise en compte de la personne comme source particulaire.

- **1963** : Première norme sur les salles propres la Fédérale Standard 209.
- **1966** : Sir John Charnley réalise une installation à fort débit d'air mais faible vitesse, de l'ordre de 0,3 m/s. Cette installation permet de diminuer de façon considérable le nombre d'infections.
- **1981** : Norme française AFNOR X44101 pour la définition des classes d'empoussièrement.

Il a fallu près de 100 ans pour que des techniques et une ligne de conduite soient définis pour la mise en œuvre des salles blanches [15].

3. Exemple d'un schéma d'une salle propre

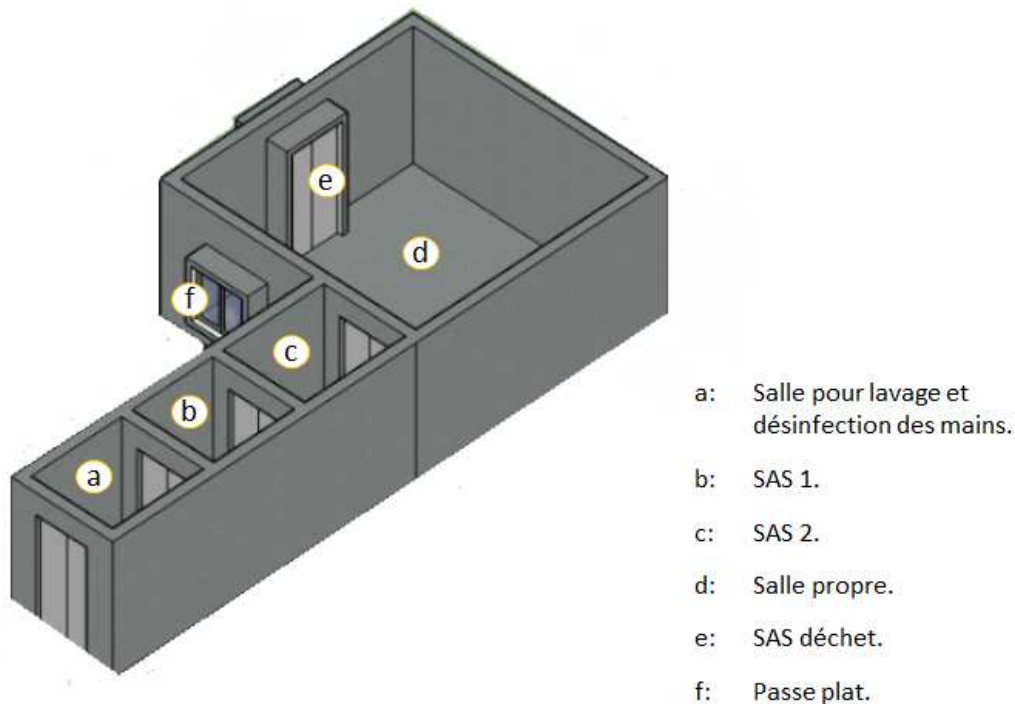


Figure 2 : Exemple de schéma d'une ZAC.

4. Equipement de préparation de la chimiothérapie

4.1 Equipement de préparation manuel

4.1.1 Poste de sécurité microbiologique (PSM)

4.1.1.1 Définition

Enceintes ventilées destinées à assurer une protection du manipulateur et de l'environnement vis-à-vis des produits toxiques par une ventilation qui s'oppose à leur sortie vers le manipulateur et une filtration à très haute efficacité (filtre HEPA) de l'air avant son rejet [16].

Le flux d'air laminaire a été inventé pour éviter la contamination microbienne quand il s'agit de manipulations biologiques ou la protection contre la pollution particulaire.

L'air traverse un Filtre de Haute Efficacité « High Efficiency Particulate Air Filter » (HEPA), puis est diffusé en un flux rectiligne et perpendiculaire à son plan d'émission et au plan de travail dirigé vers l'utilisateur pour protéger la manipulation, ou parallèle à la position du manipulateur pour le protéger également.

Les hottes à flux laminaire sont généralement équipées d'une lampe UV-C à effet germicide pour stériliser le plan de travail et son contenu lorsqu'il n'est pas utilisé [17].

4.1.1.2 Classification des PSM

Selon la norme EN 12469, il existe trois types de PSM (les PSM I, II, III) qui se différencient par les moyens technologiques mis en œuvre et les niveaux de protection atteints [16].

- **Classe I** : hotte aspirante
Enceinte ventilée partiellement ouverte sur le devant
(Pas de protection du produit)
- **Classe II** : hotte à flux laminaire d'air filtré HEPA
Enceinte partiellement ouverte, Ventilation par un flux unidirectionnel descendant (laminaire) d'air filtré.
2types :
 - **A** (rejet dans la pièce)
 - **B** (rejet hors de la pièce)
- **Classe III** : boîte à gants avec flux d'air filtré HEPA non laminaire
Pas d'ouverture directe, deux manchons terminés par des gants (barrière physique).

Les postes de sécurité microbiologique ne sont pas tous applicable aux cytotoxiques en raison de leurs niveaux de protection seul le PSM type IIB (HFLV) et PSM type III sont utilisé [18], [19].

a) PSM type IIB :

Les postes de sécurité microbiologique du type II (voir figure 3) sont des enceintes susceptibles de constituer une base acceptable pour la définition d'un poste de manipulation des cytotoxiques (PSC) tant que la fréquence des manipulations ne justifie pas l'emploi d'un système clos. Ils doivent répondre aux spécifications suivantes :

- Pour assurer simultanément la protection du personnel et de la manipulation, le schéma de leur ventilation doit correspondre à celui des PSM du type II équipés de systèmes de régulation des débits avec alarmes.

- Il doit comporter trois filtres à très haute efficacité :
 - Le premier, situé juste en aval du plan de travail, limite les volumes pollués et facilite le nettoyage du poste ;
 - Le deuxième, situé à l'extraction du PSM, complète l'efficacité de filtration du premier et agit comme sécurité en cas de défaillance de celui-ci ;
 - Le troisième, situé au plafond du volume de travail, sert principalement à la filtration de l'air recyclé et agit comme sécurité en cas de défaillance du premier.
- Son plan de travail doit de préférence être plein (non perforé) car il est courant que les manipulations aient lieu sur des surfaces de papier absorbant qui, lorsqu'elles sont de grande dimension, obturent une proportion notable de la surface aspirante des plans de travail perforés.

L'air extrait des PSC dans le laboratoire ne peut être recyclé, et doit être rejeté à l'extérieur du bâtiment, car les polluants gazeux générés par la manipulation posent un problème d'épuration (les polluants doivent être identifiés, avoir un épurateur et un moyen de contrôle adapté pour chacun d'entre eux).

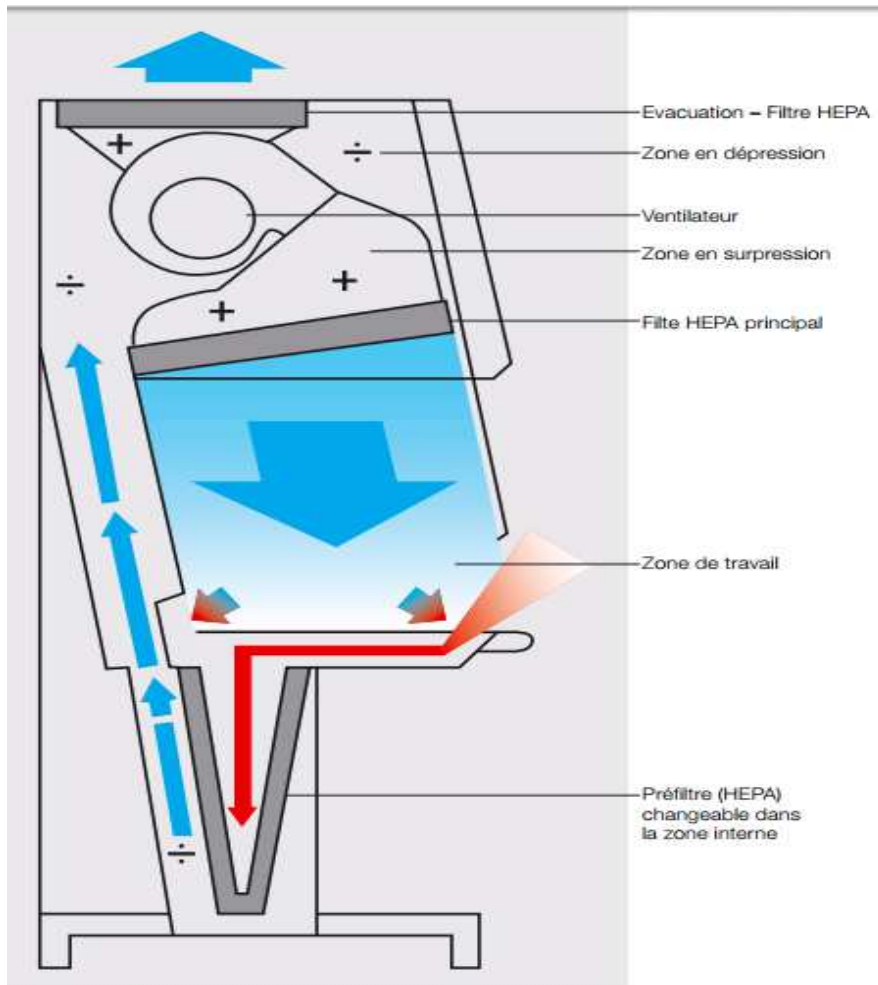


Figure 3 : Schéma d'un poste de sécurité microbiologique du type II B [20].

b) PSM type III :

Le volume de travail en dépression, des PSM de type III (voir figure 4), ne comporte pas d'ouverture directe vers le laboratoire ; l'accès à la manipulation est assuré par deux manchons souples terminés par des gants. L'air aspiré dans le laboratoire traverse un filtre à très haute efficacité, circule dans un volume de travail, puis est extrait après une nouvelle filtration à très haute efficacité. L'absence d'ouverture directe assure un haut niveau de protection de l'opérateur. L'entrée et la sortie du matériel se font généralement grâce à un sas

double portes. A la différence de l'isolateur le PSM III n'est pas stérile et n'est pas stérilisé. Il dispose toutefois d'une fenêtre qui peut être ouverte pour des besoins de nettoyage et de décontamination manuelle. Il est une configuration intermédiaire entre un PSM type II et un isolateur.

Les PSM de type III assurent la protection du produit contre les polluants présents dans le laboratoire, mais ils n'assurent pas la protection du produit contre la contamination croisée car l'écoulement de l'air au sein du volume de travail n'est pas unidirectionnel [16], [21].

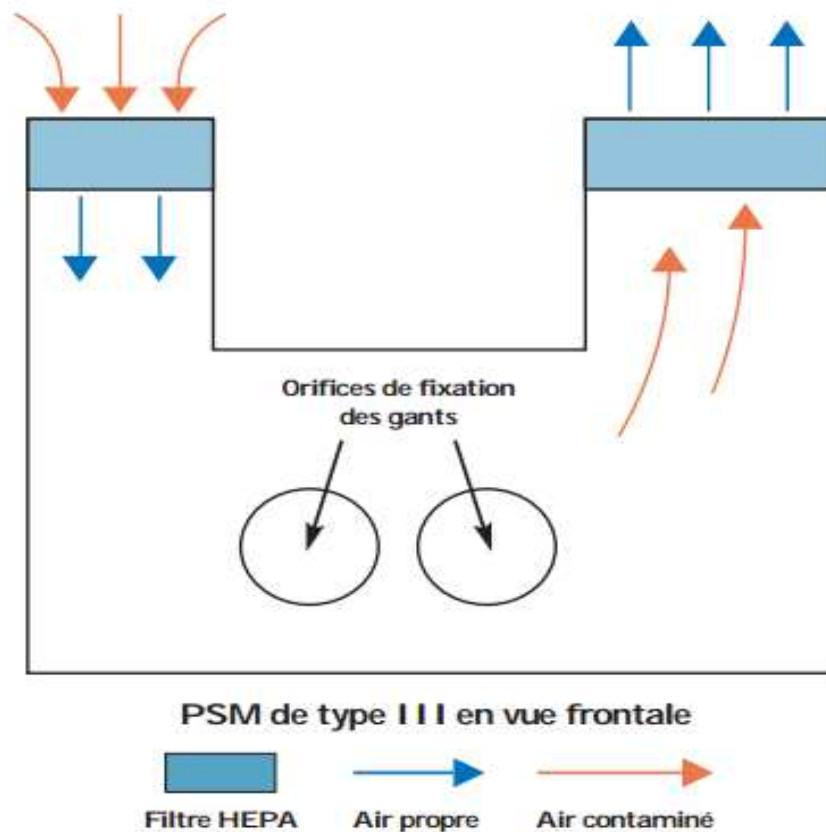


Figure 4 : Schéma d'un poste de sécurité microbiologique du type III en vue frontale [16].

- **Objectifs de protection de chaque type de PSM : (Voir tableau I)**

Tableau I : Les objectifs de protection en fonction du type de PSM.

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 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 efficace*	Oui si écoulement 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 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

* Les mentions 'écoulement d'air conforme 'et 'filtration d'air conforme' signifient que le PSM fonctionne dans des conditions normales et validées.

4.1.1.3 Manipulation sous hotte a flux laminaire

Les conditions requises pour travailler sous hotte à flux laminaire selon les Bonnes Pratiques d'Utilisation :

- **Préparation de la hotte :**
 - ✓ Remettre la hotte en marche pour une période minimale de 30 minutes avant de la nettoyer et/ou de la désinfecter. Idéalement, la hotte devrait fonctionner 24 heures sur 24.
 - ✓ Désinfecter la surface de tout matériel entrant sous la hotte ;
 - ✓ Placer la poubelle à l'intérieur de la hotte jusqu'à la fin du travail ;

- ✓ Déterminer un côté « sale » et un côté « propre » et opérer du « propre » vers « sale » ;
- ✓ Placer le matériel vers la grille du fond ;
- ✓ Changer les gants après avoir décontaminer la hotte.
- **Préparation de la place de travail sous la hotte**
 - ✓ Mise en place préalable du matériel ;
 - ✓ Matériel supplémentaire est stocké en dehors de la hotte ;
 - ✓ Mouvements lents et perpendiculaire à l'axe d'ouverture frontal du poste ;
 - ✓ Eviter tout autre mouvement abrupt dans la salle environnante.
- **Méthode de travail**
 - ✓ Ajuster la hauteur de la chaise (visage au-dessus de l'ouverture face à la fenêtre ;
 - ✓ Attendre 1 à 2 minutes après l'introduction des mains sous le flux ;
 - ✓ Ne pas coller les bras sur le plancher de la hotte ;
 - ✓ Garder toujours dégagée la grille frontale de reprise ;
 - ✓ Opérer toujours au milieu de la place de travail.
- **Emplacement des objets sous « HFLA »**
 - ✓ Ne pas mettre les mains entre le produit et l'origine du flux d'air ;
 - ✓ Ne pas coller les bras sur le plancher du HFLA ;
 - ✓ Ne pas pulvériser contre les filtres HEPA ;
 - ✓ Toujours dégager la ventilation ;
 - ✓ Travailler dans la zone de protection optimale ;
 - Eviter de travailler dans les 10cm des bords ;
 - Placer les petits flacons du coté filtre HEPA ;
 - Répartir et espacer les flacons la largeur du flux [22].

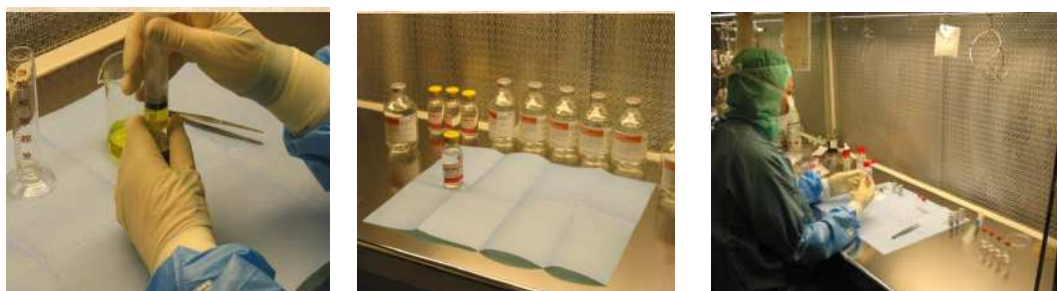


Figure 5 : Emplacement des objets sous hotte a flux d'air laminaire [22].

4.1.1.4 Distances minimales pour l'implantation de PSM

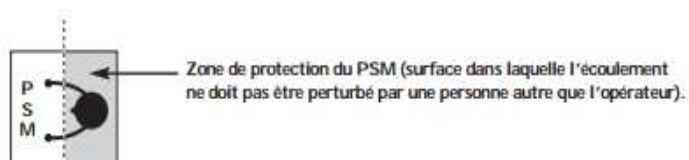
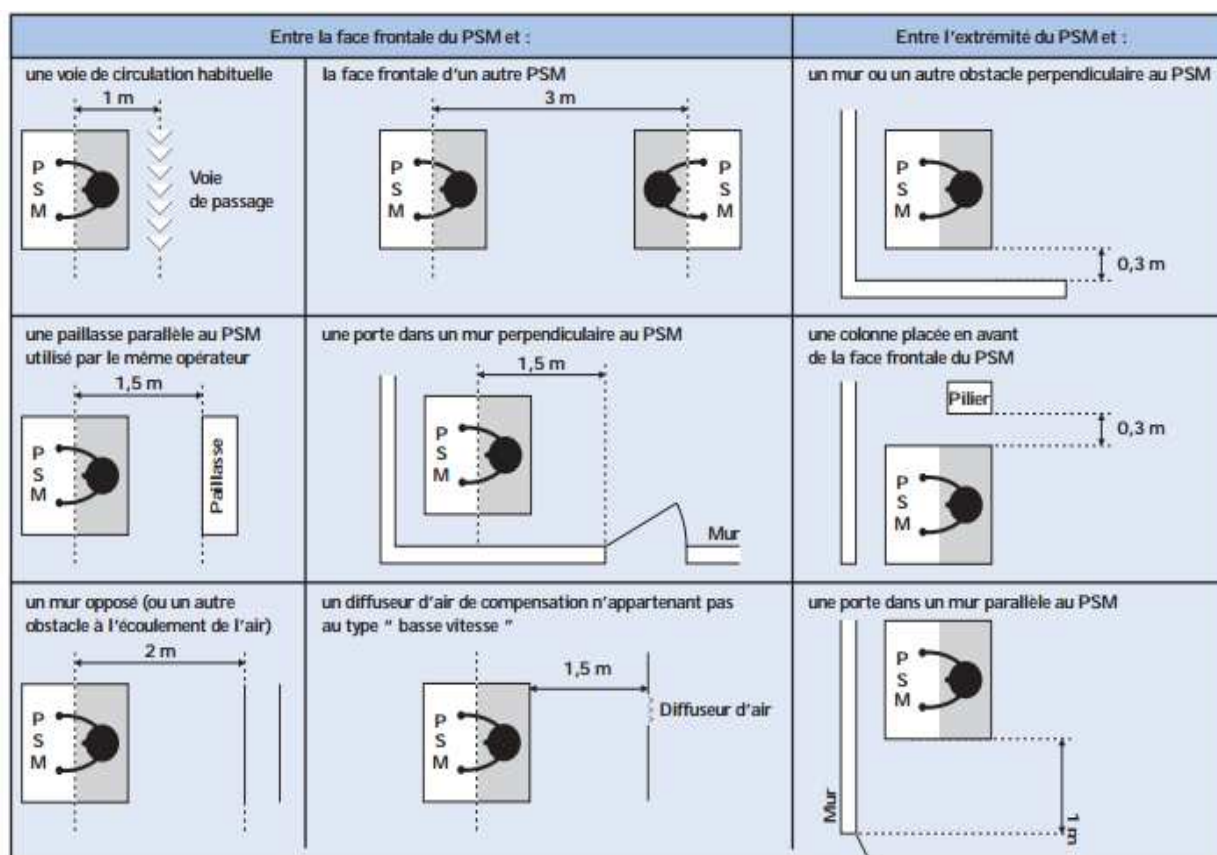


Figure 6 : Schema des distances minimales conseillées pour l'implantation de PSM [16].

4.1.1.5 Qualification d'un PSM

Réalisée à minima sur une base annuelle, la qualification d'installations est une garantie essentielle de la qualité des productions générées et une assurance de la bonne protection des opérateurs.

➤ **Vérification de l'intégrité des filtres :**

L'étanchéité et l'intégrité des filtres HEPA installés sur le Poste de Sécurité Microbiologique (PSM) sont testées en soumettant le poste à un aérosol émis en amont et en mesurant la permanence de l'aérosol en aval des filtres.

➤ **Mesure de l'empoussièrement dans l'enceinte à atmosphère contrôlée**

La détermination de la classe particulaire de l'ambiance dans l'enceinte est réalisée selon la norme ISO 14644-1.

➤ **Mesure des vitesses de soufflage**

Les vitesses sont mesurées à l'aide d'un anémomètre à fil chaud et à la valeur nominale de consigne du Poste de Sécurité Microbiologique (PSM).

➤ **Mesure des vitesses de rejet**

Les vitesses sont mesurées à l'aide d'un anémomètre à fil chaud et à la valeur nominale de consigne du Poste de Sécurité Microbiologique (PSM).

➤ **Visualisation du sens du flux**

Visualiser le sens du flux aéraulique et détecter l'éventuelle présence de zones mortes dans l'enceinte à l'aide d'un tube fumigène.

➤ **Les paramètres de sécurité**

Vérifier le bon fonctionnement des alarmes visuelles et/ou sonores concernant l'ouverture frontale et le débit de rejet du Poste de Sécurité Microbiologique [14], [23].

4.1.1.6 Maintenance / Entretien

- Par le personnel de laboratoire
 - vérification visuelle de l'état physique (propreté, fissure, oxydation...).
 - vérification de l'état fonctionnel (vibration et fonctionnement des dispositifs d'alarme et de protection...).
 - vérification des indicateurs (témoin de colmatage des filtres, manomètre, état des dispositifs de signalisation, compteur horaire...).
- Par une société de contrôle (à réaliser annuellement)
 - vérification de l'implantation
 - vérification de l'état général
 - vérification du fonctionnement
 - vérification des alarmes
 - vérification de la protection produit, opérateur et laminarité du flux
 - vérification des vitesses / débits
 - vérification de l'intégrité et du colmatage des filtres
 - vérification de la classe particulière [24].

4.1.2 Isolateur

4.1.2.1 Définition d'un isolateur

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), l'isolateur est une enceinte close qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants directement avec l'environnement extérieur, et dont les qualités microbiologiques et particulières doivent répondre aux exigences définies par celles-ci. En effet, l'isolateur est un équipement qui emploie des techniques de barrière physique étanche pour effectuer la séparation entre un environnement interne maîtrisé, où est réalisée la préparation, et un environnement extérieur, où se trouve le

manipulateur. L'environnement intérieur fait partie des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) et doit répondre aux contraintes de la classe A. L'isolateur est constitué principalement d'une ou plusieurs enceintes dont un système de décontamination et un ou plusieurs systèmes de transfert avec l'extérieur, permettant de maîtriser les flux entrants et sortants. La mise en œuvre de ces mesures de protection permet donc de protéger le produit fini d'une contamination microbiologique et l'environnement externe d'une contamination chimique. Les autres avantages à l'utilisation d'un isolateur pouvant être cités, sont : un environnement environnant moins exigeant, une réduction des coûts énergétiques, une optimisation des coûts des médicaments grâce à la gestion des reliquats, une gestion des déchets sécurisée et une conception modulaire. Ce concept d'isotechnie associe les notions de confinement (étanchéité), de traitement de l'air, de stérilisation de surface et de transfert [2], [25].

4.1.2.2 Surpression/ dépression

Il existe des isolateurs en surpression et d'autre en dépression par rapport à la pression de la salle.

La surpression ou la dépression de l'enceinte de l'isolateur est assurée par un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air, et pourvu de filtres HEPA en amont et en aval. Les BPP mentionnent que « les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe, sauf dans les cas des préparations des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ».

Le cas des médicaments cytotoxiques est donc complexe : il s'agit de substances dangereuses mais également de médicaments stériles. Les deux

options sont retrouvées au sein des URC, mais suivant l'option retenue, le classement de la ZAC dans laquelle se trouve l'isolateur sera différent. En effet, pour un isolateur en dépression, l'exigence de qualité particulière sera plus élevée que pour un isolateur en surpression. Les BPP exigent une ZAC de classe C pour un isolateur en dépression, alors qu'une classe D suffit dans le cas d'une enceinte placée en surpression. La zone de préparation elle-même, c'est-à-dire l'enceinte de l'isolateur, doit être une classe A dans les deux cas [26].

4.1.2.3 Structure d'un isolateur

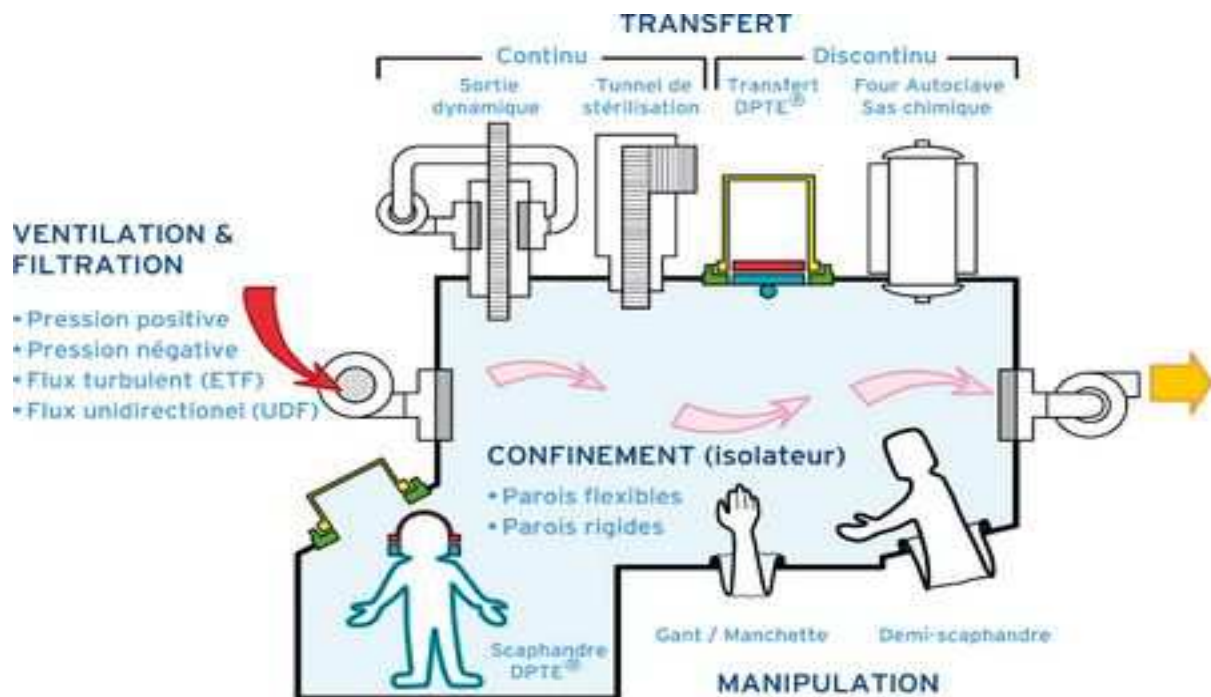


Figure 7 : Structures et fonctions des différents types d'isolateur [27]

4.1.2.4 Fonctions d'un isolateur

4.1.2.4.1 La barrière de confinement

Elle sépare l'environnement confiné, situé au plus près du produit, de l'ambiance naturelle. Elle peut être fabriquée en matériaux souples (films de polychlorure de vinyle) ou rigides (panneaux en polyméthacrylate de méthyle ou en verre, tôles d'acier inoxydable) qui seront choisis en fonction de différents critères, tels que leur facilité de nettoyage, leur résistance aux corrosions par les éléments internes ou environnants, leur résistance mécanique, leur compatibilité chimique avec les produits manipulés à l'intérieur et à l'extérieur de l'isolateur (pour éviter les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque), leur capacité à ne pas générer d'électricité statique, notamment pour la manipulation des poudres, et enfin leur prix.

4.1.2.4.2 La ventilation contrôlée

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air. Le flux d'air, à l'intérieur de l'isolateur, peut être unidirectionnel ou, le plus souvent, non-unidirectionnel (turbulent). Des filtres à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA, H14, etc.) sont présents en amont et en aval du circuit de ventilation ainsi que des pré-filtres en amont de l'enceinte pour éviter la saturation de ces filtres absolus. L'air peut provenir de l'extérieur, à condition que température et hygrométrie soient maîtrisées, ou de l'intérieur de la zone à atmosphère contrôlée. Ce système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression (protection de la préparation) ou en dépression (protection du manipulateur) selon les objectifs de protection fixés et la nature des produits manipulés. La maîtrise des pressions est le facteur clé pour assurer le confinement de l'air.

Les renouvellements d'air dans l'isolateur doivent être suffisants pour éviter la contamination du local de préparation et l'accumulation de produits toxiques. L'air interne de l'isolateur ainsi que les vapeurs d'agent stérilisant doivent obligatoirement faire l'objet d'une évacuation vers l'extérieur du bâtiment dans le respect des règles de protection de l'environnement.

Un système d'extraction externe au système de ventilation propre de l'isolateur peut être ajouté afin de garantir une stabilité des pressions et d'optimiser l'extraction.

4.1.2.4.3 La stérilisation de l'air et des surfaces

Un système annexe à l'isolateur permet, d'une part, de stériliser l'ambiance interne du confinement (l'air, les surfaces et les parois de l'isolateur) et d'autre part, le matériel permettant les préparations (sas de décontamination). Ce sas comprend alors, comme l'isolateur de travail, un double système de filtration amont-aval et bénéficie d'une ventilation autonome. La communication avec l'enceinte de préparation est réalisée par un dispositif étanche. La stérilisation fonctionne en général par nébulisation ou évaporation d'un agent chimique sous forme gazeuse, qui reste au contact pendant un temps validé. L'agent stérilisant est ensuite évacué du confinement par le système de ventilation et remplacé par de l'air filtré. Ce procédé de décontamination dépend de plusieurs paramètres : volume à stériliser, matière plastique des emballages, appareil de production des vapeurs, température, hygrométrie, temps d'exposition, qualité de l'air et des filtres HEPA utilisés. Le volume de la charge doit être défini lors de la qualification du sas réalisée selon la charge « type » d'un fonctionnement normal. Le système de stérilisation dépend également du choix d'un stockage interne dans l'isolateur ou d'un travail en flux tendu impactant la fréquence et la

durée des sas de décontamination ainsi que le volume de charge nécessaire. Dans ce cas l'opération de stérilisation ne peut être dissociée de la production.

4.1.2.4.4 L'ergonomie des dispositifs de transfert

Une ergonomie adaptée est essentielle pour permettre une utilisation confortable et sans risque de l'isolateur. Les interventions des opérateurs à l'intérieur de l'enceinte de confinement sont réalisées par l'intermédiaire de «gants montésou» intégrés sur manchettes, sur demi-scaphandres ou sur scaphandres. Ces systèmes qui s'interfacent de manière étanche sur les parois des isolateurs, permettent à l'opérateur de travailler sur le produit tout en restant à l'extérieur de la zone confinée. Les aspects ergonomiques à prendre en compte pour la conception d'un isolateur sont une bonne connaissance de toutes les opérations à effectuer, la définition précise des éléments et produits à entrer et sortir de l'isolateur ainsi que de leurs différents cheminements, l'agencement intérieur (étagères, barres et crochets supports, etc.), et enfin le type, la position des systèmes d'évacuation et de récupération des déchets.

4.1.2.4.5 Les transferts

L'une des plus importantes difficultés du traitement des produits stériles est de les introduire, ainsi que leurs emballages dans les enceintes de confinement en maintenant leur qualité microbiologique et sans les contaminer. Il existe différents systèmes :

✓ Les systèmes polyvalents entrée/sortie des produits :

Le système double porte de transfert étanche (DPTE) permet la communication de deux enceintes stériles grâce à quatre éléments qui agissent par recouvrement mutuel de surface garantissant l'étanchéité. Le système est

constitué d'une partie rigide permettant la mise en place d'un sac prstrilis et d'une partie souple ou rigide sur laquelle sont montés deux mini-filtres HEPA permettant la stérilisation du conteneur.

Le système est composé d'une partie fixe montée sur la paroi de l'isolateur et d'une partie mobile (conteneur à usage unique stérile prolongé par une gaine en polyéthylène) renfermant les produits à entrer. Le conteneur autoclavable, principalement utilisé pour l'entrée de matériel dans l'isolateur avec stérilisation préalable dans un autoclave est muni sur la face postérieure d'un filtre hydrophobe et sa connexion à l'isolateur se fait par l'intermédiaire d'une porte DPTE.

Le conteneur d'urgence composé d'une porte DPTE permettant sa connexion à l'isolateur, d'une cape en PVC munie de deux mini filtres HEPA (entrée/sortie) permettant sa stérilisation et d'une grille en inox pour la disposition des produits. Ce conteneur permet de répondre à des besoins urgents en produits avec un temps de stérilisation court et non stables à l'autoclave.

✓ **Les systèmes spécifiques de sortie des préparations et/ou déchets :**

- Pour la sortie des préparations et des déchets certains dispositifs sont proposés pour permettre une sortie en système clos (systèmes Tubing et Biosafe) permettant d'associer l'opération de sortie à celle du conditionnement. D'autres systèmes qualifiés de dynamique assurent uniquement la sortie. Le système Tubing, est composé de 40 mètres de gaine polyéthylène transparente radiostrilise, montée sur un ensemble goulotte-DPTE. Ce système est non réutilisable et permet la sortie de 200 à 250 poches.

- Le système de sortie dynamique, possède un ventilateur d'entrée d'air, une entrée d'agent stérilisant, d'un filtre HEPA et de deux tubes en PMMA assemblés collés à 65° formant un toboggan pour la sortie des préparations. Ce système peut être en dépression ou en surpression, la cascade de pression étant primordiale afin de maintenir le confinement. De plus, un temps de latence doit être respecté entre les ouvertures du système [25].

4.1.2.5 Traitement de l'air et système de biodécontamination

Un isolateur comporte sa propre centrale de traitement de l'air (CTA), qui développe un flux unidirectionnel et filtré sur l'ensemble de l'isolateur. Les grilles de reprises habituelles d'une salle propre sont ici remplacées par des doubles portes qui vont permettre une reprise de l'air. Il n'y a ainsi aucun contact entre l'air de l'isolateur et l'air de la salle environnante

De plus, l'isolateur, de par ses barrières étanches, possède un atout primordial : celui de pouvoir être décontaminé par un agent sporicide gazeux : l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier est largement préféré pour des questions de corrosion et un suivi de concentration plus aisé [28, 29, 30, 31, 32] (Voir tableau comparatif en annexe 1).

- Exemple de modalité de biodécontamination de l'isolateur :

Le stérilisateur chauffe l'acide peracétique à 45°C et ses vapeurs sont propulsées par air comprimé à l'intérieur de l'isolateur comme parait dans la (figure 8). A la fin du cycle de stérilisation, un cycle d'aération a lieu afin d'évacuer les vapeurs résiduelles d'acide peracétique.

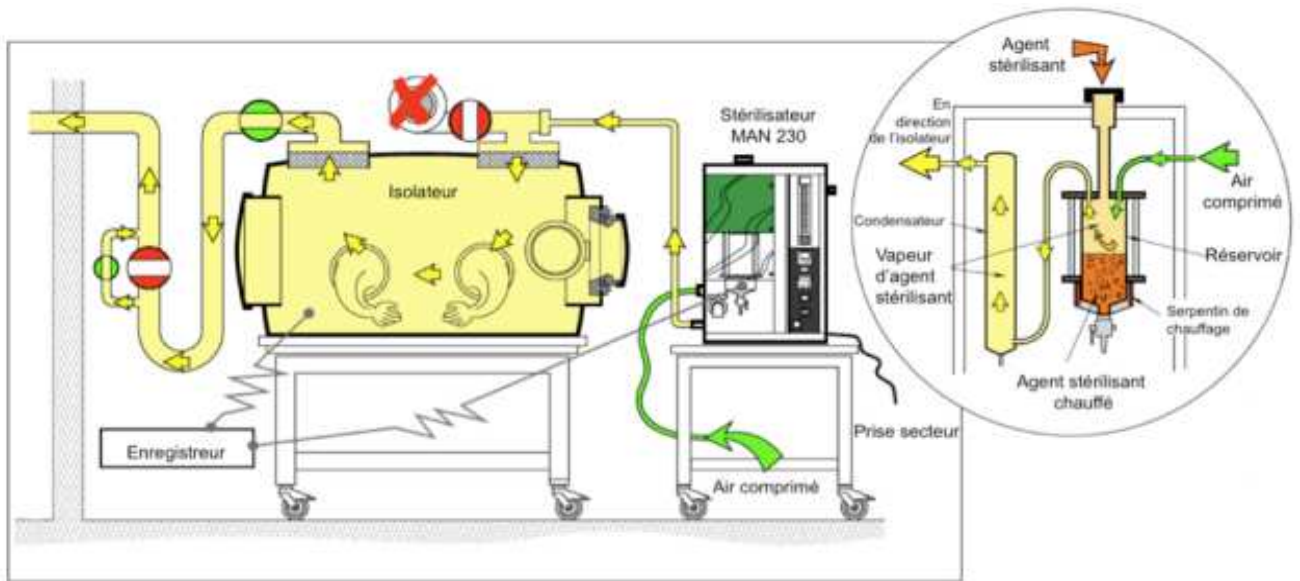


Figure 8 : Exemple de fonctionnement du stérilisateur de l'isolateur [33].

Cette biodécontamination s'effectue entre le nettoyage et le début de la chaîne de production. Une fois l'isolateur est biodécontaminé, plus aucune intervention humaine directe n'est possible au sein de l'isolateur : les portes restent closes. La décontamination sera notamment importante pour toutes les parties en contact indirect avec le produit : bol, rails et trémie d'alimentation des bouchons... [33].

4.1.2.6 Qualification d'un isolateur

Comme tout équipement, les isolateurs doivent être validés et qualifiés selon un plan de qualification bien déterminé. Le processus débute avec un cahier des charges définissant les besoins en termes d'activité, le plan d'implantation, le mode de fonctionnement, les systèmes de ventilation et de stérilisation souhaités et éventuellement des besoins particuliers (automates,

réfrigérateur, informatisation, etc.). Différents types de qualification sont ensuite réalisés [25]:

1. La qualification de conception (QC)
2. Qualification de l'Installation (QI)
3. Qualification Opérationnelle (QO)
4. Qualification de Performance (QP).

QC :

- Conception de la « pré-maturité » : formalisation
 - ✓ Des partenariats internes
 - ✓ Des besoins
 - ✓ De l'échéancier :
 - Mise en adéquation des locaux
 - Recrutement et formation du personnel
 - Mise des protocoles et informatisation des thérapeutiques
 - Appel d'offre, choix et qualification de la technique de production
- Conception « de la maturité » : expression des exigences

QI :

- Contrôle global de l'isolateur
- Certificat d'étalonnage de chaque appareil
- Manuels d'utilisation et de maintenance personnalisés
- Importance de la réception en usine puis sur site
- Etanchéité et confinement :

- ✓ Chute de pression sur 5min (1.6 Pa/min)
- ✓ Valeurs : seuil/ alerte/ action
- ✓ Quotidien pour les zones critiques
- ✓ Recours au test à l'ammoniac

QO :

- Contrôle des vitesses d'air et des débits
- Contrôle de la pression et des indicateurs manométriques
- Test d'intégrité des filtres HEPA
- Test de comptage des particules dans l'isolateur
- Test d'étanchéité de l'enceinte
- Test de fonctionnement des alarmes

QP :

- Visualisation des flux d'air
- Contrôles microbiologiques pour valider :
 - ✓ Le processus de nettoyage
 - ✓ Le processus de travail [34], [35]

4.1.2.7 Maintenance/ Entretien

Lors de l'acquisition d'un nouvel isolateur pour les reconstitutions des cytotoxiques, un contrat de maintenance doit être établi pour pouvoir garantir sa qualité dans le temps. Son objectif principal est double : garantir la stérilité des produits finis et la protection du personnel [36].

Il existe 2 types de maintenances :

- ▶ Maintenance interne réalisée par le personnel de la pharmacie et ;

▸ Maintenance externe réalisée par un prestataire en raison d'un manque de matériel spécifique.

L'entretien interne se fait au quotidien et doit minimalement inclure un nettoyage à l'eau stérile avec ou sans détergent (début ou fin de journée). Toutes les surfaces doivent également faire l'objet d'une désinfection à l'alcool isopropylique stérile à 70 % (AIPs70%) deux fois par jour (début, milieu ou fin de journée). Le préparateur doit attendre 5 à 10 minutes avant de débiter les manipulations afin de permettre une évaporation complète de l'AIPs70% ; Tout le matériel retiré de l'aire critique doit faire l'objet d'une désinfection avant d'y être à nouveau introduit [37].





La périodicité de la maintenance externe va dépendre de l'intensité de l'utilisation mais ne doit pas dépasser un an, ni être fixée en dessous de six mois. Son ordre idéal est de :

- S'assurer que l'environnement immédiat de l'isolateur correspond au cahier des charges initial vis-à-vis de sa qualité et ses performances ;
- S'assurer des conditions dans lesquelles les techniciens peuvent intervenir sur l'enceinte ;
- Effectuer un test d'étanchéité de l'isolateur;
- Effectuer un test d'étanchéité des systèmes DPTE fixes et mobiles ;
- Effectuer un test d'étanchéité des gants ;
- Effectuer un test d'efficacité des filtres HEPA ou ULPA ou les changer sans risque dans les utilisations toxiques ;
- Effectuer un test de fumée ou mesurer les débits/pressions des ventilations et extractions ;
- Effectuer un comptage particulaire de l'intérieur de l'enceinte dont la classe ISO doit correspondre au cahier des charges ;

- Confirmer les cycles de biodécontamination par un challenge sporicide ;
- Vérifier que les logiciels permettent un fonctionnement et une traçabilité aux différents niveaux d'utilisateurs [27].

4.1.3 Comparaison isolateur/hotte a flux laminaire

Tableau II : Tableau comparatif entre différents types de PSM et 'isolateur [19].

	PSM type II b (HFLV)	PSM type III	Isolateur P-	Isolateur P+
Prix approximatif	±100000 DH	±100000 DH	±500000 DH	±500000 DH
Environnement	Classe B	Classe C	Classe C	Classe D
Locaux	3 locaux : Administratif + stockage+ préparation	3 locaux : Administratif + stockage+ préparation	3 locaux : Administratif + stockage+ préparation	2 locaux : Administratif + (stockage + préparation)
Surface requise	±25m ²	±25m ²	±30-60m ²	±30-60m ²
SAS personnel	Oui	Oui	Oui	Oui
SAS produit	Oui	Oui	Oui	Non
Entrée produit et matériel	Désinfection externe + ôter emballage	Désinfection externe + ôter emballage	Stérilisation (15-20min)	Stérilisation (15-20min)
Délai	Pas de temps d'attente	Pas de temps d'attente	Temps de stérilisation	Temps de stérilisation
Protection	Aérodynamique	physique et aérodynamique	physique et aérodynamique	physique et aérodynamique
Vêtements spécifiques	 Classe B	 Classe C	 Classe C	

✓ **Comparaison d'un isolateur à pression négative par rapport à une hotte à flux laminaire :**

Avantages :

- Meilleure protection du personnel, car barrière physique totale
- Pas sensible au mouvement de l'air ambiant
- Accès à la salle plus rapide (moins de sas à franchir)
- Habillage plus simple car environnement classe C
- Filtre HEPA aussi dans le SAS (classe B)
- Coût de fonctionnement moindre, car environnement classe C

Inconvénients :

- Nécessite une personne supplémentaire qui installe le matériel dans les sas
- Flux turbulent
- Coût d'achat un peu plus élevé que celui d'un flux laminaire vertical.
- Coûts de maintenance plus élevés
- Rotation régulière pour les opérateurs pour éviter le risque de mal de dos ou d'épaule à cause de la position très figée [34].

4.1.4 Système de barrière à accès restreint (RABS)

La technologie du RABS (Restricted Access Barrier System) est apparue au début des années 90, notamment dans l'objectif de diminuer le risque de contamination sur des lignes existantes et non prévues pour isolateur.

Un RABS comme présenté dans la (figure 9) peut ainsi être défini comme un système ayant les principales caractéristiques suivantes:

- Des barrières rigides permettant une séparation physique de la zone de répartition aseptique. Ces barrières physiques n'ont cependant pas pour objectif

l'obtention d'une étanchéité. C'est ce qui constitue un point de différenciation avec les isolateurs

- Des systèmes de transfert permettant l'entrée du matériel et des consommables afin d'éviter l'exposition des surfaces stériles avec un air de classe inférieure - Toutes les surfaces qui ne sont pas en contact avec le produit devront être désinfectées avec un sporicide approprié
- La zone environnante devra être à minima en classe B (Iso 7)
- L'agencement du RABS et l'utilisation de boîtes à gants, d'hémiscaphandre et de systèmes automatisés devront permettre un accès à toutes les zones du RABS et ainsi limiter les ouvertures de portes à de rares interventions. Ces ouvertures devront se faire dans des conditions définies :

- Un nettoyage des surfaces devra être réalisé
- Un flux classe A adjacent au RABS, appelé « flux débordant » dans la suite de cet exposé, pourra permettre de sauvegarder l'intégrité aseptique du système.

Un RABS permet alors une séparation de la zone critique par une combinaison de deux types de barrières :

- Une barrière physique constituée des carters et gants
- Une barrière dynamique représentée par le flux laminaire et le différentiel de pression qui va permettre d'éviter l'entrée de contamination.

Un des points fondamentaux différenciant le RABS de l'isolateur est l'absence de véritable « décontamination » gazeuse permettant de stériliser les surfaces apparentes. Dans le cas du RABS, seule une peroxydation simultanée de la classe B et du RABS est possible. Il est alors impossible d'atteindre les mêmes concentrations et efficacités que lors d'une décontamination sous

isolateur. En effet, par le volume trop important, il est plus difficile de maîtriser parfaitement les paramètres. De plus, le caractère corrosif du peroxyde d'hydrogène sur les plastiques et autres matériaux de la classe B, empêche l'obtention des concentrations utilisables sous isolateur.



Figure 9 : Système de barrière à accès restreint (RABS) [39]

4.2 Equipement de préparation semi-automatique

L'équipement de préparation de cytotoxique semi-automatique (voir figure 10) est adapté pour certaines pharmacies avec au moins de 20.000 préparations par an. La machine augmente la productivité et optimise la qualité du produit.

La machine a été développée par des experts pour répondre aux besoins spécifiques des pharmaciens dans la production de la médication personnalisée dans les pharmacies hospitalières et les unités de reconstitution.

La machine est très compacte, son installation est simple et rapide. Le délai entre la livraison et la première utilisation est de l'ordre de quelques semaines. Toutes les pièces sont facilement accessibles pour réaliser le nettoyage et la désinfection.

Elle est entièrement contrôlée par l'ordinateur durant les opérations, ce qui permet à l'opérateur d'être disponible pour d'autres tâches ou pour préparer la production suivante. Le temps de l'opérateur est ainsi efficacement utilisé.

«Le nettoyage n'est pas pris en charge par l'automate, son environnement numérique avec commande de la machine est non « intégré » dans le carter, les préparations ne sont disponibles qu'une fois le cycle terminé et quant à la manipulation des produits finis : il reste au manipulateur à conditionner et étiqueter la préparation. »

Les facteurs critiques de sécurité tels que la précision du remplissage, la précision des déplacements, la stérilité, le contrôle de contamination et l'intégrité du produit ont tous été testés selon les normes des BPF et approuvés de manière pratique dans les Centres de Préparation de Fresenius Kabi [40].

▪ **Caractéristique**

- Distribution contrôlée par gravimétrie.
- Enregistrement électronique de chaque étape de la production.
- Le contact minimal entre les poches et les flacons réduit le risque de contamination.
- Peut-être interfacé avec les systèmes informatiques de la pharmacie.
- Dosage précis.

- Les doses sont réalisées avec la présence des tubulures.
- Possibilité de retirer du fluide de la poche pour avoir des volumes spécifiques.
- Commande de puce RFID pour assurer la bonne solution et le bon contenant.
- Accès facile pour le nettoyage et la maintenance.

- **Economie**

- Augmentation de la productivité du pharmacien.
- Gestion des reliquats par le logiciel pour une réutilisation postérieure.
- Nécessite peu de dispositifs de transfert à coût élevé.
- Moins de coûts d'élimination des déchets grâce à la diminution des dispositifs.
- Utilise les équipements de la salle blanche de manière plus efficace.
- Réduit le risque de blessures ou d'exposition au cytotoxiques pour le personnel.

- **Cahier des charges**

- Capacité de production de plus de 35 unités par heure (dépend de la complexité de la solution).
- Maximum de 16 préparations par cycle de production.
- Adaptable à un isolateur.
- Simple et rapide à installer et démarrer la production.
- S'adapte à n'importe quelle salle blanche normale.
- Utilise des prises de courant standards.
- Peu de chaleur générée.



Figure 10 : Equipement de préparation de cytotoxique semi-automatique [40].

4.3 Equipement de préparation automatique

- *Robot pour la préparation aseptique des cytotoxiques*

Processus d'intégration d'un automate dans une unité de préparation des anticancéreux

Dans l'esprit de l'automatisation et de la sécurisation de la reconstitution des anticancéreux, l'Institut Curie s'est lancé dans la validation et l'intégration d'un automate au sein de son unité. Le but ultime était la transformation de cet automate en un outil sécurisé validé conforme aux Bonnes Pratiques de Préparation, répondant à nos besoins (productivité, prise en charge des séries de doses, sécurisation de la préparation, diversification des gestes) et à son implantation dans un isolateur.

Durant deux années (2009-2010) et en partenariat avec la société Medical Dispensing System, nous avons co-développé les évolutions techniques du prototype du Pharmahelp et réalisé les qualifications opérationnelles (sécurité, précision, autonomie, productivité, adaptation aux produits, gestion informatique) de la machine. En parallèle, la conception d'un isolateur sur-mesure a mobilisé une équipe de préparateurs, ergonomes et pharmaciens.

En septembre 2010, l'implantation de l'automate dans son environnement a amorcé les phases de qualifications de performance portant sur :

- La précision des prélèvements,
- La sécurité du contrôle gravimétrique et la corrélation avec les contrôles analytiques,
- Le paramétrage des produits et la fiabilité du contrôle par caméra,
- L'absence de contamination microbiologique par media fill test et la mise en place des contrôles microbiologiques environnementaux,
- La qualité de la gestion informatique des dysfonctionnements et son impact sur la productivité.

Pour rendre cet automate productif, une réflexion progressive a conduit à la gestion optimale des étapes du processus, à la définition des effectifs préparateurs/pharmaciens et leur interaction. La formation des préparateurs référents sur une période d'une semaine permet une prise en main autonome de l'automate. La planification des séries, la gestion des dysfonctionnements et la libération par contrôle gravimétrique sont effectuées par le pharmacien référent.

Fin décembre 2010, le transfert d'une partie de notre production en mode automatisé a été amorcé par des séries de deux molécules pilotes (5FU pour la forme solution et cyclophosphamide pour la forme poudre). Puis une montée en

charge avec l'intégration de trois nouvelles molécules a conduit à une augmentation progressive de la productivité.

L'utilisation en routine a démontré la stabilité des performances de l'automate. Les dysfonctionnements sont dans leur grande majorité liés aux limites du logiciel de pilotage. Les pannes mécaniques plus rares impactent également notre productivité.

La gestion des dysfonctionnements en temps réel et en parallèle de la production a nécessité une interaction étroite et une grande disponibilité du fabricant. La mise au point d'un fonctionnement optimal s'est effectué dans le temps.

Bien entendu cet automate n'est pas l'outil idéal. La faible autonomie de l'outil, le fonctionnement à l'aiguille/prise d'air, l'impossibilité de produire des seringues sont les principales faiblesses de cette première génération. L'intégration de cet automate est malgré tout un succès puisque la production automatisée en complément de notre production manuelle est aujourd'hui incontournable et d'autant plus dans un contexte difficile de pénurie de préparateurs et d'incidents répétitifs de troubles musculo-squelettiques [41]



Figure 11 : Equipements de préparation automatique des cytotoxiques [42].

5. Classification des ZAC

5.1 Traitement de l'air

a) LA FILTRATION DE L'AIR

La filtration assure la bonne qualité de l'air introduit dans la salle ou rejeté à l'extérieur (cas des locaux confinés).

Le premier organe de filtration dans une installation de ventilation d'une salle propre est évidemment la centrale de traitement d'air. Cet équipement contient en général plusieurs étapes de filtration.

En règle générale, de l'air neuf est aspiré par la centrale de traitement d'air afin de maintenir un taux de renouvellement d'air hygiénique et/ou une surpression dans les salles blanches.

Cet air extérieur est bien plus pollué que l'air recyclé, c'est pourquoi il faut un filtre à poches après le caisson de mélange air neuf / air recyclé, cela peut être un F5.

Ensuite, l'air est mis sous de bonnes conditions, il est prévu une batterie de froid pour la climatisation, une batterie de chauffage et fréquemment une zone d'humidification à vapeur.

Le ventilateur est placé à l'aval de ces éléments afin de favoriser le mélange d'air. Un silencieux est prévu afin de limiter la nuisance sonore du ventilateur.

Vient enfin le caisson pour la filtration terminale. Cette filtration dépend évidemment des objectifs à atteindre en terme particulière.

- Schéma de chaine de filtration :

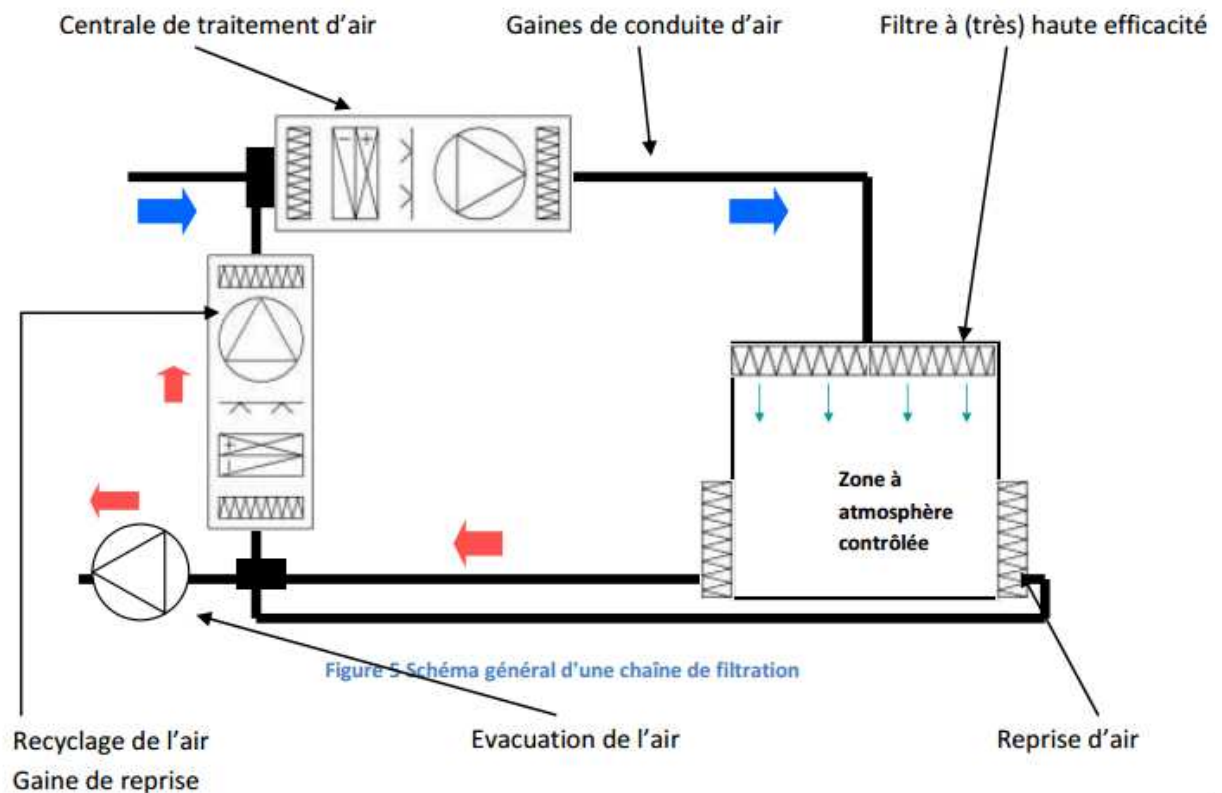


Figure 12 : Schéma de chaine de filtration [71].

- Pour la contamination particulaire, la filtration à "Très Haute Efficacité" obéit à la norme EN 1822.

Tableau III : Classification des filtres selon la norme EN 1822.

Extrait NF EN 1822-1 Classe de filtre		Valeurs locales à la MPPS*		Valeurs locales à la MPPS*	
		Efficacité	Pénétration	Efficacité	Pénétration
HEPA	H10	85 %	15 %	/	/
	H11	95 %	5 %	/	/
	H12	99,5 %	0,5 %	/	/
	H13	99,95 %	0,05 %	99,75 %	0,25 %
	H14	99,995 %	0,005 %	99,975 %	0,025 %
ULPA	U15	99,9995 %	0,0005 %	99,9975 %	0,0025 %
	U16	99,99995 %	0,00005 %	99,99975 %	0,00025 %
	U17	99,999995 %	0,000005 %	99,999975 %	0,000025 %

*MPPS : taille de la particule la plus pénétrante.

- Les filtres à charbons actifs peuvent apporter une réponse à la contamination moléculaire

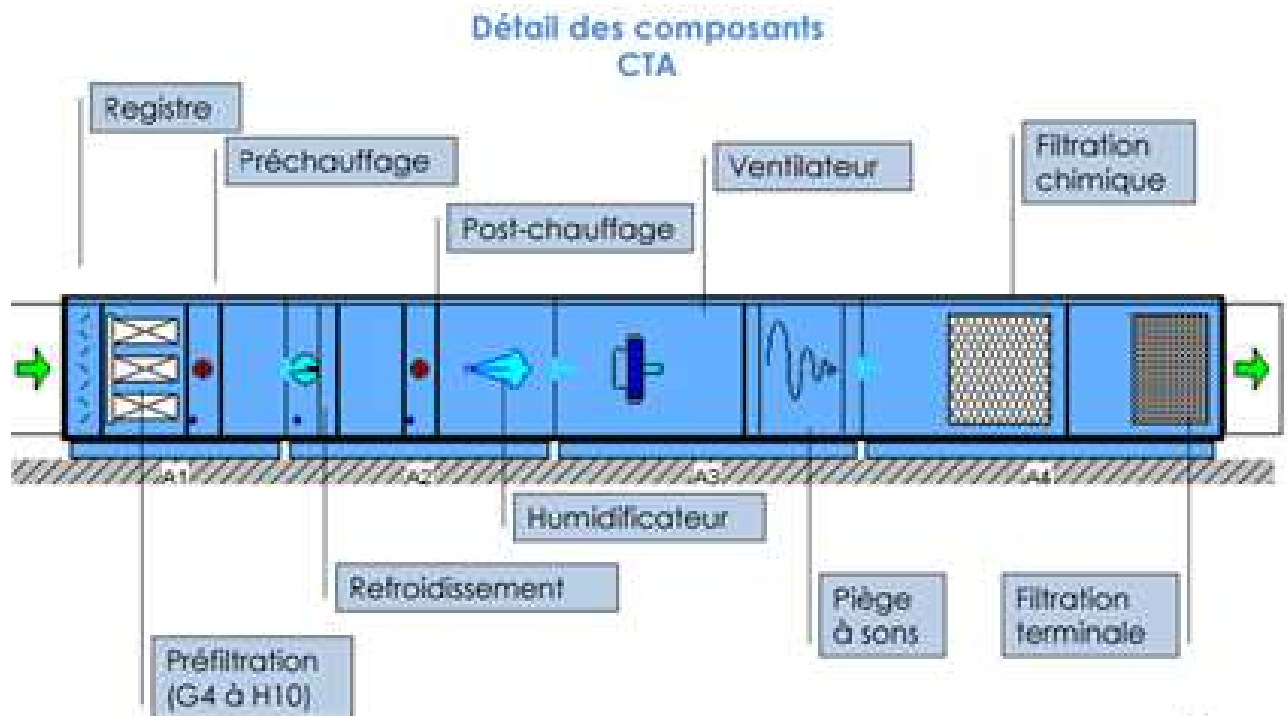


Figure 13 : Schéma d'une centrale de traitement d'air.

b) LE TAUX DE BRASSAGE

Le taux de brassage est le rapport entre le débit d'air soufflé et le volume de la zone considérée. En salle propre, il est très largement supérieur aux taux généralement utilisés en climatisation de confort. Il agit par dilution et permet de réduire la concentration des contaminants. Le tableau V donne des taux de brassage indicatifs en fonction du classement particulière souhaité. Ces valeurs dépendent également des charges internes, de la quantité de contamination émise ou de la nécessité de classer la zone en activité ou au repos.

Tableau IV : Valeurs normales des taux de brassage en fonction des classes ISO.

Classement ISO 14644-1	Taux de brassage (Vol/H)
ISO 8	15 à 30
ISO 7	30 à 50
ISO 6	50 à 100
ISO 5 et moins	250 à 600

c) **LA DIFFUSION D'AIR**

Le choix d'une bonne diffusion d'air permet d'assurer l'évacuation correcte de la contamination. Elle permet également de s'affranchir de phénomènes indésirables comme les transferts d'air pollué vers la zone sensible. Deux 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) :

Régime de distribution d'air où l'air soufflé dans la zone propre se mélange à l'air déjà présent au moyen de l'induction. Le flux non unidirectionnel est également qualifié de turbulent.

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

Flux d'air maîtrisé traversant l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière et des filets à peu près parallèles. Le flux unidirectionnel est communément appelé laminaire.

d) LES CASCADES DE PRESSION

Les cascades de pression évitent les introductions d'air non filtré (en provenance de l'extérieur) dans la salle propre. Très souvent, un minimum de 15 Pa de surpression doit être maintenu entre les différents locaux adjacents, depuis le plus propre jusqu'au "moins propre", et ce, quel que soit le niveau d'étanchéité de l'enceinte. A l'inverse, les zones confinées doivent être maintenues en dépression.

- **Contrôle de l'air**

En complément à son rôle de décontamination, le traitement de l'air devra assurer le maintien de la température et de l'hygrométrie du milieu, quels que soient les apports ou les déperditions des parois (par conduction ou ensoleillement), les apports de chaleur (sensible et/ou latente) générés par les occupants, la fabrication, l'éclairage ou, encore, les apports ou déperditions liés aux caractéristiques physiques de l'air extérieur (température, hygrométrie). Ces conditions réunies déterminent, en fonction de l'écart de température entre soufflage et ambiance, un débit d'air minimal de soufflage, à comparer à celui déterminé pour la classe d'empoussièrement retenue [43], [44].

5.2 Classe des ZAC

5.2.1 Classe ISO

Les salles blanches sont classées en fonction de la propreté de leur air. L'Organisation internationale de normalisation (ISO) a publié plusieurs normes à ce sujet.

La classification particulière est déterminée à partir de 3 paramètres :

- Taille des particules considérées (D° 5 entre 0.1 et 0.5 μm)

Si 2 tailles considérées : $D_2 \geq 1.5 \times D_1$

- Etat d'occupation de la zone : 3 états sont définie dans la norme

Après construction : lorsque les installations sont terminées et que tous les services sont raccordés et fonctionnent, mais aucun équipement de production, matériau ou employé n'est présent.

Au repos : lorsque les installations sont terminées et que les équipements sont installés et fonctionnent de la manière convenue avec le fournisseur, mais aucun employé n'est présent.

En activité : lorsque les installations fonctionnent comme prévu, et que le nombre d'employés stipulé est présent et travaille de la manière convenue [46], [14].

- Numéro de classification : N (compris entre 1 et 9)

$N \neq$ entier \Rightarrow classes intermédiaires entre 1.1 et 8.9

La classification particulière est basée sur une concentration maximale admissible de particules :

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0.1}{D}\right) 2.08$$

C_n : Concentration maximale admissible pour des particules dont le diamètre est $\geq D$ (exprimée en particule par maitre d'air et arrondie au nombre entier le plus proche.

Tableau V: Classes particulières suivant NF EN ISO 14644-1.

ISO 14644-1 : classes de propreté particulaire de l'air pour les salles blanches et les zones propres [14].

Classe ISO	Limites de concentration maximale (particules/m ³ d'air) pour des particules de taille supérieure ou égale à celles présentées ci-dessous.					
	≥ 0.1µm	≥ 0.2µm	≥ 0.3µm	≥ 0.5µm	≥ 1.0µm	≥ 5.0µm
Classe ISO 1	10	2				
Classe ISO 2	100	24	10	4		
Classe ISO 3	1,000	237	102	35	8	
Classe ISO 4	10,000	2,370	1,020	352	83	
Classe ISO 5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29
Classe ISO 6	1, 000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293
Classe ISO 7				352,000	83,200	2,930
Classe ISO 8				3, 520,00	832,000	29,300
Classe ISO 9				35, 200,000	8, 320,000	293,000

5.2.2. Classification des ZAC selon les BPF

En complément aux classes d'empoussièrement définies les normes ISO, il existe des recommandations spécifiques à certaines industries, qui permettent de quantifier la biocontamination. Cela concerne tout particulièrement le domaine pharmaceutique, où les bonnes pratiques de fabrication (BPF) s'appliquent de façon quasi impérative pour fixer les seuils maximaux de contaminants et de microorganismes par unité de volume d'air.

Tableau VI : Limite de la contamination particulaire.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal de particules autorisées par m ³ de taille égale à			
	0.5	5	0.5	5
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350 000	2000
C	3500	2000	3 500 000	20 000
D	3500 000	20 000	-	-

Tableau VII : Limite de la contamination microbiologique.

Classe	Echantillon d'air UFC/m ³	Boite de pétri (diam : 90mm) UFC/4 heures	Géloses de contact (diam 55mm) UFC/plaque	Empreinte de gant (5doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	1
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

5.2.3 Equivalence de classification BPF-ISO

Tableau VIII : Equivalence de classification BPF-ISO.

Classe BPF	Equivalent ISO au repos	Equivalent ISO en activité
A	ISO 4 ,8	ISO 5
B	ISO 5	ISO 7
C	ISO 7	ISO 8
D	ISO 8	NA

6. Règles de travail dans les ZAC

6.1 Qualification du personnel

La formation et la qualification du personnel est un critère important de l'assurance de la qualité du processus de production. Tenus de s'adapter en permanence aux exigences et conditions de fonctionnement propres aux salles propres, les nouveaux employés comme ceux travaillant déjà dans de tels locaux doivent être régulièrement formés en la matière.

La formation ne doit pas se limiter à une simple répétition des contenus de travail et consignes de comportement spécifiques, elle doit également transmettre et actualiser des connaissances spécifiques.

La formation doit englober :

- Hygiène ;
- Bases de microbiologie ;
- Sources de contamination et contamination croisée ;
- Mesures d'accompagnement pour éviter la contamination ;
- Mesures de nettoyage et de désinfection ;
- Protection de la peau ;

- Sécurité ;
- Procédures d'habillage/entrée et sortie de sas ;
- Formation aux vêtements de salle blanche.

6.2 Lavage et désinfection des mains

Trois techniques de lavage :

- Lavage simple.
- Lavage antiseptique ou hygiénique.
- Lavage chirurgical.

Tableau IX : Tableau comparatif des techniques de lavages des mains

Technique	Durée	Produits	But
Lavage simple	30s (moitié, savonnage, moitié rinçage)	savon ordinaire	- réduire la flore transitoire
Lavage antiseptique ou hygiénique	1 minute (moitié savonnage, moitié rinçage)	Avec savon antiseptique	-supprimer la flore transitoire -réduire la flore spécifique
Lavage chirurgical	2 fois 3 minutes ou au minimum 5 minutes	Avec savon antiseptique	-supprimer la flore transitoire -Supprimer la flore résidente le temps de l'intervention



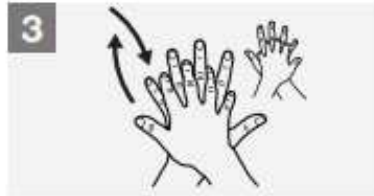
0 Mouiller les mains abondamment ;



1 Appliquer suffisamment de savon pour recouvrir toutes les surfaces des mains et frictionner ;



2 Paume contre paume par mouvement de rotation ;



3 Le dos de la main gauche avec un mouvement d'avant en arrière exercé par la paume de la main droite, et vice versa ;



4 Les espaces interdigitaux, paume contre paume et doigts entrelacés, en exerçant un mouvement d'avant en arrière ;



5 Le dos des doigts dans la paume de la main opposée, avec un mouvement d'aller-retour latéral ;



6 Le pouce de la main gauche par rotation dans la main droite, et vice versa ;



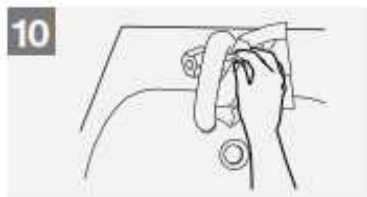
7 La pulpe des doigts de la main droite dans la paume de la main gauche, et vice versa ;



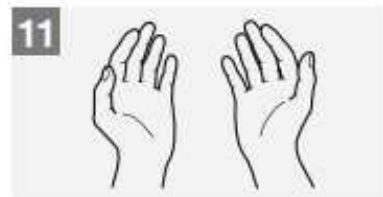
8 Rincer les mains à l'eau ;



9 Sécher soigneusement les mains à l'aide d'un essuie-mains à usage unique ;



10 Fermer le robinet à l'aide du même essuie-mains ;



11 Vos mains sont propres et prêtes pour le soin.

Figure 14 : Schéma du procédé de lavage des mains [48]

Désinfection des mains :



Figure 15 : Méthode de désinfection des mains [49]

6.3 Règles d'habillement en ZAC

L'habillement du personnel suit des instructions détaillées dans des procédures définies selon le type de zone à atmosphère contrôlée [2], [50], [51].

Tableau X : Règles d’habillement en selon le type de ZAC.

Classe	Cheveux	Visage	Mains	Vêtements	Chaussures
A/B	Cagoule enfermant totalement la chevelure, reprise dans le col de la veste	Masque respiratoire usage unique (type FFP2 ou FFP3) Couvre-barbe s’il y a lieu	Gants stériles non poudrés, en caoutchouc ou plastique, passant pardessus les manches	Vêtement protecteur propre et stérile Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules, et ne retenant pas les particules émises par l’opérateur	Bottes stériles recouvrant le bas du pantalon
C	Charlotte	Couvre-barbe s’il y a lieu		Vêtement protecteur adapté, serré aux poignets et à col montant Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés
D	Charlotte	Couvre-barbe s’il y a lieu		Vêtement protecteur normal	Chaussures ou couvre-chaussures adaptés

Changement de gants selon l’équipement

- HFLA horizontal :
 - ✓ Changement de gants chaque heure.
- PSB II (Toxiques)
 - ✓ Epaisseur >0.2 mm, non poudré, nitrile ou latex ;

- ✓ Changer immédiatement en cas de giclures (Toxiques) ;
- ✓ Changer après manipulations de produits lipophiles ;
- ✓ Changer toutes les 30 minutes (SUVA: Cytostatiques).
- PSB III (Toxiques)
 - ✓ Changer les gants de l'isolateur une fois par jour ;
 - ✓ Changer les sous-gants à chaque entrée (1-1,5 heures).
- Isolateurs
 - ✓ Changement de sur-gants chaque heure [52].

Les vêtements interdits

- Les vêtements pelucheux en raison des fibres qu'ils peuvent dégager (même avec une combinaison pardessus) ;
- Les shorts et sandales par mesure de sécurité contre les éclaboussures de produits chimiques. Le port de pantalons longs et de chaussures fermées à talons plats est requis;
- Le maquillage en raison des risques de contamination des procédés ;
- Les verres de contacts, ceux-ci pouvant absorber des vapeurs de solvants et se "souder" à la cornée [53].

6.4 Règles d'hygiène

- Travailler calmement ;
- Faire preuve de convivialité ;
- Etre attentif à la présence de collègues qui travaillent près de vous, surtout lors de manipulations de produits dangereux ou d'échantillons fragiles ;
- Ne pas éparpiller ses affaires, et les ranger une fois le travail terminé ;
- Ne pas encombrer les plans de travail ;

- Ne pas manger et boire en salle propre ;
- Ne pas poser un objet à terre s'il doit être posé ensuite sur un plan de travail ;
- Ne pas se toucher le visage ou la peau avec les gants : c'est votre protection et celle de votre échantillon ;
- Si vous êtes malade (tout style), NE PAS ENTRER en salle blanche, il y va de votre sécurité ainsi que celle de vos collègues ;
- Ne pas utiliser crayons à mine de plomb [54].

6.5 Bonne pratique de manipulation

- Rédaction de Standard, Mode opératoire d'équipement (MOE), protocoles, etc.
- Introduire une quantité minimale de matériel ;
- Limiter les mouvements au maximum ;
- Laisser les mains sous le flux ;
- Importance de l'emplacement des objets sous le flux ;
- Valider le processus de travail ;
- Changement de gants au minimum une fois par heure ;
- Fonctionnement de l'équipement :
 - ✓ L'équipement doit fonctionner en permanence
 - ✓ En cas d'arrêt, après remise en marche, attendre minimum 20 à 30 minutes (selon recommandations du fournisseur) avant de commencer à travailler

- ✓ Avant l'utilisation, toutes les surfaces internes doivent être nettoyées avec une solution alcoolique stérile et un chiffon ne libérant pas de particules
- ✓ Ne jamais toucher le filtre HEPA et ne pas vaporiser de solution désinfectante sur ces filtres :
 - o Filtre HEPA mouillé = Filtre inefficace [55].

7. Nettoyage et entretien

La salle propre est une pièce stratégique pour les PUI son nettoyage est un élément essentiel pour garantir la salubrité des préparations réalisés.

Selon les BPP « - Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels.

-Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée.

-L'aérosolisation de solutions désinfectantes permet de diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée. Le choix de ces solutions est validé.

-L'utilisation d'un agent stérilisant par vaporisation dans l'isolateur et ses annexes est obligatoire. » [2]

Le CCLIN présente [56]:

- ✓ Exemple de planning de nettoyage des différentes zones d'une unité de reconstitution centralisée :
 - Quotidien :

Tableau XI : Exemple de planning de nettoyage des différentes zones d'une unité de reconstitution centralisée.

AVANT L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION	APRES L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION
Essuyage humide des surfaces horizontales	<ul style="list-style-type: none"> •Evacuation du linge et des déchets (plus si nécessaire) •Nettoyage et désinfection extérieurs du mobilier •Poste de lavage des mains avec les accessoires : nettoyage et désinfection •Essuyage humide des surfaces horizontales (et murs si projection) •Balayage humide et lavage des sols

➤ Hebdomadaire :

- Nettoyage et désinfection du réfrigérateur ;
- Désinfection par pulvérisation dirigée ;
- Nettoyage des bouches de ventilation.

➤ Mensuelle :

- Nettoyage des murs ;
- Nettoyage et désinfection de l'intérieur du mobilier ;
- Suivant le type de sol, procéder à un décapage.

- ✓ Exemple de planning de nettoyage Hottes à flux d'air laminaire :

Tableau XII : Exemple de planning de nettoyage Hottes à flux d'air laminaire.

AVANT L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION	APRES L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION	UNE FOIS PAR SEMAINE
Essuyage humide avec un détergent - désinfectant du plan de travail et des parois	Essuyage humide avec un détergent - désinfectant du plan de travail et des parois après la mise en veille de la hotte	Désinfection par pulvérisation avec un spray dirigé à l'intérieur de la hotte

- Ne jamais éteindre le ventilateur.
- Rincer le produit détergent - désinfectant avec de l'eau distillée.
- Ne pas mouiller le filtre HEPA pendant le nettoyage du panneau de protection.
- Ne pas nettoyer le panneau de protection avec pulvérisation dirigée.
- Les parties démontables de la hotte sont nettoyées à l'intérieur de la hotte.

Pour les hottes où l'air est remis en circulation, les nettoyeurs contenant l'ammonium quaternaire doivent être utilisés avec précaution car risque d'accumulation et la vaporisation d'un aérosol à l'intérieur de la hotte risque de perturber l'air de confinement protecteur, endommager le filtre HEPA et

provoquer une accumulation du gaz propulseur créant un risque d'incendie ou d'explosion.

✓ Exemple de planning de nettoyage pour isolateurs.

Tableau XIII : Exemple de planning de nettoyage pour isolateurs.

OPERATIONS	FREQUENCE
Nettoyage de l'isolateur	En fin de journée Essuyage humide des surfaces avec une chiffonnette imprégnée de détergent-désinfectant Désinfection de l'intérieur avec de l'acide peracétique
Stérilisation générale	Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant
Nettoyage pré-filtre(s)	1 fois / mois : eau distillée
Sas de transfert	Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant

Les méthodes d'entretien proposées par le CCLIN :

✓ Pour les sols

- Le balayage humide avant le lavage des sols ;
- Le balayage à sec est proscrit car il entraîne la remise en suspension des poussières ;

- L'utilisation d'un aspirateur (non pourvu d'un filtre absolu) est, lui aussi, proscrit à cause des turbulences aériennes qu'il entraîne.
 - ✓ Pour les surfaces
- La technique d'essuyage humide est réalisée avec une chiffonnette imprégnée de détergent – désinfectant.

8. Maintenance

De manière générale, on cherche pour les salles propres qu'elles assurent une activité quotidienne, et donc une disponibilité permanente des installations. Tout arrêt plus ou moins prolongé des installations de conditionnement d'air peut provoquer un déclassement du niveau de propreté de la salle et un temps important de remise en route. Si une défaillance de l'installation survient, la salle peut être perturbée mais il faut veiller à la fiabilité des installations mises en place. Ce travail est à faire dès la conception de la salle.

Plusieurs types de maintenance sont possibles :

- **La maintenance corrective** : cela concerne les maintenances effectuées après altération ou cessation de fonctionner d'une installation.
- **La maintenance préventive** : elle a pour but de réduire de probabilité de défaillances ou de dégradation des fonctionnalités de la salle.
- **La maintenance dite améliorative** : elle permettra d'améliorer le système, maintenir sa durabilité et sa fiabilité.

Les systèmes de ventilation et de traitement de l'air peuvent nécessiter une maintenance régulière pour le bon fonctionnement de la salle. En effet, certains filtres très fin peuvent se colmater très rapidement. Pour savoir si un filtre est défaillant, des sondes de mesure de pression sont placés de part et d'autre des filtres. Si le différentiel entre les deux côtés du filtre est trop

important on peut estimer que celui-ci est colmaté et qu'il nécessite l'intervention d'un technicien [15].

9. Qualification salles propre (iso/BPF)

9.1 Test d'étanchéité et d'intégrité des filtres

Pour contrôler l'étanchéité du système de filtration, il est nécessaire de générer un aérosol en amont des filtres. L'aérosol utilisé est : Le PolyAlphaOléfine (PAO) connu sous le nom d'Emery 3004. Le calibrage à 100% du photomètre est réalisé en amont des filtres HEPA. La mesure des particules non retenues est effectuée par balayage de la surface de chaque filtre et des plans de joints d'étanchéité à l'aide de la sonde iso cinétique du photomètre. Toute concentration d'aérosol en aval des filtres HEPA, supérieure à 0,01% par rapport à l'amont est considérée comme fuites [57], [14].

9.2 Contrôle particulière

Compteur optique de particules est l'appareil de référence permettant de déterminer le nombre de particules par taille dans un volume d'air à fin de classer une salle propre. (Détail ch. Contrôle) [58], [45].

9.3 Mesure des débits de soufflage et de reprise

Un Bolomètre est utilisé pour déterminer le débit d'air :

- à la réception de l'installation
- après toute intervention technique sur le traitement d'air
- contrôle régulier : une fois par an

9.4 Détermination du taux de renouvellement

Le taux de renouvellement est mesuré à l'aide d'anémomètre thermique

- à la réception de l'installation

- après toute intervention technique sur le traitement d'air
- contrôle régulier : une fois par an

9.5 Aérobiocontamination

Le contrôle microbiologique de l'air se réalise selon deux méthodes de prélèvement : passif ou actif (détail ch. Contrôle)

9.6 Biocontamination de surface

La charge microbienne des surfaces est contrôlée par de nombreuses méthodes (détail ch. Contrôle)

9.7 Cinétique d'élimination des particules

Temps, exprimé en minutes, nécessaire pour éliminer 90 % des particules de diamètre supérieur ou égal à une valeur donnée par rapport au pic de pollution initiale, dans un volume déterminé hors présence humaine [59]. (Détail ch. Contrôle)

9.8 Visualisation aéraulique des flux

Détection au fumigène (si nécessaire fumée colorée) et à l'anémomètre de la stabilité et de la laminarité des flux, et de l'aéraulique des plafonds et/ou des salles [60].

9.9 Mesure des températures et de l'hygrométrie

Points de mesures effectués au centre de la salle ou en plusieurs points requis

Les psychromètres ne sont plus utilisés que pour les mesures instantanées. Pour les mesures continues, on utilise des hygromètres [61].

Les hygrostats utilisés en climatisation sont des régulateurs tout ou rien, utilisant des hygromètres électroniques à cellule hygroscopique (mesure de l'humidité absolue) ou à cellule capacitive (mesure de l'humidité relative).

9.10 Niveau sonore

Le niveau sonore d'un local est obtenu à l'aide d'un sonomètre [62]. Le microphone capte toute l'énergie acoustique de ce bruit indépendamment des fréquences des sons qui le composent. Le résultat est donné par un seul chiffre qui représente le "niveau global" du bruit, affiché en dB.

9.11 Eclairage

Pour déterminer le niveau d'éclairage moyen d'un local à l'aide d'un luxmètre, il faut effectuer diverses mesures d'éclairage ponctuel selon la méthodologie définie par la norme NBN L 14 - 002, et en établir une moyenne arithmétique. (Voir figure 16)

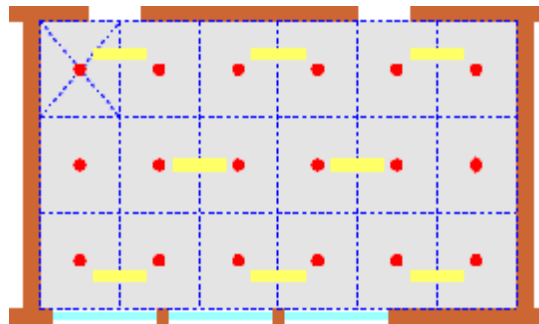


Figure 16 : Détermination du niveau d'éclairage moyen.

- La surface du local est divisée en un certain nombre de rectangles élémentaires de dimensions égales.
Les éclairages ponctuels sont mesurés au centre de chaque rectangle.
- L'éclairage moyen sur l'ensemble de la surface considérée est la moyenne arithmétique des valeurs mesurées.

9.12 Pression différentielle

Contrôle de différences de pression entre la salle propre et son environnement immédiat qui peut constituer une source de contamination particulière en absence de cette surpression [60]. (Détail ch. Contrôle)

Tableau XIV : Valeurs normales des paramètres de qualification en fonction des zones [59].

MESURES A REALISEES	PLAGES DES VALEURS CIBLES		
	ZONE A RISQUE 2	ZONE A RISQUE 3	ZONE A RISQUE 4
Classification particulaire (Classe)	ISO 8	ISO 7	ISO 5
Cinétique d'élimination (Classe)	CP 20	CP 10	CP 5
Taux Renouveaulement Horaire (Vol/h)	≥ 10	≥ 15	0,25 ≤ Vitesses ≤ 0,35
Pression différentielle (Pa)	+15 ± 5	+15 ± 5	+15 ± 5
Température (°C)	[19 - 26]	[19 - 26]	[19 - 26]
Aéro biocontamination (U/c/m ³)	M100	M10	M1

III. Contrôles de la salle propre

1. Contamination

D'après la norme ISO 14644-6, un contaminant est une « entité particulaire, moléculaire, non particulaire ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé ».

La contamination est le processus qui entraîne la présence de contaminants sur une personne, sur une surface, dans un espace protégé ou un fluide. Par extension, ce terme est aussi utilisé pour désigner la présence de contaminants.

- L'humain : première source de contamination

Le personnel fait partie des éléments qui ne sont ni « stérilisables », ni « désinfectables » pour rentrer en ZAC. De plus, par les nombreux déplacements et contacts avec la quasi-totalité des surfaces de la zone, il va constituer la première source de contamination. Il est considéré dans les installations classiques de productions (hors isolateur), que 70% des problèmes de contamination sont liés au personnel [64].

- Le milieu : comprend l'air ambiant, les surfaces, les zones sales adjacentes aux salles propres.
- Les matières, tant solides, liquides que gazeuses, peuvent être sources de contamination. Par exemple, l'eau peut être un vecteur et un milieu de prolifération de micro-organismes.
- Le matériel n'est pas une source directe de contamination, mais il peut être contaminé par un mauvais nettoyage par exemple. Les méthodes regroupent tout ce qui est production, maintenance, nettoyage, transfert. Si ces méthodes ne sont pas adaptées ou pas suivies, elles peuvent être sources de contamination [65], [66].

1.1 Contamination microbiologique

Cette contamination englobe la contamination par l'ensemble des micro-organismes vivants tels que les levures, moisissures, bactéries et virus. On parle également de biocontamination.

Les micro-organismes peuvent être fixés sur des particules ou sur les surfaces, et dans des conditions favorables de température, pH, hygrométrie, ressources nutritives, s'organisent en biofilm (à l'exception des virus).

- ✓ **Représentation de la quantité de bactérie que peut émettre un être humain :**

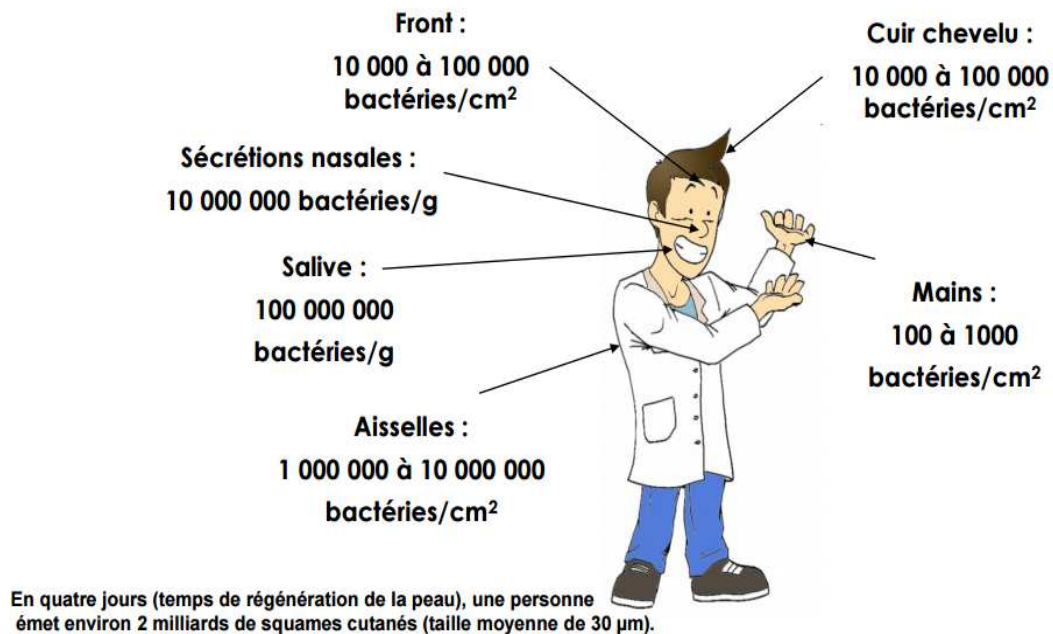


Figure 17 : La quantité de bactérie que peut émettre un être humain [67].

- ✓ Une personne portant du maquillage peut émettre un nombre conséquent de bactéries > 0.5µm [68]:

- Rouge à lèvres : 1 milliard
- Fond de teint : 270 millions
- Fard à paupières : 80 millions
- Mascara : 3 milliard

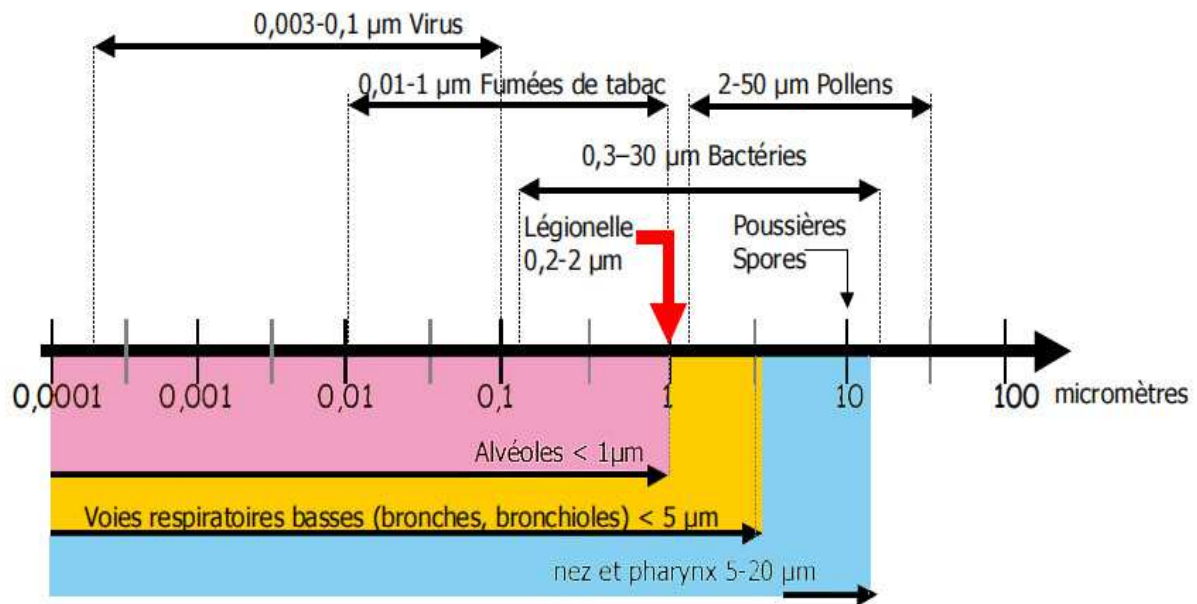


Figure 18 : Taille des polluants selon les types microbiologiques des particules [69].

1.2 Contamination particulaire

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 » [14]. (ISO14644-1)

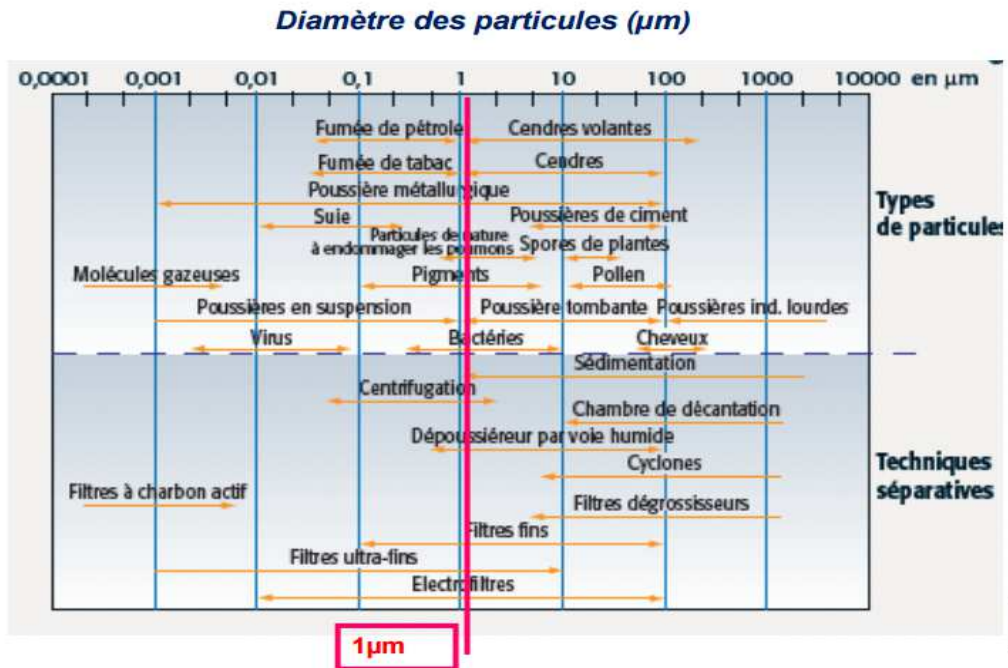


Figure 19 : Diamètres des particules selon leurs types [70].

- ✓ Nombre de particules émises par un individu par minute en fonction de son activité :

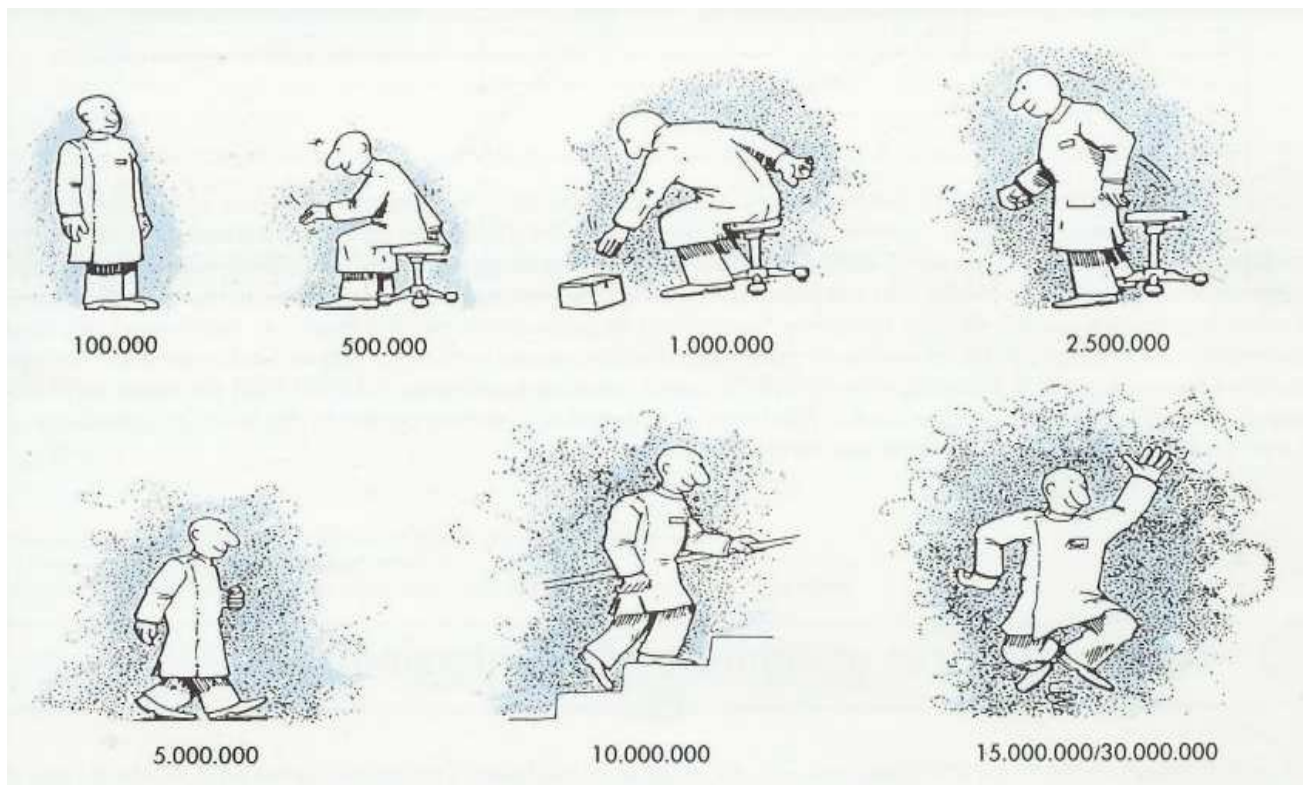


Figure 20 : Nombre de particules émises par un individu par minute en fonction de son activité [71]

✓ **Nombre de gouttelettes rejetées par la bouche :**

Tableau XV : Nombre de gouttelettes rejetées par la bouche selon son activité [68].

Activité	Nombre de particules émises (> 0,5 μm)
Prononciation de la lettre « D »	30
Prononciation de la lettre « P »	100
Prononciation de la syllabe « PRE »	180
1 minute de conversation	20000
Toux	700000
Eternuement	1400000

2. Contrôles

2.1 Contrôles de l'environnement

2.1.1 Contrôles microbiologique

2.1.1.1 Contrôle de l'air

La surveillance de l'aérobiocontamination peut s'effectuer par prélèvement d'air de façon active ou passive.

- Méthode par sédimentation-prélèvement passif de l'air :

Cette méthode est réalisée par simple exposition d'une boîte de Pétri ouverte. Les particules vont alors se déposer sur le milieu gélosé par sédimentation. Les boîtes de Pétri sont généralement exposées quatre heures afin d'éviter une éventuelle perte de fertilité du milieu de culture en raison de son dessèchement. Ces deux méthodes doivent-êtré utilisées pour le suivi des zones propres [72], [73].

➤ Schéma de la méthode par sédimentation :

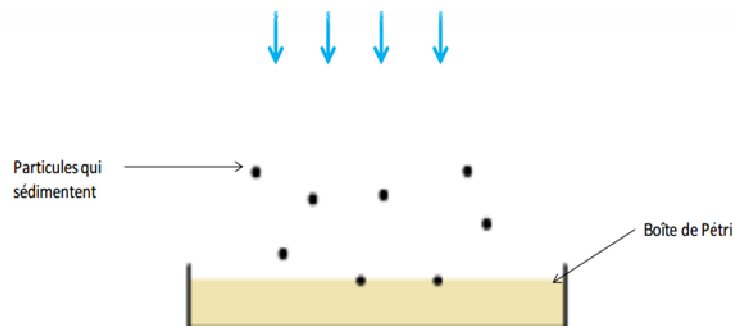


Figure 21 : Schéma de la sédimentation des particules [71].

- Méthode par sédimentation-prélèvement actif de l'air :

Ce prélèvement s'effectue à l'aide d'un biocollecteur. Un certain volume d'air est aspiré au travers d'un crible qui permet d'impacter les micro-organismes et particules sur une boîte de Pétri contenant un milieu gélosé. Le volume aspiré doit être représentatif de la zone considérée. Le débit d'air doit être suffisant pour pouvoir prélever 1m^3 d'air dans un temps raisonnable et afin d'obtenir une vitesse d'impaction appropriées, afin d'assurer l'impaction des particules, tout en assurant la conservation de la viabilité des particules.

En classe A, la vitesse de l'air aspiré doit être isocinétique à la vitesse du flux d'air généré. Ceci permet d'éviter la génération involontaire de turbulences des flux d'air [46].

➤ Schéma de la méthode par aspiration :

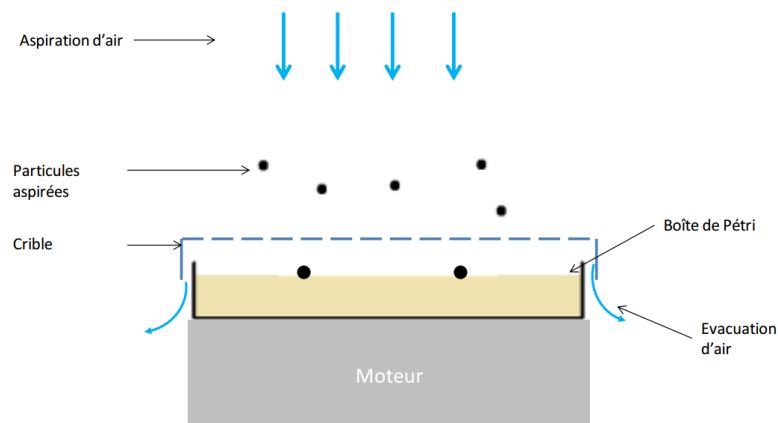


Figure 22 : Schéma de la méthode de prélèvement de l'air par aspiration [71].

- Avantages et désavantages des deux méthodes :

Tableau XVI : Avantages et désavantages de la sédimentation et de l'aspiration

Méthodes	Par sédimentation	Par aspiration
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Pas besoin de matériel spécifique • Méthode peu coûteuse 	<ul style="list-style-type: none"> • Facile d'utilisation • Maniable • Rapidité de prélèvement (environ 10min pour 1m³)
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Temps de prélèvement long (jusqu'à 4h par boîte) • Seuls les micro-organismes qui tombent sur la gélose seront détectés (pas quantitatif) 	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la viabilité des micro-organismes si temps de prélèvement trop long • Dessèchement de la gélose si temps de prélèvement trop long • Coût du matériel

2.1.1.2 Contrôles des surfaces

Le suivi environnemental implique des prélèvements de différentes surfaces afin d'en déterminer la qualité microbiologique. Les surfaces en contact avec le produit, les murs, le sol et les équipements doivent être testés régulièrement.

Différentes méthodes existantes :

- **Méthode « empreinte » :**

✓ **Les boîtes de contact :**

Boîte de Pétri possédant un ménisque de milieu de culture convexe (voir figure 24), qu'on applique directement sur la surface à contrôler. Un temps et

une pression de contact sont à respecter. C'est la technique la plus répandue, cependant elle présente l'inconvénient de pouvoir déposer du milieu gélosé sur la surface à contrôler et donc, de faciliter la croissance bactérienne en ce point. Ce type de contrôle s'effectue ainsi généralement à la fin des opérations et est couramment suivi d'un nettoyage de la surface.

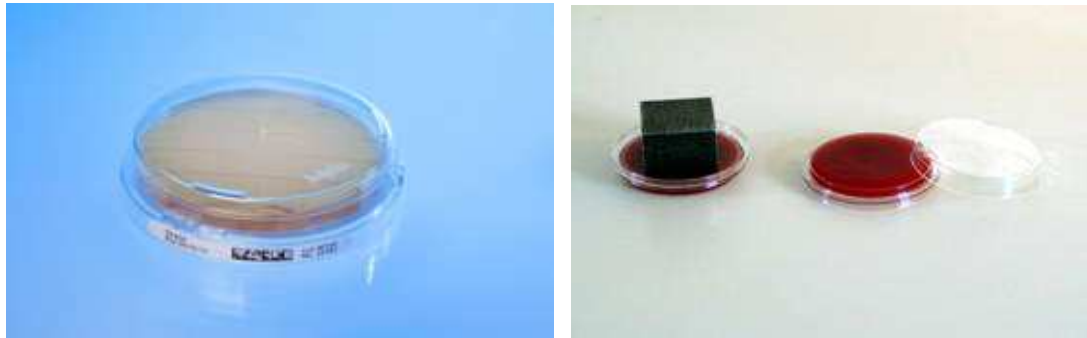


Figure 23 : Les boîtes de contact [75], [76]

✓ **Les lames de contact :**

Les lames de contact, sont constituées d'une lame de plastique rectangulaire d'environ 10 cm² recouverte d'une gélose nutritive. Le principe est identique à celui des boîtes de contact, la gélose nutritive est appliquée sur la surface à contrôler. La plupart des lames de surfaces sont bifaces, avec un milieu de culture différent sur chacune des deux faces. Pour faciliter le prélèvement, il est préférable d'utiliser des lames dites « articulées ».

✓ **Le Petrifilm**

Un Petrifilm est constitué de deux films sur l'un desquels se trouve un substrat nutritif, un gélifiant soluble dans l'eau froide et un indicateur coloré qui permet de faciliter le dénombrement des colonies. La faible épaisseur du Petrifilm lui confère une grande souplesse, ce qui permet

d'échantillonner des surfaces de formes différentes comme les arrondis, angles ou encore poignées de porte [74].

- **Méthode par écouvillonnage:**

Les écouvillons ressemblent à des cotons tiges. D'un point de vue pratique il suffit de frotter l'écouvillon stérile sur la surface à échantillonner. Après le prélèvement, l'écouvillon est placé dans du diluant. Puis le prélèvement est traité comme un échantillon classique

Il peut par contre être utilisé sans précaution particulière en cours de production puisque « non-contaminant » [74].



Effectuer des stries parallèles rapprochées sur la surface définie
- tout en tournant l'écouvillon -
Répéter le prélèvement sur la même surface en effectuant les stries dans le sens perpendiculaire au précédent

Figure 24 : Méthode de prélèvement par écouvillonnage [77], [78].

- **Comparaison entre « Boite contact » et « Ecouvillonnage » :**

Tableau XVII : Comparaison entre « Boite contact » et « Ecouvillonnage »

	Boite contact	Ecouvillonnage
Prêt à l'emploi	Oui	Non
Facile d'utilisation	Oui	Non
Méthode standardisée	Oui	Non
Milieu sélectif possible	Oui	Oui
Action mécanique possible	Non	Oui
Surface non plane possible	Non	Oui

2.1.2 contrôle particulière

a) Le comptage particulière ou propreté particulière

- Principe :

L'appareil de référence pour classer une salle propre est le compteur optique de particules dont le principe est :

Focalisation d'un faisceau laser (tube laser ou diode laser) sur un « volume optique » à travers lequel passent une à une les particules à analyser [45].

Tableau XVIII: Critères du compteur optique de particules

APPAREIL	SPÉCIFICATION
Sensibilité / Résolution*	Sélectionnée entre 0,1 μm et 0,5 μm , pour une résolution dimensionnelle = 10%
Incertitude	$\pm 20\%$ de l'erreur de concentration au niveau granulométrique sélectionné
Temps de réponse électronique	< 50 μs
Intervalle d'étalonnage	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.	
Efficacité de comptage	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
Etendue inférieure de concentration granulométrique	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.)
Etendue supérieure de concentration granulométrique	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

Cette opération consiste au mesurage de la concentration de particules en suspension dans l'air et réfute ou valide la classe de propreté particulaire de la zone conformément à la norme ISO EN NF 14644-1

- La norme ISO NF EN 14 644-1 "classification de la propreté de l'air" (Juillet 1999)

Cette norme est la norme internationale ISO de référence qui permet de classer les zones à empoussièrement contrôlé en fonction du nombre de particules présentes dans l'air. Elle définit le nombre maximal de particules admises par taille et par classe de particule (voir tableau V).

b) La cinétique de décontamination ou temps de récupération particulaire.

- But :

Le mesurage consiste à vérifier la capacité de l'installation de traitement d'air à évacuer les particules en suspension dans l'air de la zone à étudier. L'arrêt du comptage se fait lorsque l'ambiance est dépolluée de 90%.

Le contrôle se fait à l'aide d'un compteur optique de particules permettant de déterminer le nombre de particules par taille dans un volume d'air (par pied cube et ou par mètre cube)

- Principe :

- Positionnement de la sonde au point de prélèvement (sous flux d'air).
- Pollution artificielle de la zone au-dessus de la zone de prélèvement (Pré-filtration en CTA montée).
- Comptage au temps $T = 0$ de la concentration en particules (de 0,5 μm selon la NFS 90 351), celle-ci étant considérée comme étant 100% du taux de particules.
- Enregistrement de la valeur du temps $T = n$ pour laquelle le taux de particules atteint 10% de la concentration initiale (soit 90% de décontamination) [79].



Figure 25 : Installation de traitement de l'air pour le contrôle particulaire [79].

- Les critères d'acceptation :

Selon la norme NF S 90 351 (établissement de santé), les critères d'acceptation sont :

- Pour les zones de risque 2 et 3 correspondant aux classes ISO 7 et ISO 8, 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 [80].

c) Les mesures aérauliques.

- Les pressions différentielles

Ce mesurage permet de vérifier la capacité de l'installation de traitement d'air à conserver des pressions différentielles stables et spécifiées entre la zone contrôlée et son environnement immédiat vu que la surpression est un élément indispensable pour éviter l'entrée des particules en provenance des circulations. Usuellement, en milieu hospitalier, les valeurs de différences de surpression entre différentes pièces (Salle propre/SAS/Couloirs) sont comprises entre 15 et 20 Pascals [79].

Tableau XIX : Appareils de mesure de la pression et leurs principes.

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.

- Les vitesses d'air sur l'élément diffusant

La vitesse d'écoulement d'air détermine les performances de la zone contrôlée, elle valide l'uniformité de la diffusion unidirectionnelle et permet également d'en déduire le débit mis en œuvre soufflage/extraction, ainsi que le taux de renouvellement de la salle.

2.2 Contrôle des produits cytotoxique

2.2.1 Contrôle microbiologique

La sécurité de préparation des médicaments est particulièrement critique lors de processus comme la production aseptique où une erreur d'asepsie peut avoir des conséquences désastreuses.

La présence de microorganismes dans les préparations stériles peut engendrer différents problèmes. D'une part si des microorganismes pathogènes ou toxiques sont présents, ils peuvent transmettre leur pouvoir pathogène ou toxique au patient. D'autre part, certains microorganismes peuvent relarguer des endotoxines qui sont responsables de l'effet pyrogène. Ces derniers sont surtout des bactéries Gram négative, car elles disposent d'une membrane externe riche en lipopolysaccharides. Le lipopolysaccharide contient un lipide, appelé lipide A. Lors de la lyse de la bactérie, ce lipide A va se retrouver dans l'environnement et potentiellement peut être transporté jusqu'au produit réparti. Le lipide A une fois dans le corps humain va être phagocyté par les macrophages ce qui va induire une réaction immunitaire de type inflammatoire, dont l'effet pyrogène est un des effets [81].

La reconstitution de cytotoxiques se fait juste avant l'administration de la cure de chimiothérapie au patient alors que les résultats d'un contrôle microbiologique ne peut être obtenu avant 72h au minimum pour cela il faut une validation du procédé aseptique tant qu'il n'y a pas jusqu'à présent de technique pour contrôle microbiologique a résultat immédiat.

La validation du procédé aseptique se fait par : «Test de Remplissage Aseptique (TRA) » ou « Media Fill Tests » [82].

❖ Test de Remplissage Aseptique

« Simulation des procédés aseptiques de mise en solution et de division où un milieu de culture substitue le produit stérile » *PDA* [83].

« Méthode d'évaluation d'un procédé de remplissage aseptique, utilisant un milieu de culture »

ISO/DIS 13408-1 [84].

Simuler les phases d'un procédé aseptique par l'utilisation d'un milieu de culture dans des conditions proches de celles subies par le produit, en introduisant des conditions limites défavorables.

- But:

- valider l'asepsie du procédé
- évaluer le risque de produire des unités non stériles
- évaluer la formation du personnel

- La validation par media-fill peut être de 2 ordres : validation initiale ou validation périodique.

La validation initiale s'effectue en vue de valider :

- Un nouvel opérateur
- Un opérateur/équipement qui n'a pas produit depuis au moins 12 mois
- Un nouvel équipement
- Un intervention/changement majeur
- Une revalidation d'un procédé dont on a perdu la maîtrise.

La validation périodique :

- La validation périodique est faite 1 fois par année pour tous les opérateurs.

- Milieux de culture :

- Hydrolysate de caséine et de soja (TS ou TSB) pour micro-organismes aérobies (bactéries et champignons) et certains anaérobies
 - Thioglycolate pour micro-organismes anaérobies et certains aérobies
- Conditions d'incubation :
- 2 semaines dont 1 semaine à température ambiante (champignons) et 1 semaine à 32°C (bactéries)
 - conditions pouvant varier selon les microorganismes voulant être testés (environnement /biocharge)
- Un minimum de 3 tests conformes consécutifs est nécessaire pour que le procédé aseptique soit validé.
- Nombre d'unité proportionnelle à la taille du lot (ISO 13408-1):
- hôpital: le nombre d'unités doit être représentatif de la production quotidienne
 - nombre de media-fill = la taille du lot (à modérer : dépend de ce qu'on valide) [52], [86].

2.2.2 Contrôle chimique

On pourrait définir la contamination chimique comme étant la présence de traces de principes actifs à des endroits où il ne devrait pas y en avoir. C'est un phénomène très délicat à mettre en évidence, et qui ne se limite pas au domaine des médicaments cytotoxiques à l'hôpital.

La contamination externe des flacons et des blisters en provenance des fournisseurs sont régulièrement observés, cela cause un vrai problème de contamination chimique au niveau des pharmacies hospitalières.

La contamination croisée ou cross contamination est la contamination d'un produit par un autre :

- Lors de la fabrication simultanée de deux produits dans des zones voisines.
- lorsque deux produits sont fabriqués successivement sur un même équipement ou dans la même zone.

Dans le glossaire des bonnes pratiques de préparation, la contamination croisée est définie comme étant la « contamination d'un produit par un autre » [2]. Le risque de contamination croisée augmente en présence d'un flux turbulent ce qui peut être le cas d'un isolateur.

La focalisation sur ce phénomène se révèle importante quoique ce soit les minimales quantités qui sont transférées car selon le taux et la nature de la contamination, cela peut avoir un impact sur la santé du patient traité.

Par exemple, cela peut être une incompatibilité chimique : deux médicaments précipitent lorsqu'ils sont ensemble dans la même solution. Il est également possible qu'il y ait des incompatibilités pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques qui conduisent à une diminution ou une augmentation de l'effet. Ou encore le patient peut présenter des allergies connues et le médicament contaminant fait partie de son anamnèse. Pour cela il est inacceptable d'administrer à un patient des micro-doses de molécules anticancéreuses qui ne lui sont pas destinées [86].

2.2.2.1 Mise en évidence :

- **Contamination externe des flacons**

Plusieurs études récentes ont révélé la présence d'une contamination cytotoxique sur la surface externe de flacons de médicaments anticancéreux livrés aux pharmacies d'hôpital.

Le Tinopal CBS-X, un agent blanchissant solide, fluorescent aux UV, a été retenu comme traceur chimique dans une expérience d'un Centre Hospitalier, pour évaluer la propagation de la contamination, des flacons en verre simulant des emballages de médicaments cytotoxiques ont été contaminés par pulvérisation et séchage d'une solution alcoolique de Tinopal CBS-X.

Ceux-ci ont été introduits dans le processus de préparation et manipulés par les opérateurs de l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques de la pharmacie du CHUV selon les procédures en vigueur. Une fois l'activité journalière terminée, la prise d'images numériques des sites contaminés, identifiés par éclairage UV à 350nm, a permis d'estimer le degré de contamination. Cette quantification est basée sur l'analyse de l'intensité et de la surface des taches fluorescentes photographiées à l'aide du logiciel Image J couplée à une technique de scoring. Le matériel et les déchets issus de chaque simulation ont également été collectés et observés sous UV [87].

- **Contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies**

Malgré la préparation des cytotoxiques dans des conditions optimales et par du personnel habilité, il a été mis en évidence que l'environnement de travail ainsi que le conditionnement des chimiothérapies délivrées au personnel infirmier pouvaient présenter des traces de cytotoxiques.

Le principe d'une étude menée dans un Centre Hospitalier en Bretagne, était de manipuler en utilisant un marqueur fluorescent sous lampe à UV non toxique

afin d'analyser les méthodes de travail et l'impact de l'opérateur sur la contamination chimique.

L'analyse ultérieure des préparations ainsi que du matériel nécessaire à leur réalisation nous ont permis d'identifier des traces de contamination. Le type et la localisation de ses projections ont été étudiés afin de comprendre les étapes à risque et de trouver des solutions pour y remédier. L'expérience a été réalisée par du personnel qualifié, à savoir des préparateurs en pharmacie formés en interne et évalués tous les ans [88].

2.2.2.2 Moyens de détection de la contamination chimique :

- Moyens qualitatifs :

Moyens qualitatifs de détection de la contamination chimique ont plus un rôle pédagogique que scientifique et peuvent donc être utilisés pour la formation des personnels par exemple.

Les méthodes qualitatives consistent à manipuler des produits colorés ou fluorescents.

En fin de manipulation, on peut alors constater l'étendue de la contamination sur le champ de travail. Il semblerait que les résultats soient plus réalistes avec des marqueurs fluorescents. En effet, s'agissant de produits incolores lors de la manipulation, on se rapproche plus des conditions réelles de travail, la majorité des médicaments étant des solutions incolores ou des poudres blanches. On révèle en fin de travail les zones contaminées grâce à une lampe à ultraviolets.

- Moyens quantitatifs :

Les méthodes quantitatives sont, quant à elles, divisées en deux groupes: l'échantillonnage pour la contamination de surface et l'échantillonnage de l'air. Dans les deux cas, le principe consiste à doser quelques cytotoxiques régulièrement utilisés. Généralement, on choisit le cyclophosphamide (car très volatil) ou le 5-fluorouracile (car très utilisé), mais on retrouve quelquefois dans la littérature l'ifosfamide, le méthotrexate, le paclitaxel, la doxorubicine ou le cisplatine [21].

Pour mesurer la contamination de surface, le principe est de prélever par frottement, à l'aide d'un papier filtre par exemple, les particules présentes sur la surface à examiner. Ce support est ensuite plongé dans un solvant, et les molécules recherchées sont dosées dans la solution ainsi constituée. Le dosage est généralement réalisé par chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection aux ultraviolets (CLHP-UV) ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (CPG-SM).

L'échantillonnage de l'air est beaucoup moins utilisé que la méthode précédente. Elle consiste à utiliser un matériau absorbant solide qui capture les particules en suspension dans l'air. Le principal antinéoplasique dosé est le cyclophosphamide, de par son caractère volatil.

Dans les deux cas, la difficulté est l'interprétation des résultats. En effet, on ne dispose pas de données (scientifiques ou réglementaires) sur des niveaux de contamination à ne pas dépasser. L'objectif idéal doit donc être une contamination zéro, même si une « absence totale de contamination est quasi impossible » d'après une étude réalisée à Genève [89].

2.2.2.3 Protection de la contamination chimique :

Le principal moyen de se protéger de la contamination chimique est bien évidemment la mise en place de l'URC. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, ceci n'est pas suffisant pour stopper toute contamination. L'application stricte des règles de protection (gants, masque, surblouse...) est indispensable. La formation de base et continue des personnels est également essentielle, de manière à sensibiliser continuellement les équipes aux risques encourus pour eux-mêmes, pour les collègues, pour l'environnement et pour le patient. Ainsi que l'utilisation de neutraliseur de hotte pour chimiothérapie (Nettoyeur d'inactivation).

Il existe une trousse d'application qui aide à nettoyer et à neutraliser les agents cytotoxiques sur les surfaces de travail de la chimiothérapie en 2 étapes. Ce produit permet de façon propre et sécuritaire la prévention de la contamination croisée des drogues de chimiothérapie tout en diminuant la réapparition des bactéries sur de grandes surfaces de travail (ex pharma-surface)

Le produit inclut : lingette 1 - javellisant haute puissance (contient 2% (W/W) de solution savonneuse d'hypochlorite de sodium spécialement formulée. La lingette 2 - Agent de javellisant d'inactivation (contient 1% (W/W): une solution de thiosulfate de sodium et 0,09% (W/W) d'alcool benzylique. Cette combinaison produit la proportion finale correcte pour l'activité d'inactivation localisée de chimiothérapie [90].

Avantage:

- Nettoie et rend inactif les médicaments anticancéreux sur les surfaces de travail de la chimiothérapie.

- Nettoyeur d'acier inoxydable – la 2ème lingette élimine le chlore résiduel laissé par la lingette # 1 en réduisant les risques potentiel de corrosion (rouille).
- Les lingettes ISO de classe 5 de qualité salle blanche sont sans-peluches et saturées (6 "x 9").

Afin de limiter la contamination chimique, il convient d'avoir des procédures rédigées, validées et accessibles permettant de connaître la conduite à tenir en cas d'accident à chaque étape du circuit du médicament. L'ensemble du personnel devra donc en avoir pris connaissance.

2.3 Contrôle du personnel

2.3.1 Contrôle des mains

Les principales sources de contamination durant une fabrication aseptique sont les mains du personnel.

Les mains gantées des opérateurs doivent faire donc l'objet d'un contrôle microbiologique pour estimer leurs charges microbiennes.

- Méthode des empreintes digitales :

Principe : faire une empreinte des cinq doigts pour les deux mains (droite, gauche et, chacune dans une boîte), sur un milieu gélosé nutritif coulé sur boîte de Pétri. Incuber à 37°C pendant 48 heures Expression des résultats : en UFC/ 5 doigts [91].



Figure 26 : Contrôle des mains par méthode des empreintes digitales [92].

2.3.2 Protection du personnel manipulant les cytotoxiques

Toutes les personnes participant à un aspect quelconque de la manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être informées des risques d'exposition professionnelle.

La prise de conscience du personnel hospitalier exposé aux cytostatiques par rapport au risque représenté par ces substances est moyenne et variable, en raison de plusieurs facteurs comme l'invisibilité du risque, les effets chroniques retardés, la contradiction entre la notion de médicament et celle de produit chimique dangereux. En particulier, le risque associé à l'étape finale, celle d'élimination des excréta contaminés ou des déchets est généralement méconnu par le personnel le plus exposé et il y existe aussi une insuffisance de la protection individuelle.

2.3.2.1 Source d'exposition

- Contamination de l'environnement : différentes surfaces sont susceptibles d'être contaminées par les cytostatiques et représenter des sources secondaires

de contact cutané: flacons de médicaments, poches de perfusion, paillasse, sacs poubelle, manchettes d'isolateur, surfaces intérieures des isolateurs, PSM, sols des pièces de reconstitution ou d'administration, voire poignées de portes ou tiroirs, combinés téléphoniques, claviers d'ordinateurs.

•Exposition lors de la reconstitution des médicaments : l'opération d'introduire une solution aqueuse dans le flacon de cytotoxique induit une surpression, qui favorise la formation des aérosols de poudre cytotoxique ou de liquide ayant dissous cette poudre; ces aérosols s'échappent souvent de manière incontrôlée par le bouchon en caoutchouc du flacon en polluant l'environnement immédiat :

- ✓ certains cytotoxiques sont susceptibles de se volatiliser à température ambiante (ex : cyclophosphamide, 5-fluorouracile, cisplatine)
- ✓ une contamination surfacique dans la salle blanche est possible et a été mise en évidence par certaines études.
- Exposition lors de l'administration: surtout lors des accidents d'administration, en conditions normales la contamination surfacique ou atmosphérique est minimale
- Exposition par les excréta des patients:
 - ✓ largement sous-estimée et méconnue par rapport à l'exposition lors de la préparation ou de l'administration des cytostatiques, par conséquent les mesures de protection en place sont possiblement insuffisantes.
 - ✓ les médicaments sont excrétés (jusqu'à 70%) par voie urinaire ou biliaire, se retrouvant dans les urines et les selles du patient (possiblement aussi dans la salive et la sueur), pendant une période variable entre 1 et 7 jours, selon la molécule.

- ✓ en général il est recommandé de prendre des précautions au minimum pendant 48 heures après l'administration.
- ✓ les médicaments administrés par voie orale peuvent se retrouver dans les vomissures consécutives à leur prise.
- ✓ les médicaments administrés par instillation intra vésicale se retrouvent dans les urines.
- Exposition lors de l'élimination des déchets:
 - ✓ à défaut, la filière d'élimination devrait être celle des déchets d'activités de soins à risques infectieux aboutissant directement à l'incinération (température de 1 200°C avec double foyer de combustion d'après les recommandations de l'OMS).
 - ✓ selon les procédures et les modes opératoires en place actuellement une certaine exposition peut avoir lieu [94].

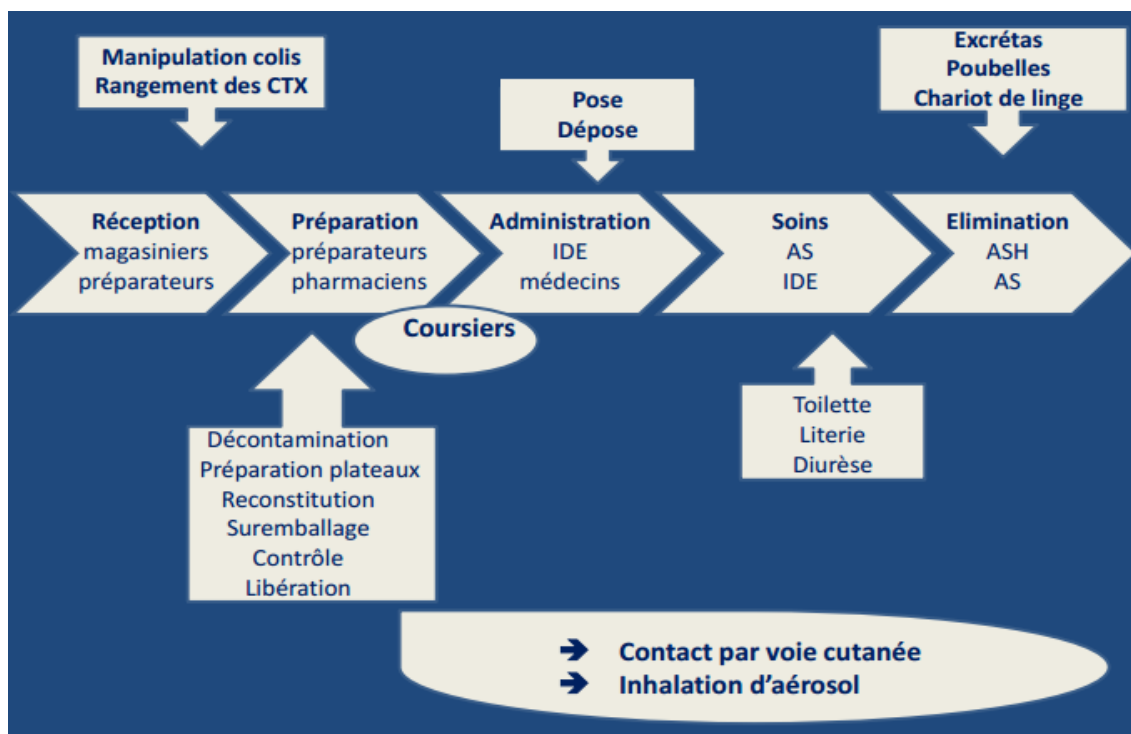


Figure 27 : source de contamination du personnel par les cytotoxique [94].

2.3.2.2 Voie d'exposition

- Voie cutanée : les risques résultent essentiellement du contact direct de la peau et des muqueuses avec des substances cytotoxique.
- Voie respiratoire : la contamination peut se faire par l'inhalation d'aérosols liquides ou solides (microgouttelettes ou poussières de produits de chimiothérapie).
- Voie digestive : la contamination peut également se faire en portant à la bouche ses propres mains ou des objets souillés.

2.3.2.3 Risque encouru

Une grande partie des connaissances sur les effets indésirables des cytostatiques est issue du suivi médical des patients traités à l'aide de ces molécules.

Cependant, l'exposition chronique aux cytostatiques à des concentrations sous-thérapeutiques génère des effets biologiques en partie inconnu et en partie pour le personnel hospitalier, en raison des faibles doses d'exposition mais répétées sur de longues périodes, l'expression des symptômes est différente de celle décrites par les patients.

- **Effets locaux cutanéomuqueux : risques immédiats**

Pendant de nombreuses années, l'absence de précautions spécifiques a entraîné chez le personnel hospitalier manipulant les anticancéreux des réactions immédiates et locales allant de la simple rougeur, à l'ulcère voire à la nécrose [95].

- **Effets sensibilisants et généraux**

Des troubles à type de sensations ébrieuses, rougeurs du visage, rashes, allergies, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, altérations hépatiques ont été observés chez des personnes manipulant des anticancéreux sans protection particulière [96], [97]. Ces toxicités se rencontrent de plus en plus rarement grâce à une meilleure connaissance des risques et des mesures de protection.

- **Effets cancérogène mutagène reprotoxique (CMR)**

Selon la classification du Centre International de recherche sur le cancer (CIRC) certains cytostatiques sont considérés comme des **CMR**: Cancérogènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction , d'autres sont soupçonnés de l'être [99] (voir tableau XIX):

- ✓ les effets mutagènes sont avérés en raison des effets pharmacologiques (si atteinte des cellules germinales > effets reprotoxiques, si atteinte des cellules somatiques > effets cancérogènes)
- ✓ les effets cancérogènes sont avérés juste expérimentalement (la plupart des cytostatiques sont classés comme cancérogènes par le CIRC; les alkylants ont une action mutagène et cancérogène supérieure).en pratique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence un risque accru de développer un cancer si les travailleurs observent les mesures de protection recommandées actuellement
- ✓ effets toxiques pour la reproduction: avortements spontanés plus fréquents au sein des populations d'infirmières manipulant des cytostatiques. Surtout pendant le premier trimestre de grossesse, infertilité, malformations congénitales, grossesse extra-utérine, un plus petit poids de naissance [93]. (*les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent être*

affectées ou maintenues à des postes de travail qui les exposent à des agents toxiques pour la reproduction.)

- Classement des substances selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) :

Tableau XX : Classement des substances selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

Groupe 1 « cancérogène pour l'homme »	Groupe 2A « probablement cancérogène pour l'homme »	Groupe 2B « possiblement cancérogène pour l'homme »
<ul style="list-style-type: none"> ● azathioprine (Imurel) ● busulfan (Myléran) ● chlorambucil (Chlorarminophène) ● cyclophosphamide (Endoxan) ● melphalan (Alkeran, MPH) ● schéma MOPP ● sémustine (méthyl CCNU) ● thiotépa (Thiotépa) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Azacitidine (Vidaza) ● carmustine (Bicnu) ● cisplatine (Cisplatyl) ● carboplatine (Carboplatine) ● chlorozotocine ● adriamycine / doxorubicine ● étoposide (Vépéside, VP 16) ● lomustine (Belustine, cCNU) ● procarbazine (Natulan) ● téniposide 	<ul style="list-style-type: none"> ● amsacrine (Amsalyo) ● bléomycine (Bléomycine) ● dacarbazine (Déticène) ● daunomycine (Céribidine, Daunoxome) ● melphalan (Alkeran) ● mitomycine C (Ametycine) ● streptozocine (Zanosar)

2.3.2.4 Evaluation du risque d'exposition

Les précautions à prendre lors de la manipulation des médicaments anticancéreux diffèrent suivant l'importance et la nature du contact avec ces

médicaments. Deux types de classement des niveaux d'exposition précisés dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNIMH) sont admis.

- ✓ Il est possible de classer par des critères subjectifs les niveaux d'exposition en :
 - **Niveau I** : préparation et administration occasionnelles.
 - **Niveau II** : préparation et administration en quantité modérée.
 - **Niveau III** : préparation et administration de façon intensive.
- ✓ Il est également possible d'évaluer le niveau d'exposition par calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC) [99] :

$$ICC = (n_r + n_a) / n_h$$

L'ICC représente le nombre de reconstitutions (n_r) et d'administrations (n_a) de cytostatiques effectué sur une période de travail déterminé pour une même personne, rapporté au nombre d'heures de travail comprises dans cette même période (n_h).

Cet indice ne peut prétendre avoir une valeur scientifiquement établie et n'est donc donné qu'à titre indicatif. Son seul mérite est de permettre de distinguer de façon chiffrée les 3 niveaux précédents :

- **Niveau I** : $ICC < 1 \Rightarrow$ exposition occasionnelle \Rightarrow précautions minimales (mesures de protection individuelle).
- **Niveau II** : $1 < ICC < 3 \Rightarrow$ manipulation régulière mais peu fréquente, exposition modérée \Rightarrow Mesures de protection collective, une unité de reconstitution centralisée est souhaitable + protection individuelle.

- **Niveau III** : ICC > 3 => manipulation intensive de routine, exposition importante => ce niveau justifie une unité de reconstitution centralisée équipée soit d'un isolateur soit d'une hotte à flux d'air laminaire + protection individuelle.

La limite de cette méthode est qu'elle ne tient pas compte du degré de risque qui diffère suivant la nature des médicaments, ni d'une éventuelle toxicité cumulative.

2.3.2.5 Mesure de prévention

Le personnel manipulant les cytostatiques doit être sensibilisé sur les risques professionnels liés à l'exposition à ces produits par la réalisation de brochures d'information sur les risques et les moyens de s'en prémunir, à distribuer à toutes les personnes exposées lors des formations périodiques, ou de la visite en médecine du travail et des notices d'information à afficher sur les lieux de travail [100] (court rappel des risques, des procédures habituelles et des consignes en cas d'accident de projection ou de dispersion)

Afin d'assurer la protection du personnel il faut mettre en place des mesures de préventions consistant à établir un protocole qui comporte des consignes sur :

- Préparation des médicaments ;
- Administration et ablation de la perfusion ;
- Gestion des excréta et du linge ;
- Elimination des déchets ;
- Conduite à tenir en cas d'extravasation, projection cutanée ou muqueuse, piqûre ou coupure ;
- Entretien de la hotte à flux laminaire ;
- Entretien de la salle de soins ;

- Entretien du secteur d'hébergement.

En cas d'incidents de manipulation ou d'administration le personnel doit être informé des conduites à tenir, en générales il faut:

- Rincer abondamment à l'eau courante la zone concernée, ne jamais frotter (voir annexe 2) ;
- Consulter rapidement un médecin ;
- Déclarer en tant qu'accident du travail.

Chaque service dans lequel sont utilisés des médicaments cytotoxiques doit disposer d'une procédure et d'un kit en cas de déversement accidentel. Tous les personnels travaillant dans le service doivent savoir où est ce kit, ce qu'il contient et comment l'utiliser en urgence [100].

2.3.2.6 Suivi médical

Les personnes chargées de la manipulation des cytotoxiques injectables doivent faire l'objet d'un examen initial comprenant l'évaluation d'un certain nombre de paramètres dont : numération formule sanguine, tests de la fonction hépatique, urée, créatinine et électrolytes. Ces mesures peuvent ensuite être utilisées pour les comparer avec les analyses effectuées ultérieurement, soit dans le cadre d'un contrôle de routine, soit à la suite d'expositions accidentelles. Une surveillance régulière, comprenant une numération formule sanguine, doit être proposée au minimum à intervalles de six mois [93].

Les personnes qui manipulent des cytostatiques doivent être informées de la possibilité de s'adresser au médecin du travail en cas de problèmes de santé qu'elles mettraient en relation avec ces médicaments.

Pour détecter la présence de génotoxiques, dans l'organisme du personnel exposé, et les premiers effets produits: interactions avec le matériel génétique des individus exposés on a recours à la bio surveillance de l'exposition aux cytotoxiques [101], [102]:

- Biomarqueurs d'exposition : Indice biologique d'exposition (IBE) c'est à dire le dosage des substances ou de leurs métabolites dans les liquides biologiques. Les cytostatiques peuvent être recherchés dans les urines des personnes exposées. Les urines sont recueillies après au moins 2 jours consécutifs de travail, avant de quitter l'hôpital, dans des flacons standards.

La recherche des cytostatiques dans les urines a le désavantage d'un coût élevé et ne renseigne pas sur les effets à long terme sur la santé. De ce fait, cette technique ne présente qu'un faible intérêt pour le médecin du travail du personnel hospitalier.

- Biomarqueurs d'effets génotoxiques : Le test d'Ames [103] urinaire : Il permet d'évaluer la mutagénicité des urines, c'est à dire la capacité des urines des soignants à entraîner des mutations sur des cultures de bactéries (*salmonella typhimurium*). Ce test a une bonne sensibilité, par contre une spécificité limitée. Il permet cependant de mettre en évidence une baisse de la mutagénicité des urines lors de la mise en place des mesures de protection appropriées.

3. Infections nosocomiales en chimiothérapies

Une infection nosocomiale, fait partie des infections associées aux soins, est une infection contractée dans un établissement de santé. Si l'infection apparaît moins de 48 heures après l'admission, l'infection était en incubation (=

période de latence entre la contamination d'une maladie infectieuse et son début clinique) au moment de l'admission, elle n'a donc pas été contractée dans l'établissement de soins alors l'infection n'est pas nosocomiale.

L'hôpital abrite de nombreuses sources de germes, la principale source de contamination est le patient lui-même, le personnel joue un rôle de vecteur de transmission, plus rarement le matériel et l'environnement peuvent être sources de contamination. On distingue deux types d'infections nosocomiales :

- Auto-infection : le patient est infecté par ses propres germes au cours de certains soins (actes chirurgicaux, sondage urinaire, pose de cathéter pour perfusion, respiration artificielle).
- Infection croisée : le patient est infecté par des germes provenant d'autres personnes (personnel soignant, autre patient, visiteur) ou de l'environnement.

Le risque d'acquérir une infection nosocomiale peut être multiplié par des facteurs de risques qui sont soit liés au patient (âge avancé, très jeune âge, immunodépression, diabète, obésité, dénutrition...) soit liés aux soins et aux interventions (sondage urinaire, gastrique, cathéters veineux, intervention chirurgicale, endoscopie, ventilation assistée...) ou bien liés à l'agent infectieux (virulence du germe et sa résistance aux antibiotiques) [104], [105].

Les patients sous chimiothérapie ont une très faible immunité du faite que les médicaments cytotoxiques qui leurs sont administrés empêchent non seulement la croissance et la propagation des cellules cancéreuses, mais détruisent également les cellules saines y compris les cellules immunitaires. Ces patients immunodéprimés constituent une population à haut risque d'infection nosocomiale d'où sa prévalence qui varie entre 10 à 20% chez ces patients par

rapport à environ 5% pour les immunocompétents. Chez ces malades, les infections nosocomiales sont la cause d'une importante morbidité et mortalité.

Ainsi, la mise en place de mesures et de procédures de contrôle de qualité en préparation de chimiothérapie est particulièrement importante car l'administration de médicaments contaminés peut provoquer une infection nosocomiale, impliquant une diminution de la qualité de vie du patient d'autant plus s'il est immunodéprimé, et donc une durée d'hospitalisation plus longue que prévue, engendrant évidemment des coûts supplémentaires [106], [107], [108].

Les mesures d'hygiène et d'asepsie dans la préparation et l'administration des anticancéreux injectables sont indispensables dans tout établissement de santé pour diminuer les complications et éviter d'engendrer des conséquences néfastes pour le patient encore plus s'il s'agit d'un immunodéprimé.



C- DEUXIEME PARTIE : PRATIQUE

I-Introduction

La maîtrise de la contamination microbiologique (biocontamination) de la zone de production des préparations stériles est essentielle pour garantir leur stérilité. Ainsi, la réalisation des contrôles particuliers des zones à atmosphère contrôlée est une obligation des bonnes pratiques de préparation.

Notre étude a été menée au niveau de l'unité centrale de préparation de chimiothérapie (UCPC) installée au sein de la pharmacie de l'Institut National d'Oncologie (INO) Rabat. Cette salle propre, qui a été inaugurée en avril 2014, dispose de deux hottes à flux laminaire vertical implantées en ZAC ISO5. L'accès se fait par passage à travers une salle de lavage et désinfection des mains suivie de deux SAS classés ISO8 le deuxième étant dédié à l'habillage, le passage du matériel est assuré par un passe plat classé ISO7, comme présenté dans le schéma (voir Annexe3). Le traitement de l'air est assuré par une centrale de traitement d'air installée dans une salle adjacente à la salle de préparation des cytotoxiques (Annexe4).

Ce travail a été effectué pendant une durée d'une année (Mars 2015-Mars 2016), en réalisant 153 prélèvements analysés au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Les contrôles sont réalisés en activité, dans le but de détecter un niveau inhabituel de contamination microbiologique des surfaces, de l'air et des mains du personnel à l'exception du dernier contrôle qui est effectué au repos. Ainsi 21 tests de remplissage aseptique sont réalisés pour valider l'asepsie du procédé de chaque opérateur. Notre travail comprend également un contrôle de la contamination chimique.

Le prérequis de cette étude est présenté par les résultats du contrôle particulier de la salle propre et les SAS. L'ensemble des tests ont été exécutés

au repos précédemment par la société de sous-traitance, suivant la norme NF ENISO 14644-1 et NFS 90.351, qui a confirmé la classification de notre salle propre à la classe ISO 5(Annexe 5).

L'objectif du présent travail est de vérifier la conformité de notre UCPC aux exigences des BPP sur le plan microbiologique et chimique.

II-Matériels et méthodes

1. Contrôles microbiologiques:

1.1 Contrôle des surfaces

a) Objectifs

Les objectifs de ce contrôle sont l'évaluation de la conformité de l'analyse microbiologique des prélèvements de surface aux normes définies par les BPP, et la mise en place de mesures préventives et correctives en cas de non-conformité

b) Matériels

- Ecouvillons stériles (figure 28)
- Boîte de pétri stérile
- Milieux de cultures stériles utilisés pour l'identification :
 - TCS (Trypto-Caséine-Soja): est un milieu universel convenant pour un large éventail d'emplois du fait de son excellente nutritivité, il peut être utilisé, d'une part pour les cultures et isolements des bactéries aérobies et anaérobies, d'autre part pour favoriser la croissance des germes particulièrement exigeants [109].

- Sabouraud : un milieu classique pour la culture, l'isolement et l'identification des levures et des moisissures saprophytes ou pathogènes [110].



Figure 28: Ecouvillon stérile.

c) Méthodes

Les prélèvements des surfaces de l'UCPC sont effectués par écouvillonnage. On applique l'écouvillon, préalablement humidifié avec de l'eau distillée stérile, en stries parallèles rapprochées en le faisant tourner légèrement, on répète l'échantillonnage de la même zone par des stries perpendiculaires aux premières [111]. Le plan d'échantillonnage est établi en fonction des zones critiques :

- Au niveau de la salle propre : chariot matériels, surface de la table, poche au repos, bouton de la porte du passe plat, lampe, panier, poubelle (voir tableau XXI).
- A l'intérieur de la hotte : Plan de travail 1, plan de travail 2, poche en cours de préparation, flacon en cours de préparation (voir tableau XXII).

Les écouvillons sont ensuite acheminés immédiatement au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, et directement ensemencés sur les milieux de culture.

L'incubation se fait à une température comprise entre 25°C et 30°C pendant 72h, après une première lecture, les boîtes de pétri sont ré-incubées trois autres jours à température ambiante.

L'identification se fait par l'analyse des cultures obtenues.

Le contrôle a été réalisé en activité pendant 7 mois avant la formation du personnel et 3 jours successifs après cette formation, ainsi qu'un seul contrôle au repos.

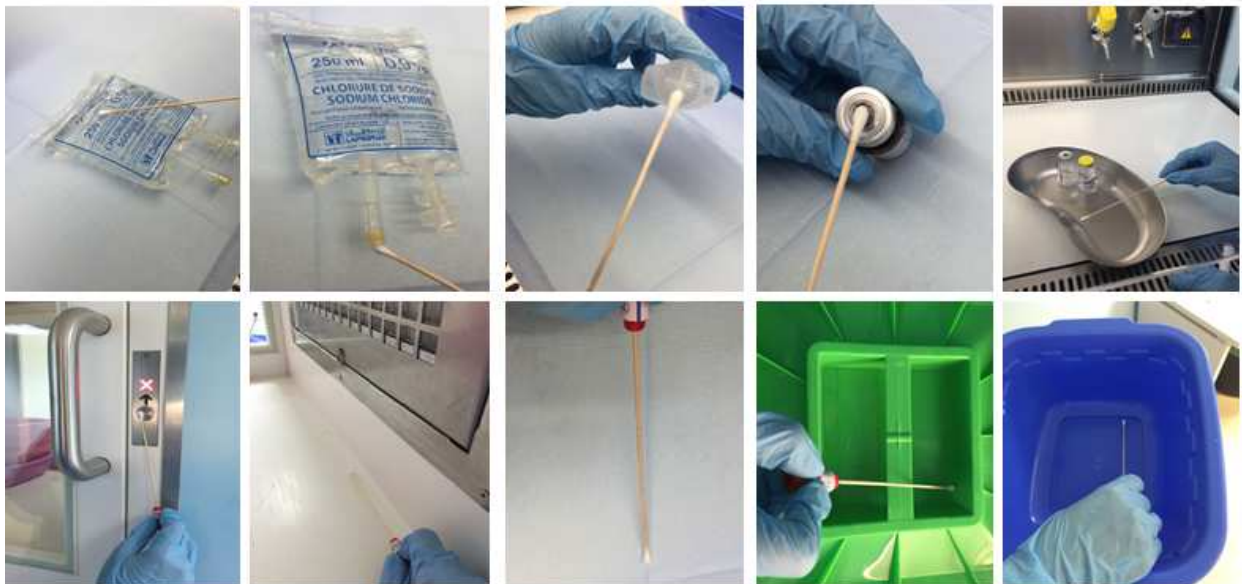


Figure 29: Prélèvements par écouvillonnage des différentes surfaces au niveau de la salle propre.

1.2 Contrôle de l'aérobiocontamination :

a) Objectifs

Les objectifs sont de vérifier la conformité l'aérobiocontamination de la salle propre et des hottes aux valeurs définies par les BPP et d'identifier l'origine et mettre en place des mesures préventives et correctives en cas de non-conformité.

b) Matériels

- Boîte de pétri
- Biocollecteur
- Milieux de culture :
 - TCS
 - Sabouraud

c) Méthodes

Le prélèvement de l'air de la salle propre et celui de la hotte est effectué par deux méthodes :

- Méthode par sédimentation : c'est un prélèvement passif de l'air, on expose les boîtes de Pétri ouverte à l'air de la zone contrôlée pour recueillir sur la gélose les particules ayant sédimentées [111].
- Méthode par aspiration : prélèvement actif de l'air à l'aide d'un biocollecteur qui aspire l'air et le projette sur la gélose, le débit étant de 100l/min.

Les prélèvements sont acheminés immédiatement au laboratoire de microbiologie.

L'incubation se fait 3 jours à une température comprise entre 25°C et 30°C suivi d'une incubation de 3 jours à température ambiante.

L'identification par analyse des cultures obtenues.

Le contrôle a été réalisé en activité pendant 7 mois avant une formation et 3 jours successifs après cette formation, ainsi qu'un seul contrôle au repos.

1.3 Contrôle microbiologique des mains

a) Objectifs

Les objectifs de ce contrôle sont l'évaluation de l'hygiène des mains du personnel et la mise en place de mesures préventives et correctives en cas de contamination.

b) Matériels

- Boîte de pétri
- Milieux de culture :
 - Chapman : Milieu d'isolement sélectif des bactéries du genre *Staphylococcus* (coques Gram + regroupés en amas) [112].
 - Chocolat : Milieu riche non sélectif qui permet la culture de bactéries exigeantes [113].

c) Méthodes

Le prélèvement est réalisé par méthode des empreintes digitales. On fait une empreinte des quatre phalanges et du pouce de la main gantée de l'opérateur au cours de sa manipulation, sur le milieu Chapman puis sur chocolat coulé sur boîte de Pétri (le manipulateur doit changer de gants immédiatement après le prélèvement).

Les boîtes de Pétri sont conduites au laboratoire de microbiologie, où l'incubation et l'identification sont faites de manière identique aux contrôles précédents.

2. Test de remplissage aseptique

a) Objectifs

Les objectifs de ce test sont la validation de l'asepsie du procédé de remplissage des cytotoxiques et des pratiques professionnelles, l'évaluation du risque de produire des unités non stériles et la mise en place des mesures préventives et correctives en cas de nécessité.

b) Matériels

- 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 TSB) pour micro-organismes aérobies (bactéries et champignons) et certains anaérobies

c) Méthodes

- Nous avons utilisé des flacons stériles de 20 ml au lieu des poches de 100 ml pour deux raisons : La première est d'assurer la stérilité des récipients, la deuxième est de minimiser le volume du milieu pour augmenter la concentration de germes en cas de contamination afin de faciliter la détection du trouble.
- Exécution du test : nous avons demandé à chaque préparateur en UCPC de simuler les phases de son procédé aseptique par l'utilisation du flacon avec le milieu de culture à la place de la solution isotonique de dilution (chlorure de sodium 0,9%, glucose 5%..) pendant toutes les étapes de la

préparation qui ont été reproduites dans les mêmes conditions habituelles :

- 1) Prélèvement de 3 ml du milieu TSB stérile ;
- 2) Injection dans le flacon de cytotoxique ;
- 3) Prélèvement de 6 ml du flacon de l'anticancéreux ;
- 4) Réinjection dans le flacon du test.

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.

NB : les flacons fermés sont incubés dans un conditionnement secondaire spécifique à la chimiothérapie afin de protéger l'environnement et le personnel au niveau du laboratoire de microbiologie.

Les tests de remplissage aseptique sont réalisés pendant 3 jours successifs. La présence de trouble dans le flacon reflète la présence d'éventuelle contamination et donc le test est positif.

Critères d'acceptation en hospitalier : 0 positif

- Le test est effectué pendant trois jours avant la formation et 3 autres jours après pour revalidé les procédés de manipulation non conformes.

3. Contrôle de la contamination chimique

3.1 Évaluation de la propagation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de cytotoxiques

a) Objectif

L'objectif 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.

b) Matériels

- Solution contenant la Quinine : substance fluorescente à l'UV, non toxique et présente l'avantage d'être incolore (par rapport à la fluorescéine).
- Lampe à UV (figure 30).



Figure 30 : Lampe à UV.

c) Méthodes

Nous avons simulé la propagation de la contamination cytotoxique des surfaces externe des poches et flacons de cytotoxiques livrés à la pharmacie d'hôpital, par pulvérisation d'une solution de quinine et séchage à l'air des surfaces des poches, ceux-ci ont été introduits dans le processus de préparation et manipulés par les opérateurs de l'UCPC en aveugle .

Nous avons ensuite procédé à l'identification par éclairage UV et la prise en photo de tous les endroits contaminés au niveau de la salle de dotation, passe plat et salle propre.

3.2 Evaluation de la contamination chimique dans la préparation de chimiothérapies

a) Objectifs

L'objectif de ce test est d'évaluer le procédé de manipulation, d'élaborer un procédé simple d'évaluation des pratiques de préparation et optimiser le mode de préparation en cas de défaillance.

b) Matériels

- Solution contenant la Quinine
- Poche de la solution isotonique de dilution.
- Lampe UV

c) Méthodes

Afin d'analyser les méthodes de travail de l'opérateur et ses effets sur la contamination de l'environnement ainsi que le conditionnement des chimiothérapies, nous avons procédé par à une simulation de manipulation avec des poches à base d'une solution de quinine.

La recherche, de la projection de la solution et donc du produit chimique, est réalisée par lampe UV.

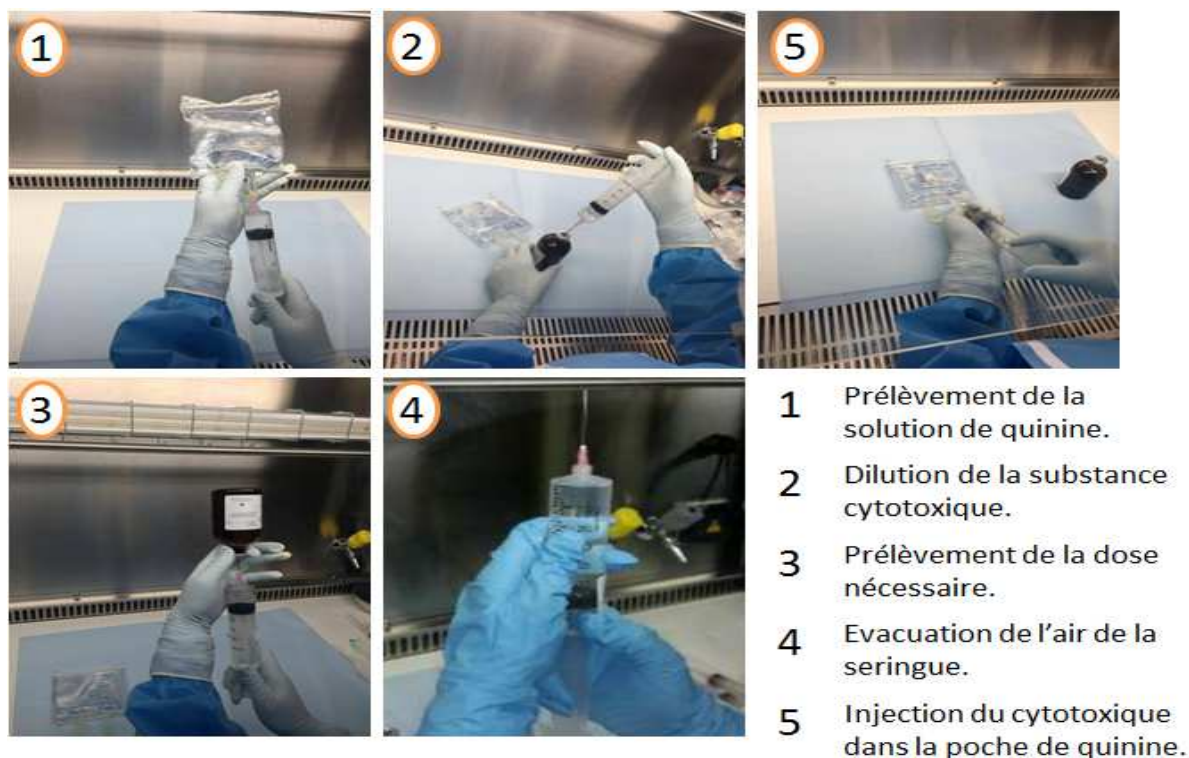


Figure 31: Simulation de la préparation des cytotoxiques.

III-Résultats

1. Résultats du contrôle microbiologique

➤ Avant formation :

Le contrôle microbiologique, de l'air des mains et des surfaces de l'UCPC, montre la présence de contamination dans des sites différents avec une prévalence variable.

- **Tableau XXI: Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces de la salle propre « classe B » selon les BPP, avant la formation du personnel.**

Site	Mars 2015		Mai 2015		Juin 2015		Septembre 2015		Octobre 2015		Novembre 2015		Décembre 2015	
	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes
Air Salle propre	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	10	M+L+SCN	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Chariot matériel	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Surface table	-	-	-	-	0	Abs G	0	Abs G	-	-	0	Abs G	-	-
Poche au repos	0	Abs G	0	Abs G	-	-	-	-	0	Abs G	0	Abs G	-	-
Porte	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	10	M
Bouton passe plat	-	-	0	Abs G	0	Abs G	-	-	-	-	10	M	-	-
Lampe	0	Abs G	-	-	-	-	0	Abs G	>100	M	0	Abs G	0	Abs G
Panier	-	-	-	-	-	-	0	Abs G	0	Abs G	-	-	10	M
Poubelle	-	-	-	-	0	Abs G	>100	L+M	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G

- **SCN : Staphylocoque coagulasse négative.**
- **M : Moisissures.**
- **L : Levures.**

✓ **Norme :** Selon les BPP le seuil maximum de microorganisme admis en classe B est : $VN=5(UFC/BP)$ pour les prélèvements d'air et des surfaces.

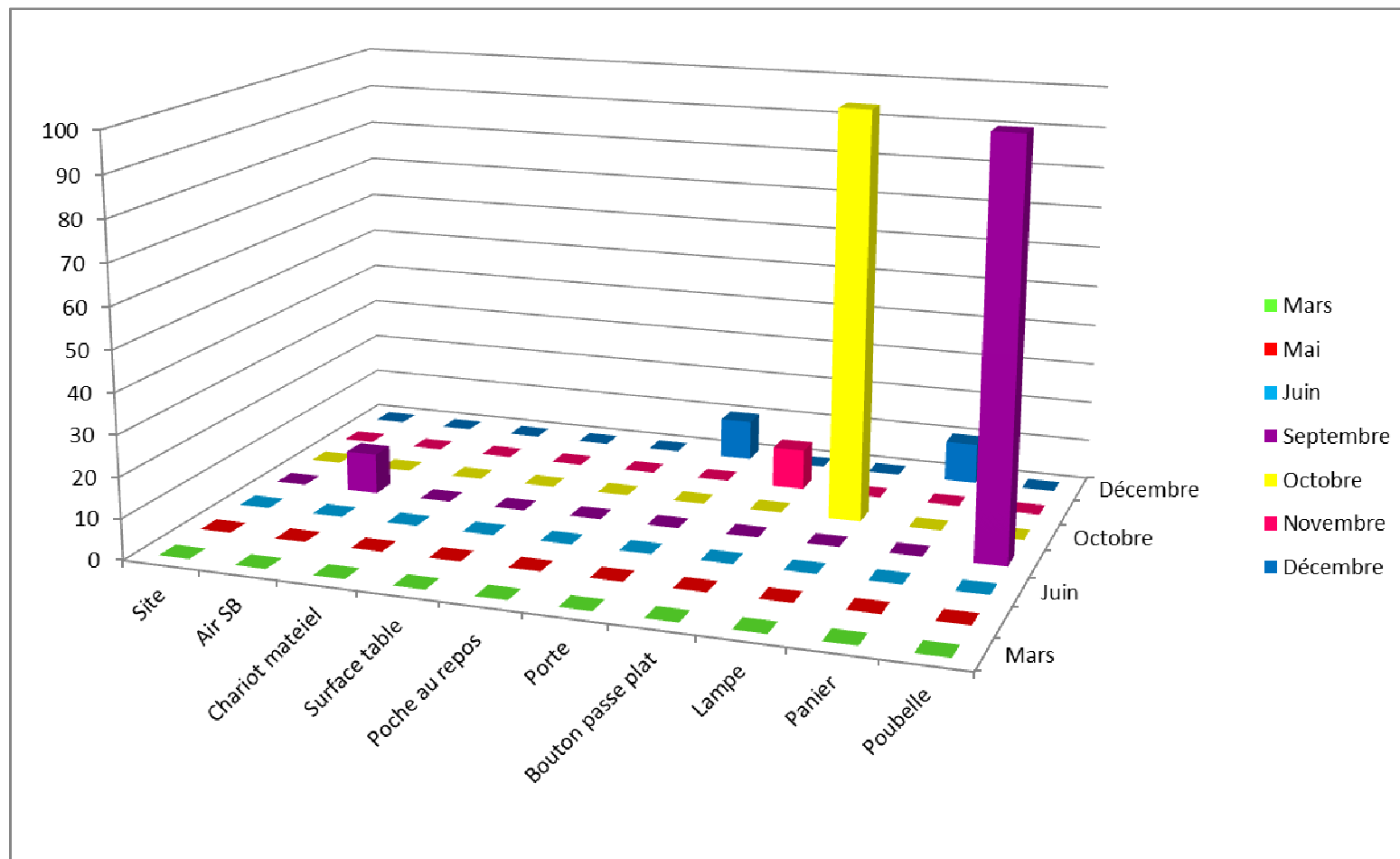


Figure 32 : Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces de la salle propre avant la formation du personnel pendant l'année 2015 (en UFC/BP).

- **Tableau XXII: Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes « classe A » selon les BPP, avant la formation du personnel.**

Site	Mars 2015		Mai 2015		Juin 2015		Septembre 2015		Octobre 2015		Novembre 2015		Décembre 2015	
	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes
Air sous Hotte	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Plan de travail1	–	–	0	Abs G	0	Abs G	10	M	0	Abs G	>100	M	–	–
Plan de travail2	0	Abs G	–	–	–	–	10	M	0	Abs G	–	–	0	Abs G
Poche en cours de P	0	Abs G	–	–	0	Abs G	10	M	0	Abs G	–	–	0	Abs G
Flacon en cours de P	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	10	M	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G

- **M : Moisissures.**
- **P : Préparation.**

✓ **Norme : Selon les BPP le seuil maximum de microorganisme admis en classe A est : $VN < 1(UFC/BP)$ pour les prélèvements d'air et des surfaces.**

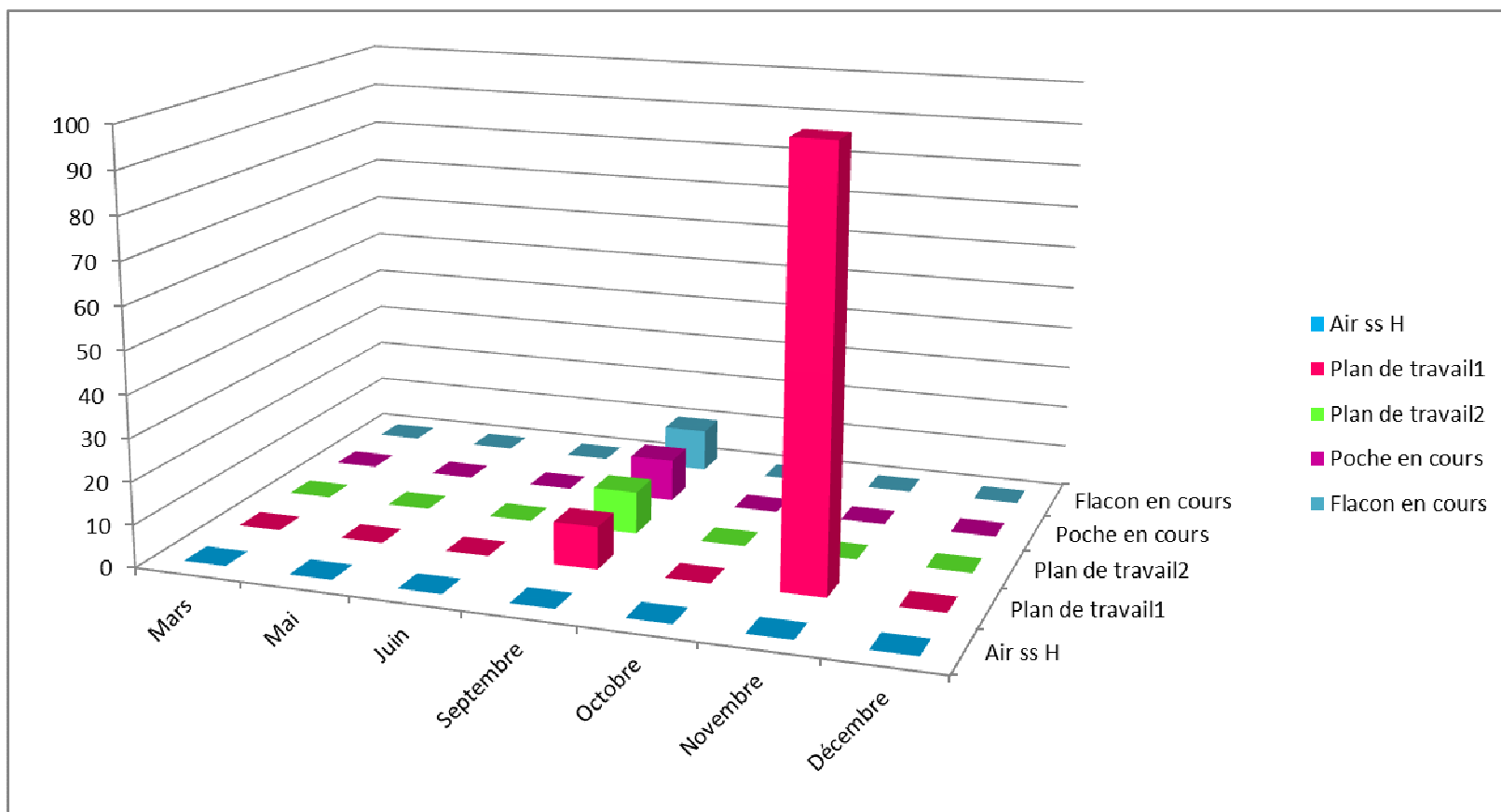


Figure33 : Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes avant la formation du personnel pendant l'année 2015 (en UFC/BP).

Tableau XXIII : Analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces, avant la formation du personnel, au regard des normes défini par les BPP.

	Prélèvements conformes	Prélèvements non-conformes	Nombre total de prélèvements sur 7 mois
Nombre de prélèvement	61	11	72
Pourcentage%	85%	15%	100%

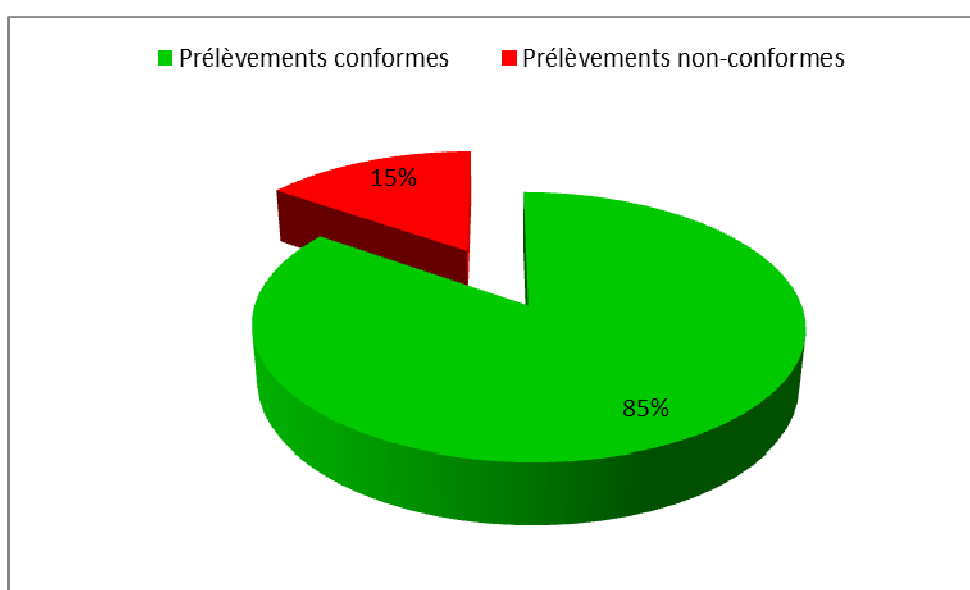


Figure34: Diagramme circulaire analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces avant la formation du personnel.

Tableau XXIV : Résultats du contrôle microbiologique des empreintes avant la formation du personnel.

	Mars 2015		Mai2015		Juin2015		Septembre2015		Octobre 2015		Novembre2015		Décembre2015	
Main opérateur 1 (O1)	0	Abs G	10	SCN	0	Abs G	10	M+L+B	10	M	0	Abs G	10	M
Main opérateur 2 (O2)	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G	10	M+L+EB	10	M	0	Abs G	0	Abs G

• **SCN** : Staphylocoque coagulasse négatif

• **M** : Moisissures

• **L** : Levures

• **EB** : Entérobactérie

• **B** : Bacillus

✓ Norme : Selon les BPP le seuil maximum de microorganisme admis en classe A est : $VN < 1$ (UFC/BP) pour les prélèvements des mains gantées.

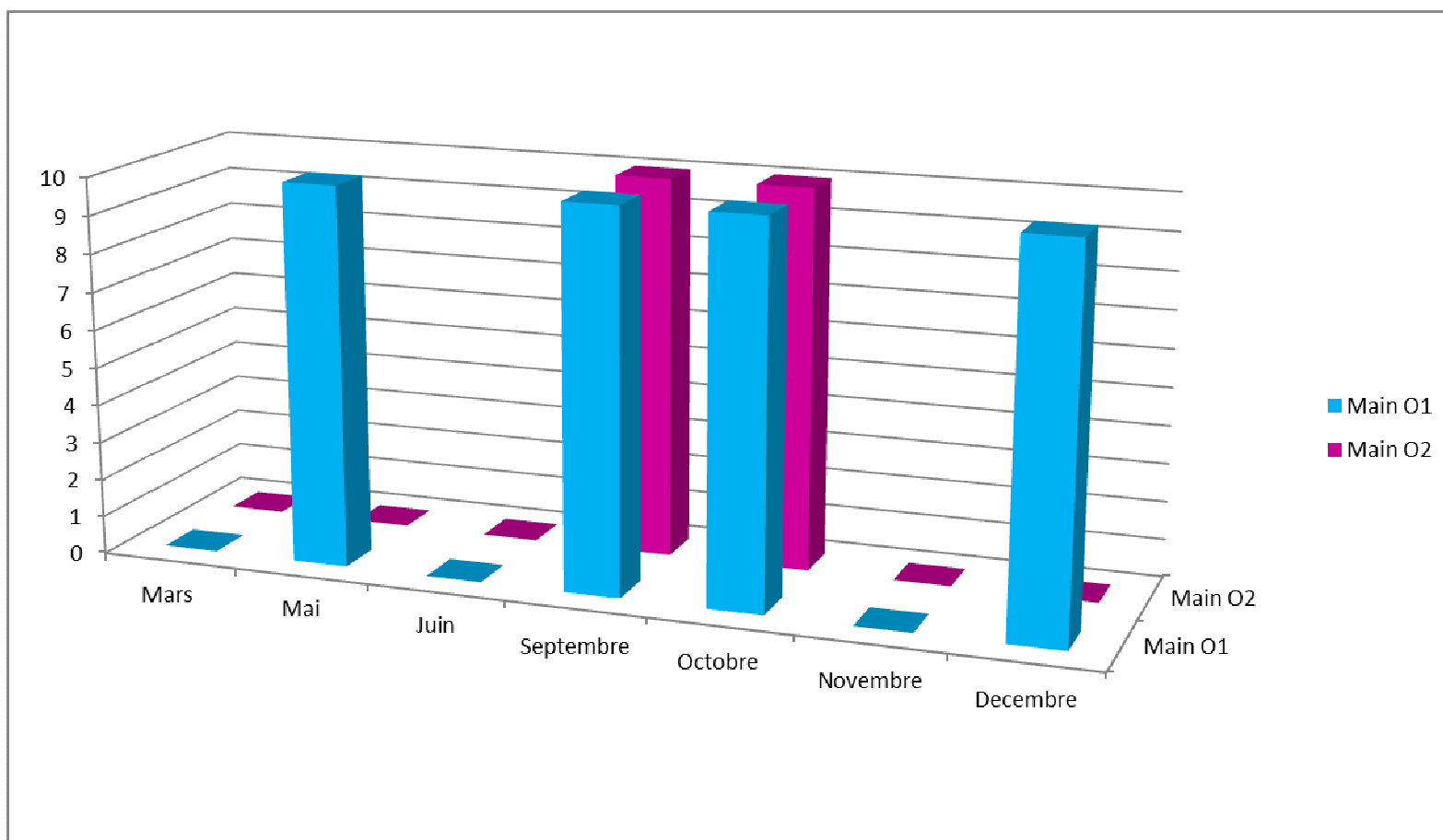


Figure 35: Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique des mains gantées en (UFC/BP) avant la formation du personnel.

Tableau XXV: analyse rétrospective des prélèvements des mains, avant la formation du personnel, au regard des normes défini par les BPP.

	Prélèvements conformes	Prélèvements non-conformes	Nombre total de prélèvements sur 7 mois
Nombre de prélèvement	8	6	14
Pourcentage%	57,00%	43,00%	100%

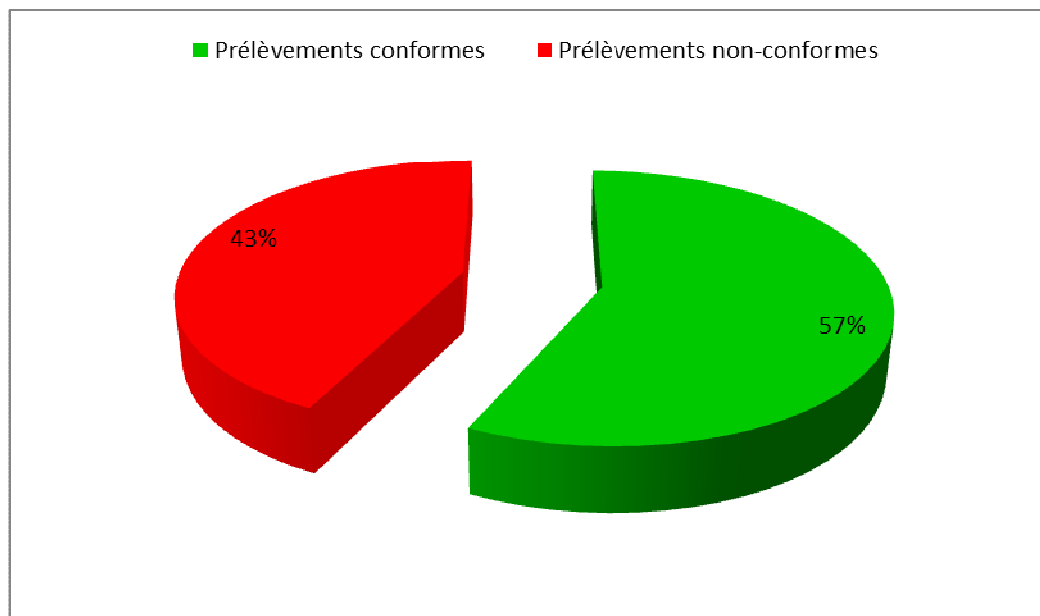


Figure 36: Diagramme circulaire analyse rétrospective des prélèvements des mains avant la formation du personnel.

➤ Après la formation du personnel.

Tableau XXVI: Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces de la salle propre « classe B » selon les BPP après la formation du personnel.

Site	Jour 1		Jour2		Jour3	
	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes
Air salle propre	8	L+M+SCN	3	M	3	M
Chariot matériel	0	Abs G	1	.	0	Abs G
Surface table	0	Abs G	0	Abs G	1	.
Poche au repos	2	.	0	Abs G	0	Abs G
Porte	0	Abs G	1	.	0	Abs G
Bouton passe plat	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Lampe	2	.	0	Abs G	1	.
Panier	0	Abs G	1	M	0	Abs G
Poubelle	2	M	1	.	>100	L+M

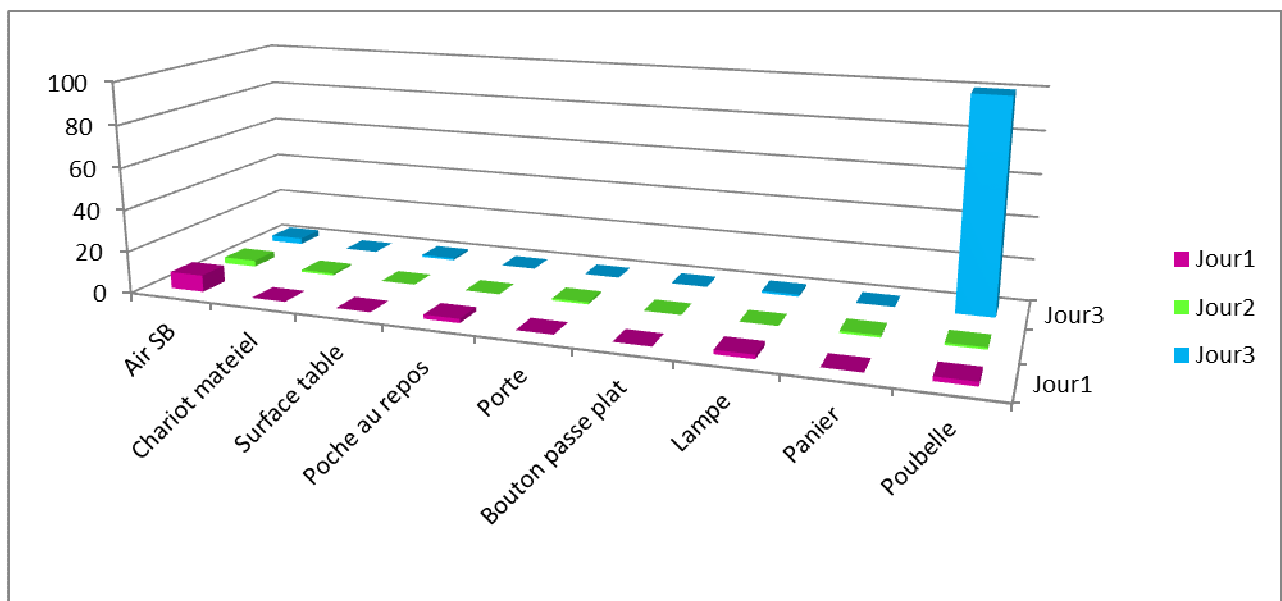


Figure 37: Représentation graphique du résultat du contrôle microbiologique d'air et des surfaces de la salle propre après la formation du personnel (en UFC/B).

Tableau XXVII : Résultats du contrôle microbiologique de l'air et des surfaces des hottes « classe A »selon les BPP après la formation du personnel.

Site	Jour 1		Jour2		Jour3	
	UFC/ B	Germes	UFC/ B	Germes	UFC/ B	Germe s
Air sous Hotte	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Plan de travail	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Plat matériel ss H	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Poche en cours	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Flacon en cours	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Piston seringue	0	Abs G	0	Abs G	0	Abs G
Antiseptique	0	Abs G	1	M	0	Abs G

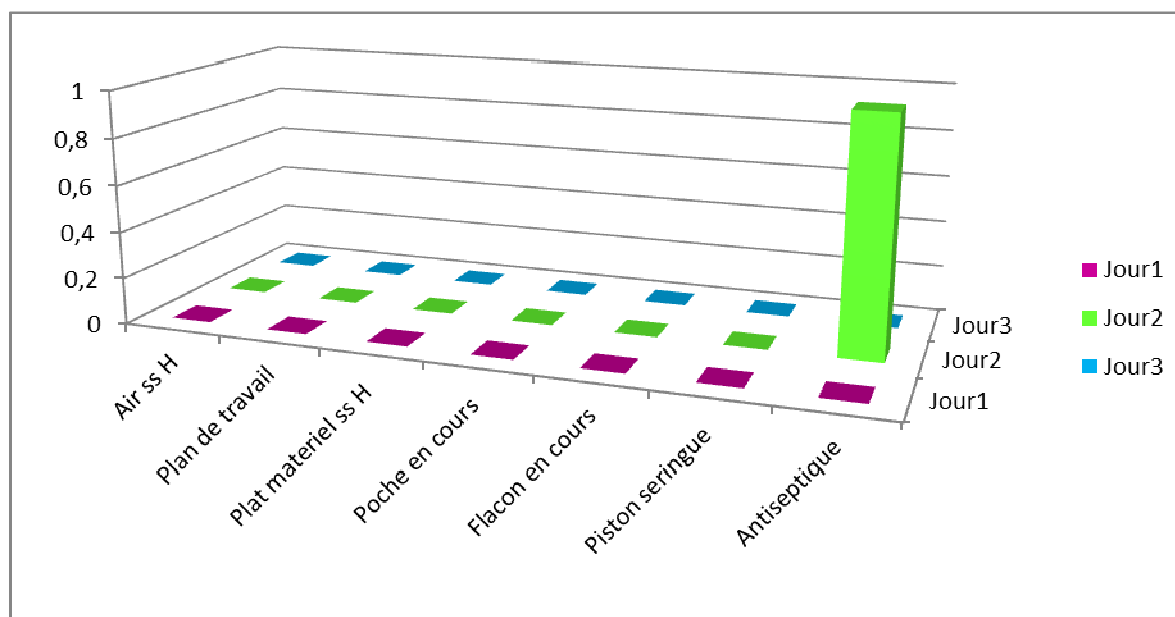


Figure 38 : Représentation graphique du résultat du contrôle microbiologique d'air et des surfaces des hottes après la formation du personnel (UFC/BP).

Tableau XXVIII: Analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces, après la formation du personnel, au regard des normes défini par les BPP.

	Prélèvements conformes	Prélèvements non-conformes	Nombre total de prélèvements sur 3 jours
Nombre de prélèvement	45	3	48
Pourcentage%	94%	6%	100%

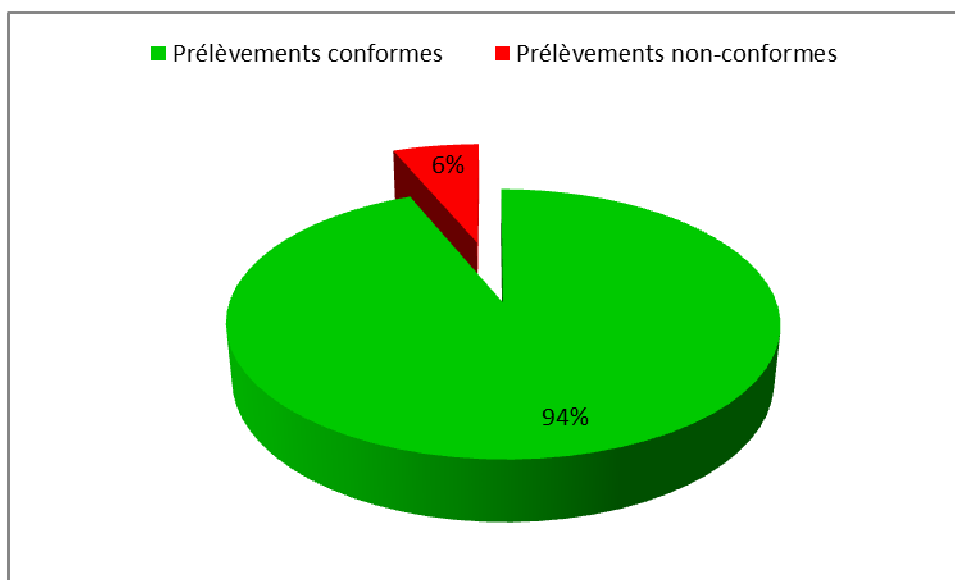


Figure 39: Diagramme circulaire de l'analyse rétrospective des prélèvements l'air et des surfaces après formation du personnel.

Tableau XXIX: Résultats du contrôle microbiologique des prélèvements des mains gantées après la formation du personnel.

Site	Jour 1		Jour 2		Jour 3	
	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes	UFC/B	Germes
Main O1	10	M+SCN	10	M+SCN	10	M
Main O2	1	M	4	M	0	Abs G

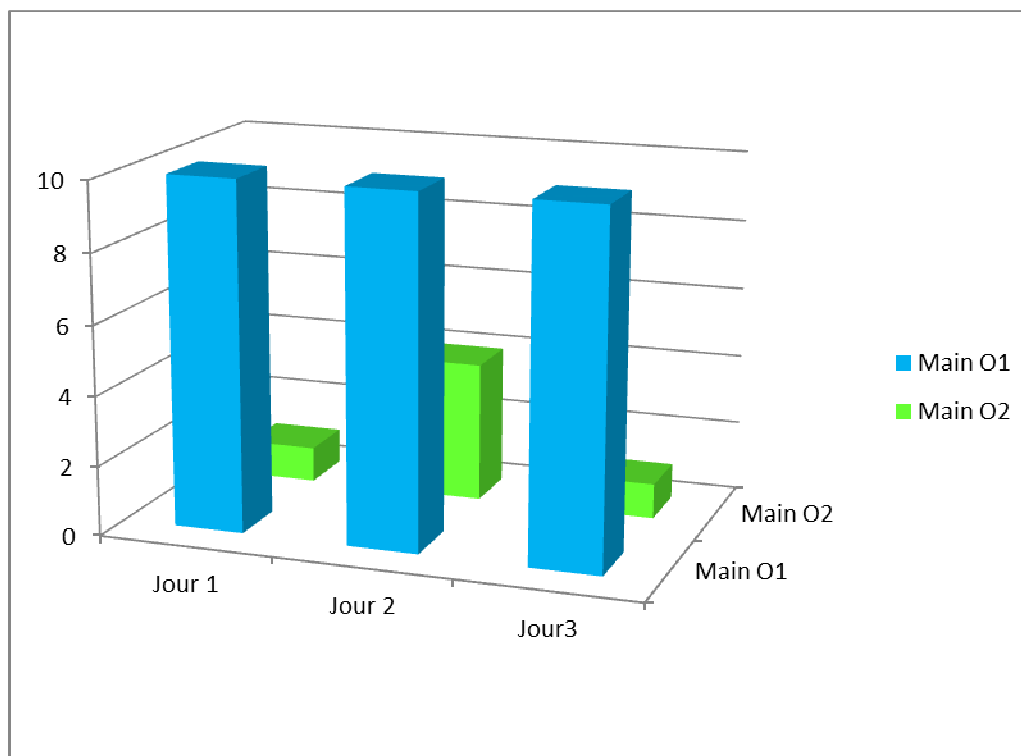


Figure 40: Représentation graphique des résultats du contrôle microbiologique des mains gantées après la formation du personnel (UFC/BP).

Tableau XXX : Analyse rétrospective des prélèvements des mains gantées, après formation du personnel ,au regard des normes défini par les BPP.

	Prélèvements conformes	Prélèvements non-conformes	Nombre total de prélèvements sur 7 mois
Nombre de prélèvements	1	5	6
Pourcentage%	17%	83%	100%

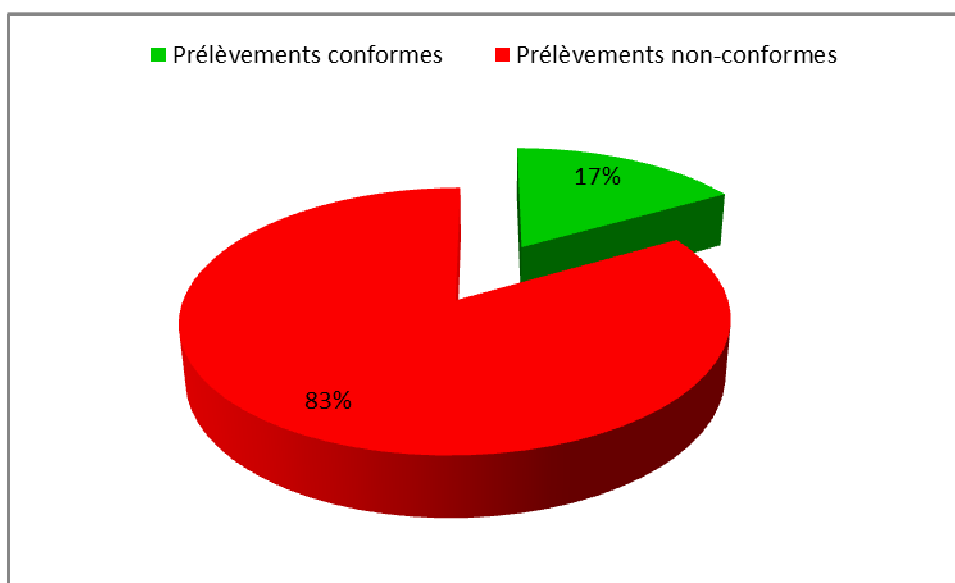


Figure 41 : Diagramme circulaire de l'analyse rétrospective des prélèvements des mains après formation du personnel.

Tableau XXXI: Comparaison des résultats avant et après la formation du personnel.

	Prélèvements d'air et de surfaces non-conformes	Prélèvements des mains non-conformes
Avant formation	15%	43%
Après formation	6%	83%

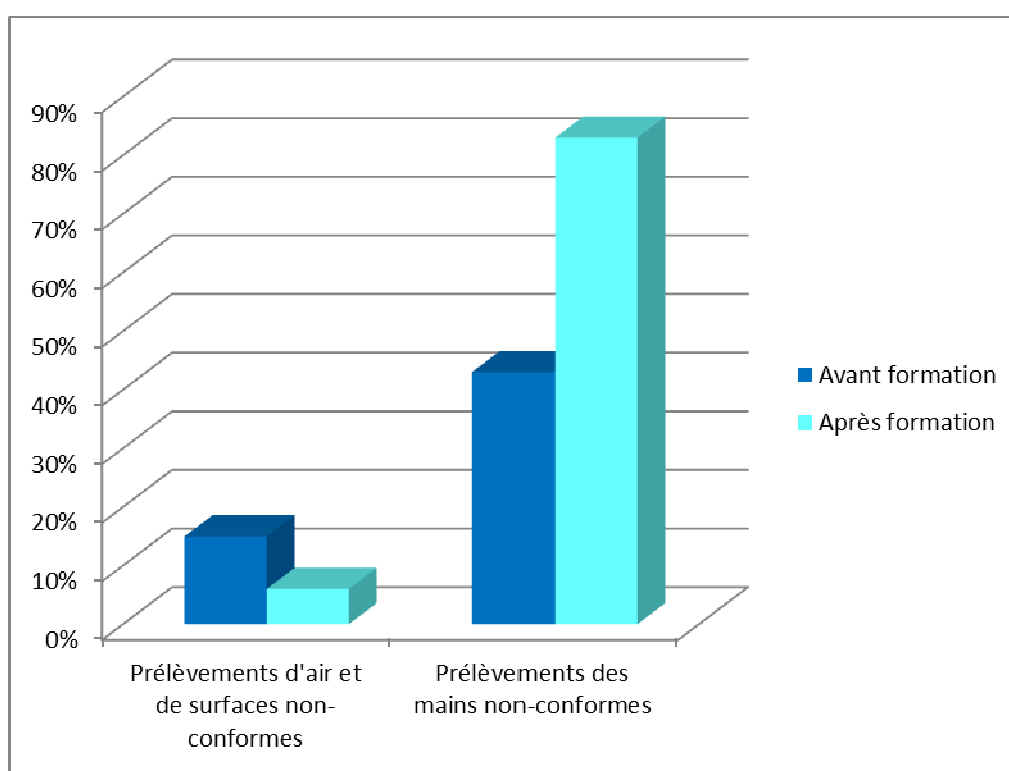


Figure 42 : Représentation graphique comparative des résultats avant et après la formation du personnel.

➤ Prélèvement au repos :

Tableau XXXII: résultats des prélèvements au repos

Site	Au repos	
	UFC/B	Germes
Air salle propre	1	M
Plan de travail	0	Abs G
Plat matériel	0	Abs G
Chariot matériel	0	Abs G
Surface table	0	Abs G
Poche au repos	>100	Poly
Porte	0	Abs G
Passe plat	3	M
Bouton passe plat	0	Abs G
Lampe	0	Abs G
Panier	17	M
Poubelle	0	Abs G
Antiseptique	0	Abs G

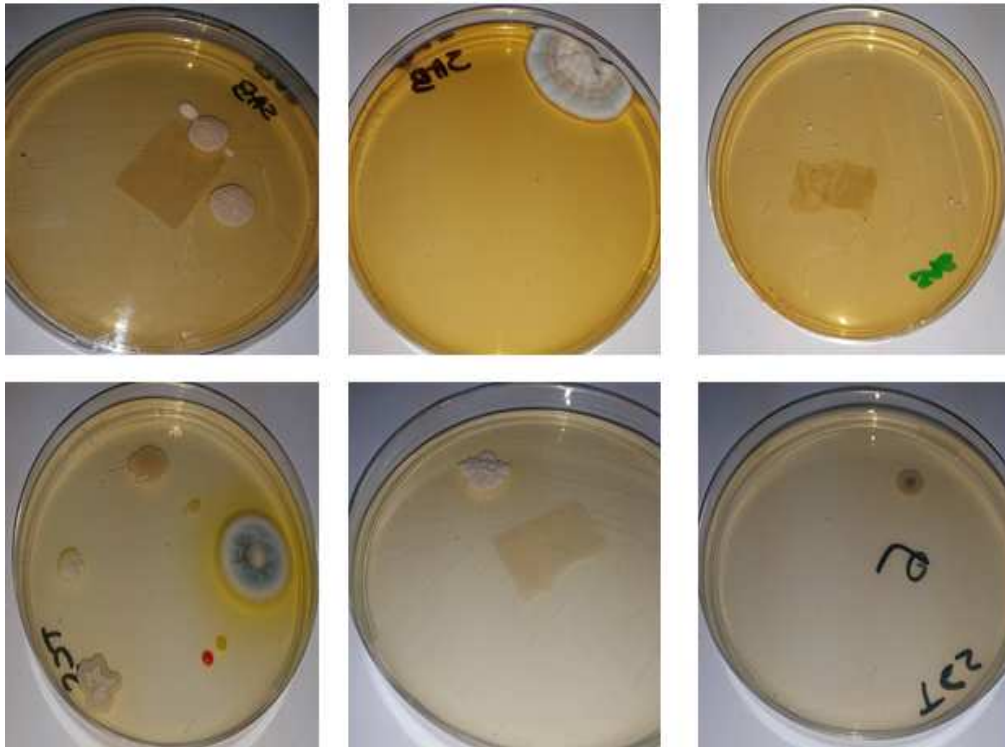


Figure 43 : Photos de quelques cultures positives des prélèvements de l'air et des surfaces.



Figure 44: Photos de quelques cultures positives des prélèvements des empreintes.

2. Résultat du test de remplissage aseptique

➤ Avant la formation :

Tableau XXXIII: Les résultats du test de remplissage aseptique effectué pendant trois jours successifs pour 4 opérateurs

	Jour 1	Jour 2	jour3
Opérateur 1	+	-	-
Opérateur2	-	+	-
Opérateur3	-	-	-
Opérateur4	-	+	-

➤ Après la formation :

Tableau XXXIV: Les résultats du test de remplissage aseptique effectué pendant trois jours successifs pour les opérateurs qui ont eu des résultats non conformes :

	Jour 1	Jour 2	jour3
Opérateur1	-	-	-
Opérateur2	-	-	-
Opérateur4	-	-	-



Figure 45 : Illustration d'un flacon contaminé à droite et d'un flacon conforme à gauche, du test de remplissage aseptique.

3. Résultat du contrôle de la contamination chimique

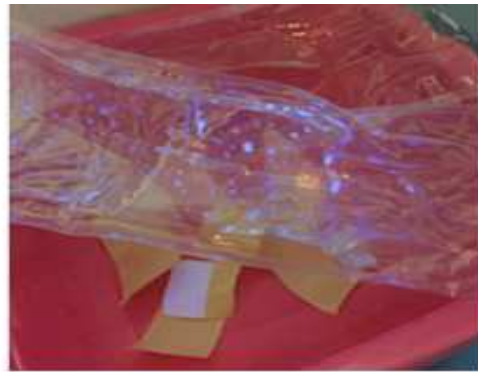
3.1 Évaluation de la propagation de la contamination

chimique externe des poches et des flacons de cytotoxique

La simulation de la propagation de la contamination cytotoxique des surfaces externe des poches et flacons de cytotoxiques livrés à la pharmacie de l'hôpital a mis en évidence une diffusion de la substance fluorescente au niveau de plusieurs sites de la salle de dotation (figure 48), du SAS pour passage du matériel (figure 49) et de la salle propre (figure 50).



Contamination du panier et
poches déconditionnées



Contamination des poubelles



Contamination des gants des
agents de manutention



Contamination de la table

Figure 46 : Propagation de la contamination chimique au niveau de la salle de dotation.



Contamination de la porte du SAS matériel

Contamination des panier au niveau du SAS

Figure 47: Propagation de la contamination chimique au niveau SAS matériel.

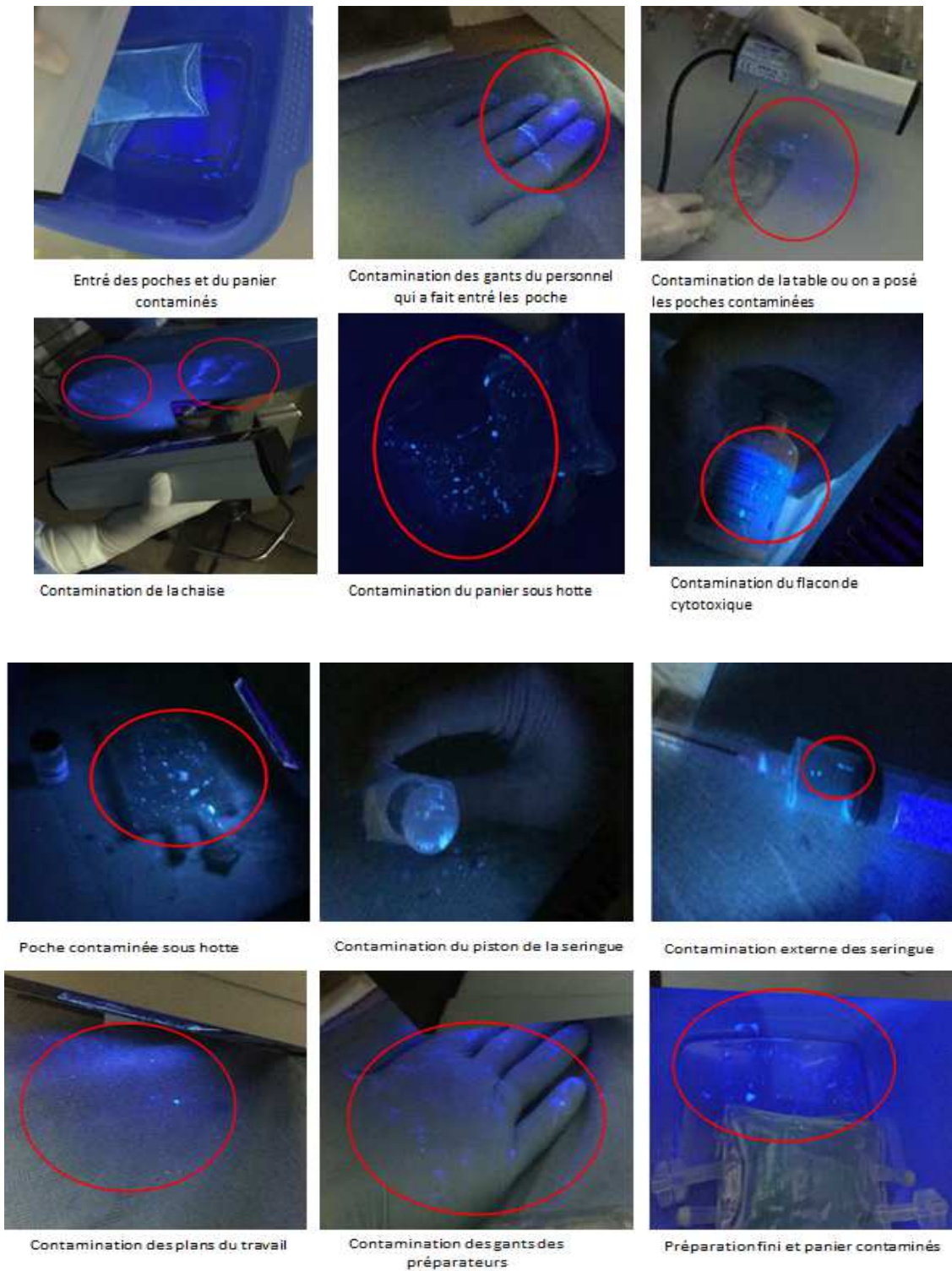
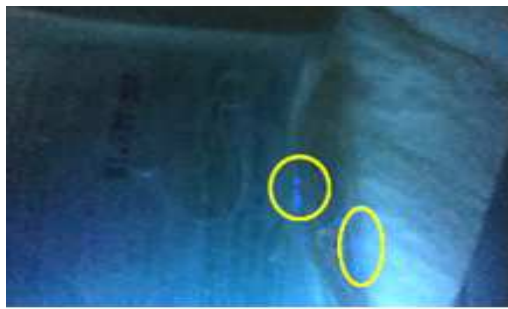


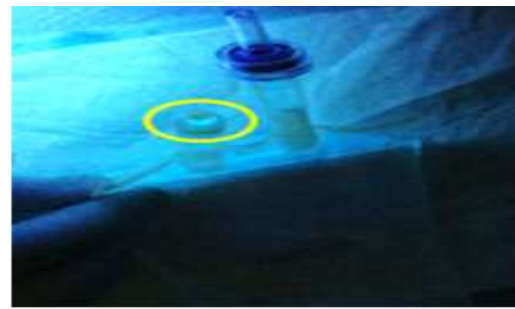
Figure 48: Propagation de la contamination chimique à l'intérieur de la salle propre.

3.2 Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies

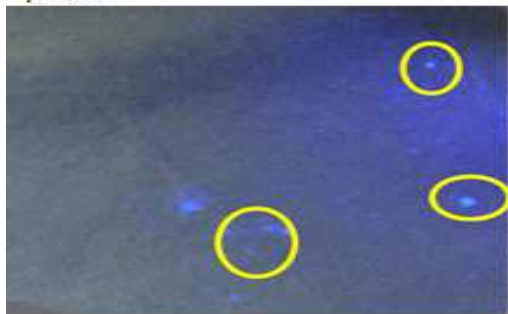
Lors de la simulation de la préparation de chimiothérapie a l'aide de la substance de quinine on observe une projection de la substance fluorescente sur le plan de travail ainsi qu'au niveau de tout le matériel présent (figure 49).



Contamination externe de la poche



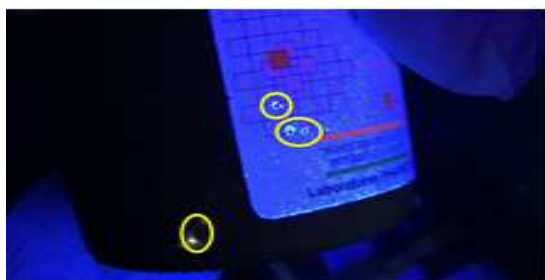
Contamination du site d'injection



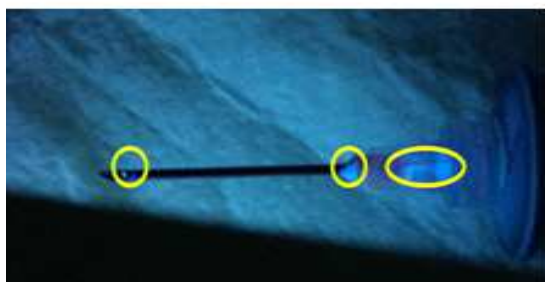
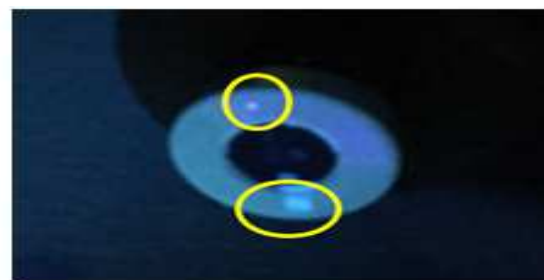
Contamination du plan de travail



Contamination des seringues



Contamination externe des flacons



Contamination externe des seringues



Projection sur les gants des opérateurs

Figure 49 : Projection de la contamination lors de la reconstitution de chimiothérapie.

IV-Discussion

1. Contrôles microbiologiques

Les résultats obtenus lors du contrôle de la biocontamination de l'UCPC durant 7 mois montrent que le niveau d'asepsie n'est pas satisfaisant, en effet sur 72 échantillons d'air et de surfaces on a obtenu 11 échantillons non conformes soit 15% et sur 14 empreintes des mains gantées des opérateurs 6 résultats étaient positifs soit 43.00%. L'identification des germes isolés a montré la présence de *Staphylocoque coagulase négative*, *moisissures (Penicillium, Aspergillus)*, *levures*, *Entérobactérie*, *Bacillus*.

L'observation des pratiques quotidiennes du personnel a permis de détecter quelques anomalies lors de la préparation de la chimiothérapie, cela malgré leurs expériences, formation initiale et continue et la présence d'affiches informatives au niveau des UCPC (Annexe 6).

Ces défaillances peuvent être à l'origine des éventuelles contaminations :

- Poches et flacons de cytotoxiques ne sont pas biodécontaminés avant passage à travers le passe plat ni sous hotte ;
- Les opérateurs touchent parfois leurs fronts, téléphones et continuent la préparation sans changer de gants ;
- Ils touchent la poubelle et continuent leur manipulation sans changer de gants ;
- Les opératrices accèdent parfois à UCPC sans rincer leurs maquillages ;
- Le personnel peut sortir de la salle propre et revenir sans laver ni désinfecter ses mains de nouveau ;
- Au cours du travail, il arrive aux préparateurs de perdre une surchausse mais ils ne reviennent pas au sas pour remettre une autre ;

- Les opérateurs discutent en manipulant ;
- Les portes des sas ne sont pas fermées directement après le passage des opérateurs, malgré l’affiche sur la porte (annexe 7).

La chimiothérapie anticancéreuse préparée au niveau de l’UCPC est administrée aux patients par voie intraveineuse ou intrathécale qui multiplie le risque d’infection nosocomiale sévère en cas de contamination d’autant plus s’il s’agit, comme le présent cas, de patient à faible immunité.

Il a fallu donc mettre en place des mesures préventives et correctives :

- Réaliser des séances de formation pour le personnel (voir annexe 8) qui visent surtout à la sensibilisation contre les risques encourus aux patients, à l’environnement et à eux même.
- Rediscuter les défaillances observées lors de la préparation
- Mettre en place une charte imposant les règles de comportement au sein d’une ZAC (voir Annexe 9)

Après la formation un nouveau contrôle a été effectué pendant 3 jours successifs, nous avons obtenu 3 échantillons non conformes sur les 48 effectués, soit 4% pour les prélèvements d’air et des surfaces de la salle propre. Pour le contrôle des mains gantées 5 sur 6 prélèvements étaient positifs soit 67%.

L’analyse des résultats avant et après la formation (tableau XXX) montre une remarquable baisse de l’aérobicontamination et de la contamination de surface. Cependant la contamination des gants des opérateurs a augmenté encore plus.

Au cours de l’analyse des échantillons prélevés au repos de l’air et des surfaces, nous avons obtenu 2 cultures non conformes parmi 13 échantillons, soit 15%. Ce résultat a mis en question le procédé de nettoyage, nous avons

donc revalidé les procédures de nettoyage de la salle et des hottes (annexe 10) et nous avons établi une carte de nettoyage « checklist » (annexe 11).

Dans une étude similaire à la nôtre, menée au niveau du centre hospitalier « Oncopharma Nord- hôpital » à Marseille, la surveillance de la contamination microbiologique de leur ZAC destinée à la reconstitution des cytotoxiques est réalisée en effectuant des contrôles microbiologiques mensuels de l'URC pendant une année en plus d'une étude réalisée sur une période de 2 journées par semaine pendant 2 semaines et comportant des prélèvements successifs à 7h30, 8h30, 11h, 13h et 17h.

Le prélèvement de l'air est effectué grâce à un aérobiocollecteur, et celui des surfaces en utilisant de boîtes de contact.

Les résultats de ces contrôles ont montré une augmentation des niveaux de contamination de l'air et des surfaces au cours de la journée, une nette diminution des prélèvements positifs de surface réalisés après le nettoyage et un accroissement de prélèvements positifs depuis l'augmentation d'activité liée à l'ouverture du service d'oncologie et qui a impliqué une augmentation du nombre de préparateurs à l'URC.

Afin de limiter les contaminations au niveau de l'URC, le groupe de travail a conclu qu'il faut :

- Adapter les locaux à l'accroissement de l'activité ;
- Re-sensibiliser le personnel sur les règles d'hygiène.

2. Test de remplissage aseptique

Au cours du premier test de remplissage aseptique que nous avons réalisé pour quatre opérateurs 1 flacon sur 3 était positif pour les opérateurs (1, 2, 4) ce qui montre une défaillance de leurs procédés de remplissage aseptique et donc

la possibilité du passage des germes à l'intérieur de la poche de chimiothérapie. Cette contamination peut engendrer des chocs septiques, septicémies et d'autres infections nosocomiales du fait de leurs faibles immunités.

La contamination des flacons a probablement les mêmes origines que celle de la contamination de l'environnement du travail de l'UCPC.

L'objectif de la formation était de sensibiliser le personnel sur l'hygiène des mains et sur la biodécontamination des flacons et des poches au niveau des sites d'injection.

La dispensation de poche de chimiothérapie susceptible d'être contaminée est inacceptable, il a fallu donc revalider le procédé aseptique des opérateurs (1, 2, 4) après la formation.

Les résultats du deuxième test de remplissage aseptique étaient favorables. Les 3 cultures de chaque opérateur étaient négatives.

Un test de remplissage aseptique, mis en place au centre Oncopharma à Marseille au niveau de l'UPC équipée, différemment de la nôtre, d'un isolateur, a testé 8 opérateurs. Le test est réalisé dans des conditions jugées défavorables en effectuant 3 tests pour chaque opérateur, les préparations sont incubées 14 jours entre 30 et 35°C. Les résultats obtenus ont permis la validation du procédé de préparation des huit opérateurs testés.

3. Contrôle de la contamination chimique

- Le contrôle de la propagation de la contamination chimique externe des poches et des flacons de cytotoxiques a mis en évidence la non-conformité de la salle propre sur le plan chimique.

En effet, cette méthode a permis d'obtenir des résultats qualitatifs clairs et exploitables après identification des phénomènes de propagation de la contamination.

Au niveau de la salle de dotation, la contamination s'est propagée sur la table, les mains des agents de manutention chargés du déconditionnement secondaire, le conditionnement primaire des poches, la porte du SAS d'entrée du matériel et la poubelle.

Au niveau de la salle propre, le poste de sécurité microbiologique, le matériel, les gants des opérateurs, la chaise, les sas d'entrée du matériel, la table, le chariot, les paniers, les flacons, les poches ainsi que les préparations finales étaient tous contaminés.

D'après notre observation des pratiques quotidiennes du personnel la source de contamination est :

- L'absence d'essuyage par les lingettes imprégnées de désinfectant des poches et des flacons immédiatement avant leur passage au niveau du passe plat.
- Les poches ayant des conditionnements secondaires ne sont pas mises directement à l'intérieur du sas après leur déconditionnement.

La formation a été axée éventuellement sur la propagation de la contamination chimique à l'intérieur de l'UCPC.

Une étude, au Service de pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire du Vaudois, Lausanne en Suisse, a été effectuée avec la même démarche que la nôtre à la différence de la substance fluorescente qu'ils ont utilisé : « Tinopal CBS-X ». La prise d'image après éclairage UV leur a permis de mettre en évidence une propagation de la contamination chimique au sein de leur unité. La

détection de cette défaillance a conduit à l'identification des sources de contamination et à la mise en place de mesures correctives.

- L'évaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies anticancéreuses, a montré une projection de la contamination aux niveaux des champs, lingettes, flacons, poches, gants, seringues après 5 préparations.

Ce test nous montre qu'il est impossible d'exclure tout risque de contamination par les cytotoxiques, malgré l'expérience et la formation des opérateurs et les extrêmes précautions prises lors de la manipulation.

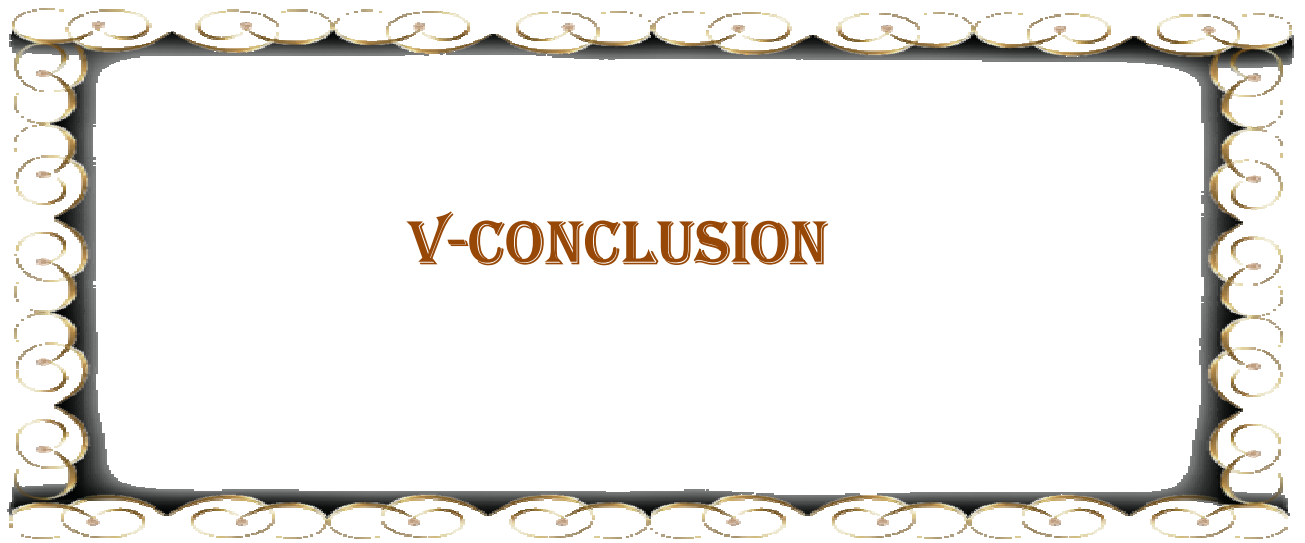
La mise en évidence du risque par cette expérience, nous a mené à revoir les gestes de manipulation avec l'ensemble des préparateurs concernés afin d'éviter au maximum les projections de cytotoxique :

- Limiter au maximum la manipulation des poches.
- Utilisation d'une lingette lors de la purge du perfuseur et du changement de bouchon.
- Eviter tout contact avec la poche lors du retrait de l'aiguille.
- Ne pas poser une seringue même recapuchonnée directement sur le champ.
- Changement systématique de champ en cas de souillure.
- Nettoyage des gants toutes les 3 préparations.
- Utilisation d'une nouvelle lingette à chaque geste.
- Essuyage des gants avant fermeture du sachet.

Afin de limiter la contamination de l'environnement par les cytotoxiques la prise de conscience du risque d'exposition à ces substances par le personnel ainsi que leur adhésion au protocole correctif sont indispensables.

L'évaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC du Centre Hospitalier Bretagne Sud réalisée dans les mêmes conditions et avec la même substance fluorescente que là nôtre amis en évidence que l'environnement de travail ainsi que le conditionnement des chimiothérapies délivrées au personnel infirmier présente des traces de cytotoxiques.

Après cette expérience, les gestes de manipulation ont été revus avec l'ensemble des préparateurs concernés afin d'éviter au maximum les projections lors de la manipulation.



L'Unité Centrale de Préparation de Chimiothérapie assure la reconstitution de toutes les cures de chimiothérapie des patients de l'établissement de santé. Ces zones à atmosphère contrôlée sont conçues pour protéger la préparation, l'environnement et le personnel.

Pour assurer les objectifs ciblés, les salles propres doivent faire l'objet d'un contrôle permanent sur le plan particulière, microbiologique et chimique il est indispensable de :

- Mesurer la concentration de particules en suspension dans l'air permet de vérifier l'appartenance d'une ZAC à une classe ISO définie.
- Faire une surveillance microbiologique de l'environnement de travail ainsi que le test de remplissage aseptique sont indispensables pour assurer la stérilité de l'anticancéreux injectable préparé, en effet, la contamination de ces préparations peut engendrer des conséquences sévères et des hospitalisations prolongées, notamment lorsqu'il s'agit de patients immuno-supprimés.
- Mettre en place une évaluation de contamination chimique pour éviter toute contamination croisée et garantir l'absence d'interféron dans les poches de chimiothérapies.

En cas de défaillance de l'un des procédés au niveau de la salle propre, il est évident de mettre en place des mesures préventives et correctives et l'intégration de ces derniers dans le système documentaire des procédures.

Au cours de ce travail, nous avons pu détecter des contaminations microbiologiques ainsi que chimiques au niveau de l'UCPC, et nous avons établi des mesures spécifiques visant à optimiser chaque défaillance. Les actions correctives misent en place se divisent en deux piliers, le premier étant l'organisation de formations au profit du personnel de la salle propre et le

second s'intéressant à la révision et la validation des procédures de nettoyage de l'UCPC.

Malgré le progrès qu'a pu réaliser ce travail en termes de qualité et gestion des risques les résultats restent insatisfaisants en absence de prise de conscience, motivation, adhésion, et réel volonté de l'ensemble du personnel de l'UCPC.

Ceci dit, un contrôle rigoureux et extrêmement strict du personnel sera d'un résultat nettement meilleur vu la qualité du matériel et équipements mis à sa disposition par le service.

« La perfection est le chemin de l'excellence ».



D- RÉSUMÉ

RESUME

Titre : contrôle qualité de l'unité centrale de préparation de chimiothérapie - cas de l'institut national d'oncologie rabat

Auteur : BENSAID FATIMAZAHRA

Mots clés : Contrôle, Chimiothérapie, Biocontamination, Contamination Chimique, Asepsie.

L'assurance de la qualité de la préparation des cytotoxiques exige des locaux soigneusement conçus d'où l'orientation vers la centralisation de la reconstitution de chimiothérapie au sein des ZAC au niveau des PUI des établissements de santé.

La conformité des UCPC aux exigences des BPP reste indispensable pour garantir la qualité des préparations effectuées d'où la nécessité du contrôle permanent à fin de vérifier la présence de non-conformité et mettre en place, en cas de nécessité, des mesures correctives ainsi qu'une analyse critique.

La partie théorique de ce travail s'intéresse à faire un rappel sur la chimiothérapie anticancéreuse, à détailler la salle propre et à définir les différents contrôles à mettre en œuvre pour assurer une meilleure protection du personnel, de l'environnement et du patient.

L'étude pratique est effectuée à l'Unité Centrale de Préparation de Chimiothérapie (UCPC) installée au sein de la pharmacie de l'Institut National d'Oncologie (INO) Rabat, pendant une durée d'une année. L'analyse des prélèvements bactériologique est réalisée au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

Le contrôle bactériologique est réalisé en effectuant 153 prélèvements d'air, surfaces et empreintes répartis en 86 avant la formation dont 17 étaient non conformes, soit 19.30% , après la formation 8 prélèvements sur 67 étaient non conformes, soit 11.90%.

D'autre part, dans le but de valider le processus de manipulation et de préparation 21 tests de remplissage aseptique ont été réalisés. Au cours du premier test exécuté pendant 3 jours successifs, un seul procédé était conforme après la formation un second test est réalisé dont tous les résultats étaient favorables.

Le contrôle de la contamination chimique effectué a mis en évidence des non-conformités de la salle propre sur le plan chimique. En effet, de nombreuses défaillances ont été détectées au cours de l'évaluation de la propagation de la contamination externe des poches et des flacons de cytotoxique et au cours de l'évaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies anticancéreuses.

La mise en place des mesures correctives, visant à limiter fortement le risque de contamination des préparations, au cours de ce travail était indispensable.

Summary

Title : Quality control of the CPU chemotherapy preparation of the National Oncology Institute.

Autor : BENSALD FATIMZAHRA

Key words: Control, Chimotherapy, Bacteriological control, Chemical control.

Ensuring the quality of the preparation of cytotoxic requires rigorously designed locals where the orientation towards centralization of the reconstitution of chemotherapy in the (ZAC) at the PUI health facilities.

CUCP compliance to the requirements of “GMP” remains essential to ensure the quality of preparations made, hence permanent control is necessary in order to check for non-compliance and implement, when needed, corrective measures as well as a critical analysis.

The theoretical part of this work is about making reminder on cancer chemotherapy, detailing the clean room, and set different controls to be implemented to ensure better protection of personnel, environment and patient.

The practical study is performed at the Central Unit of Chemotherapy Preparation (CUCP) inside the pharmacy of the National Oncology Institute (NOI) Rabat, for a period of one year. The analysis of bacteriological sampling is performed at the microbiology laboratory of the Military Hospital of Instruction Mohammed V.

The study carried out 153 air, surfaces and hands samples: 86 before the formation in which 17 were non-compliant (19.30%), after the formation 8 of 67 samples were non-compliant (11.90%).

Also, 21 aseptic filling tests are performed during the first test run for 3 successive days, we could only confirm the process of a single operator of the 4 tested. After formation we repeated the test to validate the procedure of 3 operators ...

Control of chemical contamination carried out revealed chemical nonconformities of the cleanroom. In fact, while assessing the propagation of external contamination of pockets and cytotoxic flacons, we obtained a propagation at all staffing room surfaces and those of cleanroom, staff's gloves as well as the materials. The assessment of chemical contamination in the preparation of cancer chemotherapy, showed a projection of substances prepared in work plans, equipment under the microbiological safety post and at the operators' gloves.

The implementation of corrective measures, designed to reduce the risk of contamination of the preparations, during this work was essential.

ملخص

العنوان: مراقبة الجودة بالوحدة المركزية لإعداد العلاج الكيميائي

الكاتبة : بنسعيد فاطمة الزهراء

الكلمات الأساسية: مراقبة كيميائية، مراقبة بيولوجية، علاج كيميائي، تعقيم.

لتأمين جودة العلاج الكيميائي يتوجب ضمان مرافق صحية مصممة بدقة مما دعا للتوجه إلى مركزية اعداده في وحدات ذات مناخ. مراقب على مستوى الصيدليات داخل المرافق الصحية مطابقة الوحدة المركزية لتحضير العلاج الكيميائي لمعايير "BBP" ضروري لضمان جودة التحضيرات، و بالتالي ضرورة المراقبة المستمرة واتخاذ اجراءات تصحيحية في حالة عدم التطابق. الجزء النظري لهذا العمل يتضمن ملخصاً حول العلاج الكيميائي، وصف دقيق للغرفة النظيفة ويتحدث أيضاً عن الضوابط التي يجب تنفيذها لضمان سلامة العاملين، البيئة والمرضى. الدراسة التطبيقية تجرى في الوحدة المركزية لتحضير العلاج الكيميائي المتواجدة داخل صيدلية المعهد الوطني للأنكولوجية (INO) بالرباط، لمدة سنة. تحليل العينات البكتيرية يتم في مختبرات علم الأحياء المجهرية بالمستشفى العسكري بالرباط.

للدراسة أخذت 153 عينة من الهواء، الأسطح و الأيدي:86 قبل التأطير لم يتطابق منها إلا 17 العينة أي 19.30%، أما بعد التأطير: 8 عينات فقط لم تتطابق من بين 67 أي ما يعادل 11.90%. من جهة أخرى تم تنفيذ 21 إختبار ملء معقم، خلال أول إختبار لمدة 3 أيام متتالية، لم تتمكن سوى من تأكيد إجراء محضر واحد من بين 4، لنحصل بعد التأطير على نتيجة إيجابية 100%.

وكشف إختبار التلوث الكيميائي عن عدم المطابقة للغرفة النظيفة على المستوى الكيميائي. في الواقع، خلال تقييم إنتشار التلوث الخارجي للجيوب وقارورات العلاج الكيميائي، حصلنا على إنتشار في جميع الأسطح، و كشف إختبار التلوث الكيميائي عن عدم المطابقة للغرفة النظيفة على المستوى الكيميائي. في الواقع، خلال تقييم إنتشار التلوث الخارجي للجيوب وقارورات العلاج الكيميائي، حصلنا على إنتشار في جميع الأسطح، غرفة التموين و كذا الغرفة النظيفة، و على قفزات العاملين و أيضاً على مستوى الأدوات.

تقييم التلوث الكيميائي في إعداد العلاج الكيميائي للسرطان أظهر إسقاط المواد المعدة على مستوى طاولة العمل وعلى مستوى وحدة أمن علم الأحياء المجهرية و على مستوى قفزات أيدي العاملين. وكان تنفيذ تدابير تصحيحية، تهدف إلى الحد بشكل كبير من مخاطر التلوث التحضيرات، ضروري خلال هذا العمل.



Annexes I

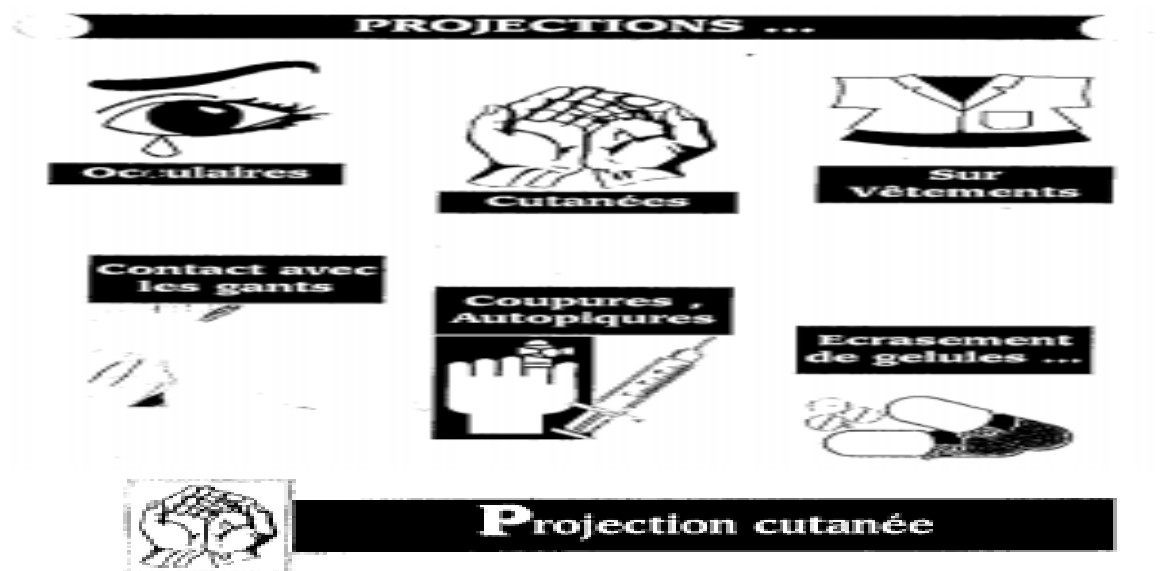
- Tableau comparatif entre la décontamination de l'isolateur par l'acide peracétique et le peroxyde d'hydrogène.

	acide peracétique CH ₃ CO-O-OH	peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂
Composition	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxyde d'hydrogène • Acide peracétique (APA) • Acide acétique 	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxyde d'hydrogène
Concentration	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxyde d'hydrogène: 5 à 12% • APA: 0,04 à 0,25% (400 à 2500ppm) • Acide acétique : 2,5 à 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxyde d'hydrogène: 30%
Modes de diffusion	<ul style="list-style-type: none"> • Nébulisation: projection d'un liquide sous forme de gouttelettes très fines 	<ul style="list-style-type: none"> • Vaporisation: passage de l'état liquide à l'état gazeux à l'aide d'un système chauffant
Taille et distribution	<ul style="list-style-type: none"> • Gouttelettes 2,5 à 12 microns (µm ou 10⁻⁶ m) • Gouttelettes soumises à la gravité • Distribution non homogène 	<ul style="list-style-type: none"> • De l'ordre de l'angström (Å ou 10⁻¹⁰ m) • Un gaz tend à occuper tout l'espace disponible. • Distribution 3D homogène
Mode d'action	<ul style="list-style-type: none"> • L'APA est un oxydant et génère des radicaux libres, dont le radical hydroxyle HO⁻ qui exerce une action létale sur les micro-organismes. HO⁻ détruit les membranes par peroxydation des lipides, agit sur l'ADN, et les fonctions thiols (-SH) des enzymes et des protéines en sont les cibles privilégiées 	<ul style="list-style-type: none"> • Les vapeurs d'H₂O₂, présentes dans l'enceinte de l'isolateur, vont se déposer sur les micro-organismes fixés sur les surfaces de l'isolateur. Les molécules d'H₂O₂ entreront en contact avec les bactéries et pourront ainsi agir par oxydation.
Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • L'activité bactéricide de l'APA a été montrée sur l'ensemble des bactéries, mycobactéries comprises • Action sporicide • L'APA est actif aussi sur les moisissures et les levures. • Activité virucide 	<p>Comme l'acide peracétique, le peroxyde d'hydrogène est un oxydant fort dont l'activité biocide est reconnu sur une large gamme de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • virus, • bactéries, • spores et champignons
Produits de dégradation	<ul style="list-style-type: none"> • Résidus corrosifs notamment pour les métaux (ex: dispositifs médicaux). Odeur de vinaigre • Demi vie de l'acide acétique ≥ 2 jours dans l'air. Substance classifiée comme étant fortement persistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Produit dégradé uniquement en vapeur d'eau et oxygène (car sans additif) • Aucun résidu. Pas de rinçage ou de post-nettoyage
Toxicité	<ul style="list-style-type: none"> • le caractère corrosif du produit fait craindre des effets sur la peau, l'œil, les voies respiratoires et le tractus gastro- 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aiguë : irritation des voies respiratoires, sensation de brûlure, blanchiment des téguments, lésions

	<p>intestinal selon les voies d'exposition.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il a été noté, lors d'exposition à des concentrations de 3 à 8 mg/m³ de produit dilué des irritations des yeux et des voies aériennes supérieures. • En chronique, aucune étude épidémiologique n'a été réalisée. • Aucune donnée n'a été publiée sur un éventuel effet CMR chez l'Homme. 	<p>caustiques des muqueuses buccales et pharyngées.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité chronique : apparition des plaques pigmentaires cutanées jaunâtres associées à une décoloration des cheveux suite à l'exposition répétée à des vapeurs d'H₂O₂ chauffée • Aucune donnée n'a été publiée sur un éventuel effet CMR chez l'Homme.
--	--	--

Annexe 2

Conduite à tenir en cas de contamination accidentelle d'agents cytotoxique :



Il est facile d'éviter ces projections cutanées par le respect des mesures d'habillement.

- Lavage abondant à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant.
- En cas de sensation de brûlure, utiliser une pommade adoucissante (cold cream)



Autopiquure, coupure

Aiguille ayant servi uniquement à la préparation

- Lavage à l'eau puis au savon de la zone touchée suivi d'un rinçage abondant.
- Consultation médicale auprès du service d'accueil des urgences ou du médecin du travail.

Aiguilles ayant été en contact avec le sang du malade.

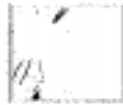
- Suivre la procédure proposée par le C.I.S.I.H



Projection oculaire

Le port de lunettes de protection enveloppantes évite ces incidents.

- Rinçage abondant immédiat au sérum physiologique (à défaut à l'eau du robinet) , tête en arrière, paupières écartées pendant au moins 5 minutes.
- Consultation d'un ophtalmologiste dans un délai de 24 heures.
- Déclaration d'accident de travail dans les 48 heures.
- En cas de projection sur les lunettes, les nettoyer à l'aide d'un détergent puis, les rincer abondamment.



Contact avec les gants

- Changer immédiatement de gants.



Projection sur les vêtements

- Oter immédiatement les vêtements souillés, les placer dans un double sac rouge destiné à l'incinération .
- Si le liquide a traversé la blouse, suivre le protocole adapté à la projection cutanée.



Bris de flacons ou écrasement de comprimés ou de gélules

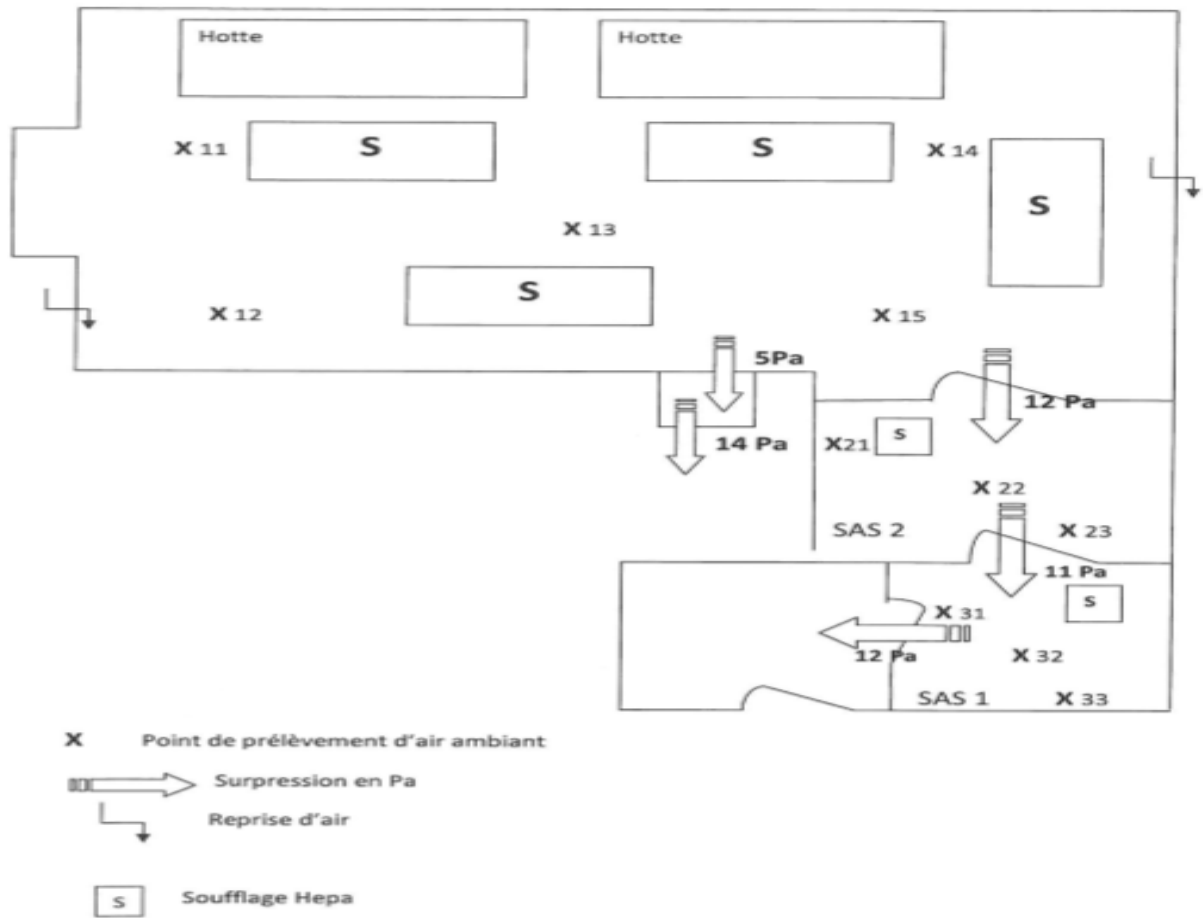
Avant de commencer le nettoyage :

- Isoler la zone contaminée

- Préparer le matériel adapté : gants, masque, matériel absorbant (type absorbex), sacs rouges ou conteneurs épais (type conteneurs pour aiguilles souillées).
- Mettre 2 paires de gants et 2 masques.
- Procéder au ramassage méticuleux des particules de verre et du liquide : Utiliser un matériel absorbant (Type absorbex, l'humidifier pour les solides).
- Mettre l'ensemble du matériel utilisé et les débris ramassés dans un double sac rouge et suivre le circuit des déchets à incinérer .
- Laver à plusieurs reprises la zone avec un détergent
Ne pas utiliser d'eau de Javel qui risque d'entraîner la formation de dérivés toxiques.

Annexe 3

Schéma de l'UCPC de l'INO



Annexe 4

Centrale de traitement d'air de l'UCPC.



Annexe 5

Contrôle particulaire de la salle propre.

a) Matériels

- Sonomètre
- Anémomètre à fil chaud.
- Micro Manomètre électronique.
- Compteur de particules MET ONE 3413 – N° Série 081195008.

Principes : Diffraction d'un faisceau de lumière laser au passage d'une particule. Cet appareil recueille et traite les impulsions de lumières diffusées, créées par le passage des particules de l'aérosol dans une petite cellule éclairée. Il mesure donc le diamètre de diffusion des particules.

- Six canaux utilisés :
 - Canal 1 – Particules de diamètre optique > 0.3 micron
 - Canal 2 – Particules de diamètre optique > 0.5 micron
 - Canal 3 – Particules de diamètre optique > 1 micron
 - Canal 4 – Particules de diamètre optique > 3 micron
 - Canal 5 – Particules de diamètre optique > 5 microns
 - Canal 6 – Particules de diamètre optique > 10 microns.
- Débit de prélèvement : 1 Pied Cube par minute (soit environ 28.4 l par minute.)

b) Méthodes

- Contrôle de la qualité de l'air ambiant :

Conformément à la norme AFNOR NFX 44 102 modifiée ISO 14644-1 juillet 1999, le prélèvement de l'air ambiant se fait à l'aide d'une sonde iso-cinétique placée horizontalement à 1.2 mètre environ du sol en des points indiqués sur les plans des locaux.

- Le nombre de points de mesure est déterminé par la formule suivante :

$$N \geq S \times 10.76 / \text{Classe et } N \geq 2.$$

- Contrôle de l'air soufflé :

Contrôle des diffuseurs à flux laminaire, scanning des filtres et des joints d'étanchéité.

- Recherche de fuites éventuelles :

La recherche des fuites est effectuée en balayant lentement à l'aide de la sonde isocinétique le contour des filtres et le média filtrant ou tamis de diffusion d'air.

Cette sonde est munie d'un BIP qui devient sonore lors d'un prélèvement de particules. Une micro fuite correspond à un débit important de particules inférieures à 0.5 micron.

- Vitesse de l'air :

La mesure de la vitesse de l'air est effectuée à 20 cm du média filtrant en des points répartis régulièrement indiqués sur la « carte des vitesses – carte de fuites ». Les résultats sont exprimés en mètre par seconde.

- Contrôle du débit :

Mesure faite à l'aide d'un anémomètre ballon à lecture directe du débit et d'un anémomètre à fil chaud, directement au contact des grilles.

Mesure de l'hydrométrie et de la température réalisée au moyen d'une sonde étalonnée directement reliée au compteur de particules.

- Calcul du taux de brassage :

Pour éliminer les particules émises par l'activité humaine en salle d'opération, la seule possibilité est d'introduire en permanence une quantité d'air filtrée avec des filtres HEPA (anciennement absolu).

En fonction de l'activité pratiquée, du nombre de personnes et du classement de propreté, le taux de brassage est important pour laver l'air de la salle.

Il correspond au débit d'air soufflé divisé par le volume de la salle.

Il est défini en volume/heure.

- Les surpressions :

La surpression est indispensable, afin d'éviter les entrées intempestives de particules et autres vecteurs de germes en provenance des circulations.

c) Résultat

Désignation des salles	Salle Cytostatique	SAS 1	SAS 2
Volume en m ³	51	7.8	8
Classification particulaire Demandée	Iso 5	Iso 8	Iso 8
Classification particulaire Obtenue	Iso 5	Iso 8	Iso 8
Scanning des filtres au soufflage	Iso 4	Iso 4	Iso 4
Contrôle aéraulique du débit soufflé en m ³ /h	4200	134	82
Vitesse de l'air en m/s	0.42	0.42	0.25
Taux de brassage en v/h	82	17	10
Débit d'air extrait ou repris en m ³ /h	1400		
Surpression en pascal	12	11	12
Température ° C	19.7		
Hygrométrie %	63.3		
Pression acoustique en dBa	65	42	51

d) Conclusion

La Salle Cytostatique obtient la classe Iso 5 de la norme NF en ISO 14644-1 selon les critères de cette norme. Elle est conforme.

Les SAS 1&2 obtiennent la classe Iso 8 de la norme NF en ISO 14644-1 selon les critères de cette norme. Ils sont conformes.

Annexe 6

Le lavage des mains Comment ?

Laver ses mains au savon et à l'eau courante sont rapidement assimilés. Sinon, utiliser le friction hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains.

1 Durée de la procédure : 40-60 secondes

- 1** Mouiller les mains abondamment.
- 2** Appliquer suffisamment de produit pour mousser toutes les surfaces des mains et le couvrir.
- 3** Frotter contre paume par mouvement de va-et-vient.
- 4** Les deux faces palmaires avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 5** Les deux faces dorsales, avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 6** Les deux faces palmaires avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 7** Les deux faces dorsales, avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 8** Les deux faces palmaires avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 9** Les deux faces dorsales, avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 10** Les deux faces palmaires avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.
- 11** Les deux faces dorsales, avec un mouvement d'aller et retour, sans oublier le pouce et le majeur.

La désinfection des mains

- 1.** Appliquer le désinfectant pour les mains (contenant au moins 70 % d'alcool).
- 2.** Frotter les mains.
- 3.** Frotter le désinfectant pour les mains entre les doigts, sur le dos de la main, le bout des doigts et sous les ongles.
- 4.** Frotter jusqu'à ce que les mains soient sèches.

Arrêtez la transmission de germes

Désinfectez-vous toujours les mains

Après :

- Avoir éternué, toussé ou vous être mouché
- Être allé aux toilettes ou avoir changé une couche
- Avoir manipulé des ordures
- Avoir joué à l'extérieur

Avant et après :

- Avoir préparé et mangé des aliments
- Avoir touché une coupure ou une plaie ouverte

© 2008-2010 Centre national d'hygiène, Santé publique France, Direction de l'évaluation des produits de santé

Comment s'habiller en salle blanche?

La manipulation des médicaments cytotoxiques nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement.

Pré-requis de l'entrée au SAS : de la salle blanche

1. Veuillez vérifier que vous avez retiré préalablement les objets tels montre, bijoux, téléphone...
2. Vous êtes appelés : vous lavez les mains au savon et à l'eau puis d'infecter par une solution hydro-alcoolique.

Dans le SAS : de la salle blanche

3. Veuillez vous vêtir en pyjama propre.

Unité de préparation des cytotoxiques-Equipe pharmaceutique-Pr. Bouckria Meddah

Comment s'habiller en salle blanche?

La manipulation des médicaments cytotoxiques nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement.

Dans le SAS : de la salle blanche

1. Enfiler les sur-chaussures.
2. Mettre une charlotte couvrant l'ensemble de la chevelure.
3. Mettre un masque respiratoire à usage unique.
- Mettre les lunettes de protection (Facultatif).
5. Enfiler une blouse à usage unique. Enfiler les manchettes stériles.

Dans la salle blanche

4. Enfiler une paire de gants stériles à usage unique et à manchette longue recouvrant les poignet de la tunique.

Unité de préparation des cytotoxiques-Equipe pharmaceutique-Pr Bouckria Meddah

Annexe 7

La porte des sas doit être fermée impérativement après chaque passage.



Annexe 8

Programme de la formation



compétence à développer	Fonction				Formation à suivre	Durée	Effectué le	Formateur
	Ph. résid	Opérateur	F. Ménage	Ag manutention				
Connaissances de base								
Hygiène et sécurité								
	✓	✓	✓	✓	Hygiène des mains et habillage	30min	Janvier2016	F.BENSAID
		✓	✓		Nettoyage de la salle et des hottes	30min	Janvier2016	PR B.MEDDAH
	✓	✓	✓	✓	Gestion de la contamination accidentelle avec les cytotoxiques	30min	Janvier2016	PR B.MEDDAH
		✓		✓	Essuyage et désinfection du matériel entrant en UCPC	30min	Janvier2016	PR B.MEDDAH
	✓	✓	✓	✓	Discussion des défaillances observées lors de la manipulation	30min	Janvier2016	F.BENSAID
Manipulation								
	✓	✓			Notion de base sur la microbiologie	60min	Janvier2016	K.DEHANI
	✓	✓			Risque encouru par le patient en cas de contamination	30min	Janvier2016	PR B.MEDDAH
	✓	✓			Bonne pratique de manipulation	60min	Janvier2016	F.BENSAID

Annexe 9

Charte établi lors de la formation :

- ✓ Travailler de façon sécuritaire et ordonnée.
- ✓ Connaitre les procédures d'urgence.
- ✓ Respecter la procédure d'habillement.
- ✓ Respecter la procédure d'introduction d'objets/d'échantillons dans la salle blanche.
- ✓ Acquérir la formation nécessaire avant l'utilisation d'un équipement.
- ✓ Demander de l'aide en cas de doute.
- ✓ Prévenir le personnel à l'approche d'un manque de fournitures.
- ✓ Il est fortement déconseillé aux femmes enceintes d'entrer en salle blanche.
- ✓ Il est déconseillé de porter des verres de contact.
- ✓ Nettoyer son poste de travail après utilisation.
- ✓ Aucune nourriture, boisson, gomme à mâcher, ...
- ✓ Aucun maquillage, poudres ou parfums.
- ✓ Porter obligatoirement la combinaison de la salle blanche.
- ✓ Éviter de porter des vêtements pelucheux.
- ✓ Ne pas entrer en salle blanche avec un short ou des sandales.
- ✓ Le passage du SAS en salle blanche (bien passer sur le tapis adhésif).
- ✓ Fermer la porte directement après le passage.
- ✓ La procédure d'habillement :
 - Mettre le couvre cheveux ;
 - Enfiler les couvres chaussures ;
 - Mettre la cagoule et la combinaison ;
 - Mettre les gants ;
 - Vérifier dans le miroir que la combinaison est correctement mise ;
 - Entrer en salle propre.
- ✓ Travailler calmement, faire preuve de convivialité.
- ✓ Être attentif.
- ✓ Ne pas éparpiller ses affaires et tout ranger une fois votre travail terminé.
- ✓ Ne pas toucher le visage ou la peau avec les gants.
- ✓ Travailler avec des gestes lents et précis.

Annexe 10

Exemple de procédure de nettoyage revalidé:

1. OBJECTIF ET DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure définit l'organisation, les exigences de performance et les spécifications techniques du nettoyage des salles propres destinées à la préparation des médicaments anticancéreux, situées dans l'unité de préparation des cytotoxiques.

2. DEFINITION

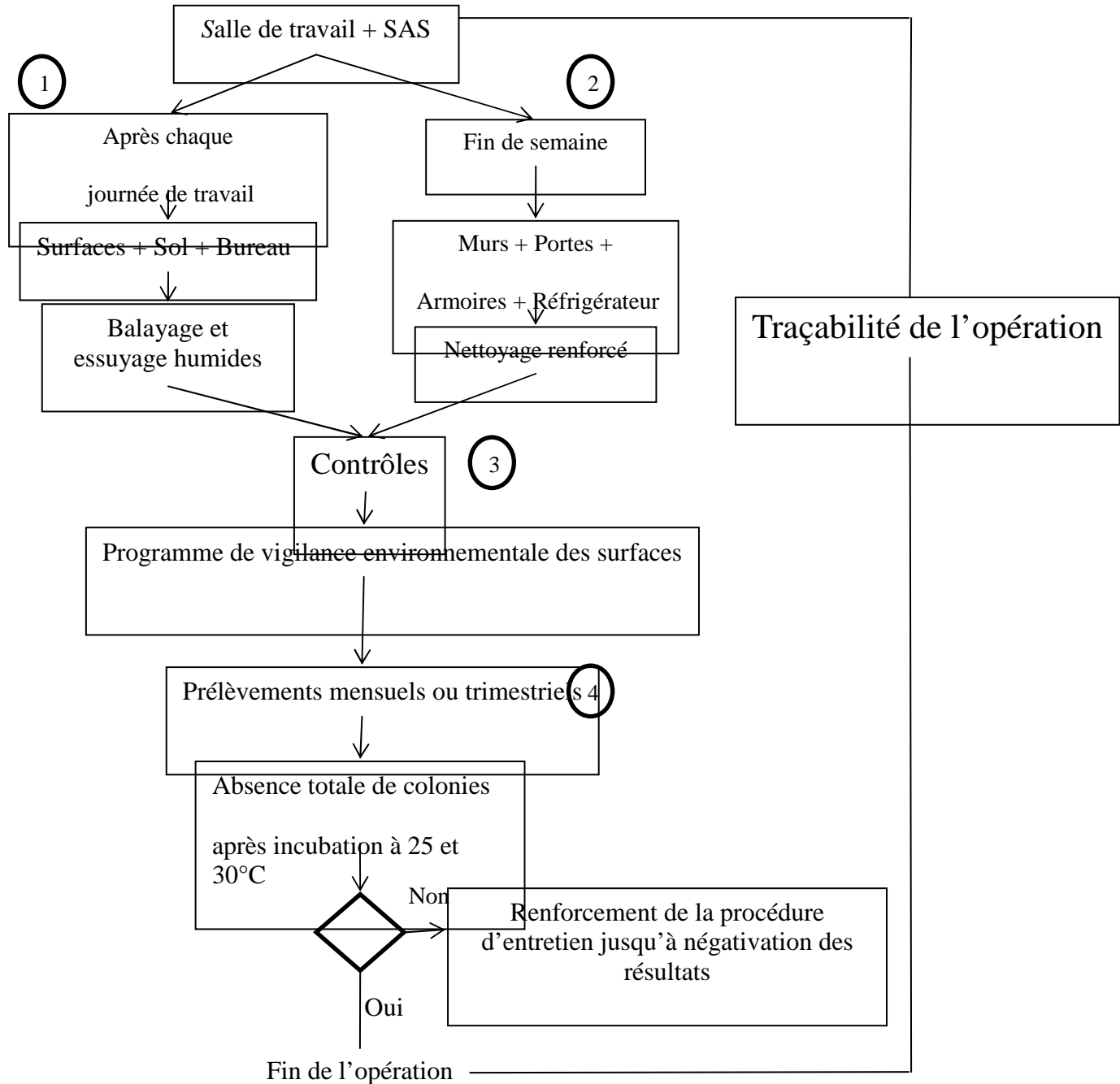
Des moyens techniques appropriés de nettoyage des salles propres doivent être en place pour protéger les préparations des contaminations microbiennes et protéger le personnel et l'environnement des risques que pourrait présenter ce produit.

3. REFERENCES

- BASTERI M.J., DANI J., FITY S. Mise en place d'une unité centralisée de préparation des cytotoxiques sous hotte à flux laminaire. Expérience de deux centres hospitaliers du sud-est. Centre hospitalier de Bastia centre hospitalier de Brignoles. Janvier 2002
- Manuel des politiques et des procédures pour la manipulation sécuritaire des Médicaments dangereux au Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Novembre 2008

4. DETAILS DE LA PROCÉDURE

LOGIGRAMME DE LA PROCEDURE :



DESCRIPTION DETAILLEE DE LA PROCEDURE :

- Avant l'activité de reconstitution un essuyage humide des surfaces horizontales est effectué.
- Un entretien soigneux du secteur protégé est effectué à l'aide d'un chariot de ménage réservé, correctement équipé et entretenu. Le nettoyage désinfectant est de rigueur selon les protocoles et avec les produits détergents/désinfectants en vigueur dans l'établissement (spray pour les surfaces). Une attention particulière est accordée à la paillasse de travail, au poste de lavage des mains et à toute surface pouvant favoriser le manuportage (poignées des portes et placards, manche de la soudeuse,...).
- Le lavage des sols doit être précéder d'un balayage humide, le balayage à sec est proscrit, car il entraîne la remise en suspension des poussières, ainsi que l'utilisation d'un aspirateur.
- Un ménage à fond (murs, portes, armoires, réfrigérateurs), par une désinfection « terminale » des surfaces: double ménage effectué par deux agents différents ou par une seule personne intervenant successivement à trente minutes d'intervalle.
- Les procédures d'entretien sont ponctuellement contrôlées par la mise en œuvre d'un programme de vigilance environnementale des surfaces (ex : paillasse, manche de la soudeuse, ...).
- Ces prélèvements sont mensuels ou trimestriels, mais proposés systématiquement à la mise en œuvre de nouvelles procédures de nettoyage, nouveaux produits ou à l'embauche d'un nouveau personnel d'entretien (leur intérêt est surtout pédagogique).

⁵ DOCUMENTS ASSOCIES

Aucun

Annexes 11

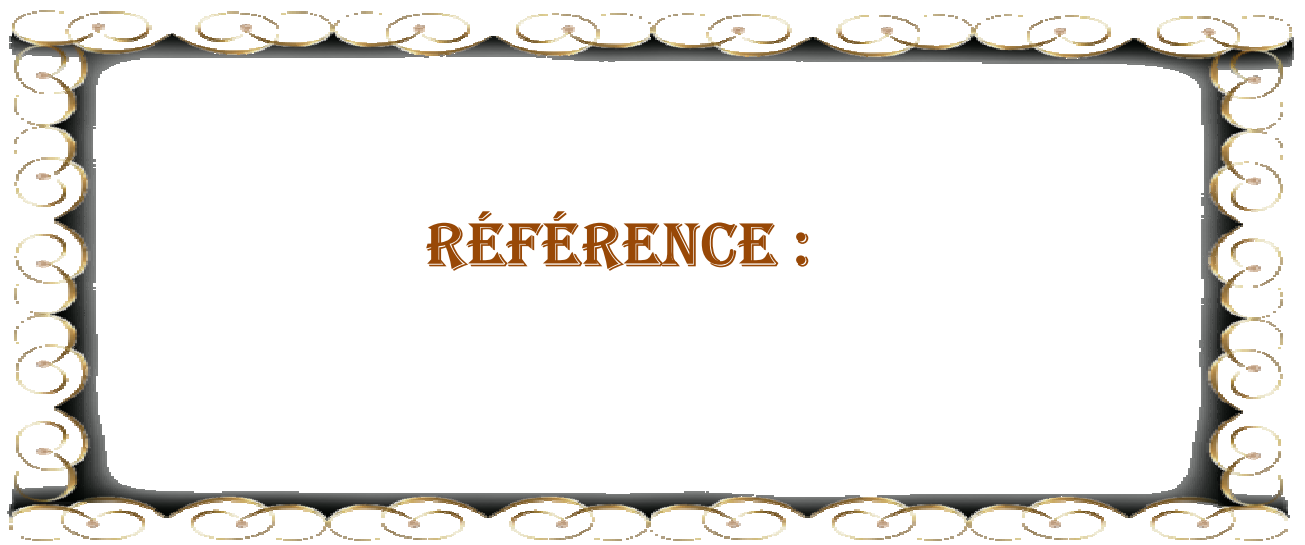
« Checklist » du nettoyage de la salle propre

Pôle de Pharmacie

بطاقة خاصة بالتنظيف وحدة تحضير الأدوية الكيميائية من طرف المسؤولة عن التنظيف

شهر: سنة 2016

تاريخ	يوم التنظيف					وقت	التاريخ (يوم)	رقم
	فحص المواد	مطهرات	غرفة تعريض المواد	غرفة توزيع المواد	غرفة التغليف من المنتجات الطبية			
01	+	+	+	+	+	1:00	04/07/16	01
02	+	+	+	+	+	2:00	05/07/16	02
03	+	+	+	+	+	3:00	06/07/16	03
04	+	+	+	+	+	4:00	07/07/16	04
05	+	+	+	+	+	5:00	08/07/16	05
06	+	+	+	+	+	6:00	09/07/16	06
07	+	+	+	+	+	7:00	10/07/16	07
08	+	+	+	+	+	8:00	11/07/16	08
09	+	+	+	+	+	9:00	12/07/16	09
10	+	+	+	+	+	10:00	13/07/16	10
11	+	+	+	+	+	11:00	14/07/16	11
12	+	+	+	+	+	12:00	15/07/16	12
13								13
14								14
15								15
16								16
17								17
18								18
19								19
20								20
21								21
22								22
23								23
24								24
25								25
26								26
27								27
28								28
29								29
30								30
31								31



- 1- J.-M. Descoutures. Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 64, Issue 1, Janvier 2006, Pages 7-16.
- 2- Afssaps. Bonnes pratiques de préparation, 2007.
- 3- L .Bene. Les agents anticancéreux. CADUCEE.
- 4- Anticancéreux : classification et mécanismes d'action, principes de leur utilisation thérapeutique et traitements associés. *Pharmaetudes*.
- 5- E. Montagnac. La chimiothérapie anticancéreuse. *Pharmacologie*
- 6- Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti. LR: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-1
- 7- Favier B, Gilles L, Desage M, Latour .JF: [Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drugs handlers]. *Bull Cancer* 2003; 90: 905-9.
- 8- M. Falcy. Reconstitution des anticancéreux : une manipulation à risque. *Le Moniteur Hospitalier*, Ma revue n° 125 du 01/04/2000
- 9- Haute autorité de santé. Sécurité du circuit du médicament. 23 juin 2009
- 10- 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).
- 11- 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.
- 12- Circulaire DHOS/SDO no 2005-101, Relative à l'organisation des soins en cancérologie. Du 22 février 2005.

- 13- Décret n° 2-09-139, Relatif à la gestion des déchets médicaux et pharmaceutiques Du 25 Jomada I 1430 (21 mai 2009)
- 14- AFNOR .Salles propres et environnements maîtrisés apparentés. NF EN ISO 14644-1, Juillet 1999
- 15- Les salles blanches. EcoEnergieTech, jeudi 30 octobre 2014
- 16- 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^otrimestre 2003.
- 17- MCC.laboratory. Flux d'Air Laminaire Vertical. Enceintes de protection.
- 18- M. Magniez. Les postes de sécurité microbiologique (PSM). **Hygiène et sécurité, 4 Novembre 2014**
- 19- F. DUVIVIER, B.GEUBELLE. HOTTE A FLUX LAMINAIRE HOTTE A FLUX LAMINAIRE VERTICALE OU ISOLATEUR. BOPP (belgian oncology pharmacy practitioners), 2010
- 20- Marcel Jost, Martin Rüegger, Bernard Liechti, Alois Gutzwiller. Sécurité dans l'emploi des cytostatiques. SuvaPro, novembre 2004
- 21- ISOPP. Safe Handling of Cytotoxics. Standards of Practice, 2007
- 22- F.Sadeghipour. Hottes à flux d'air laminaire. HUG Séminaire DESS 2 Mars 2005
- 23- AFNOR. Biotechnologie - Critères de performance pour les postes de sécurité microbiologique. NF EN 12469 Juillet 2000
- 24- Utilisation des PSM. www.oxygen-web.com
- 25- M. Pinturaud, M. Vasseur, N. Simon, P. Odou. Les isolateurs. Le Moniteur Hospitalier n° 265 du 01/04/2014

- 26- C. Hubert. Place des dispositifs présentés comme 'clos' au sein de l'unité de reconstitution des cytotoxiques à la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans. Thèse, septembre 2009.
- 27- D. Papin, Getinge La Calhène, et D. Meyer, Getinge Life Sciences. Les isolateurs : de l'étanchéité à la traçabilité. Salles Propres n° 0072, 1 janvier 2011.
- 28- T. Labbé. La bio-décontamination des locaux et équipements hospitaliers. Bioquell SAS, 2010
- 29- Mackay, D., W-Y, Shiu, and K-C. Ma. Physical-Chemical Properties and Environmental Fate Handbook."Acetic Acid". CRCnetBASE 2000
- 30- THAMLIKITKUL V, TRAKULSOMBOON S. Microbial killing activity of peracetic acid. J Med Assoc Thai 2001 oct.
- 31- RUTALA WA, GERGEN MF, WEBER DJ. Sporicidal activity of chemical sterilants used in hospitals. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1993.
- 32- SATTAR SA, SPRINGTHORPE VS, ROCHON M. A product based on accelerated and stabilized hydrogen peroxide: Evidence for broad-spectrum germicidal activity. Canadian J Infect Control 1998.
- 33- M-L. Poncet
Qualification d'un sas de décontamination à l'acide peracétique et validation du transfert de charges types en classe B. Maîtrise Universitaire en Pharmacie, 2009.
- 34- 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

- 35- P. HILD, CH de Roanne. Qualification choix PSC/Isolateur. Lausanne, Séminaire MAS, avril2011
- 36- S. Tamisier, MN. Guerrault-Moro, D. Brossard, S. Crauste-Manciet. Contrat de maintenance pour un ensemble isotechnique de reconstitution des cytotoxiques. GERPAC, 2008.
- 37- Groupe de travail sur les préparations magistrales stériles et non stériles en pharmacie, Norme sur les préparations magistrales stériles OPQ, 2011.
- 38- Système de barrière a accès restreint. <https://hal.inria.fr/dumas-01108988/document>
- 39- MEDICALEXPO. LE SALON ONLINE DE L'ÉQUIPEMENT MÉDICAL
- 40- <http://www.medicaldispensing.nl/pharmahelp>
- 41- A. Hurgon, A. Chassin, C Giard, L. Escalup. Robot pour la préparation aseptique des cytotoxiques. GERPAC 2011
- 42- Préparations pharmaceutiques. Mélange automatique, rapide et précis, de médicaments cytostatiques
- 43- N.Michel / M. Jean-Robert. Les salles blanches: des réalisations délicates où prime la maîtrise d'œuvre. OUVELLES TECHNOLOGIES 26 juillet 2000
- 44- Traitement de l'air en Salles propres. France air
- 45- ASPEC. Classification particulière de l'air, 05/2010
- 46- AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. Bonne pratique de fabrication 2011
- 47- F. TISSOT GUERRAZ. L'hygiène des mains. Hospices Civils de Lyon
- 48- OMS et Tan Tock Seng Hospital. Comment se laver les mains? EN CHERCHANT BIEN, 27-Jun-2012

- 49- Comment désinfecter vos mains ? www.pinterest.com
- 50- DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS. BONNES PRATIQUES DE PHARMACIE HOSPITALIER juin 2001
- 51- L. CREUSOT. LA DÉCONTAMINATION PAR VOIE AÉRIENNE DES LOCAUX DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : SUBSTITUTION DU FORMALDÉHYDE, VALIDATION ET MAINTIEN DE L'ÉTAT VALIDÉ DE PROCÉDÉS AU PEROXYDE D'HYDROGÈNE. Thèse, 14 janvier 2011
- 52- F. Sadeghipour. Fabrication Aseptique: Exigences Techniques Applications Pratiques. EPGL, avril 2014
- 53- Hygiène et sécurité en salle blanche. <https://sblanche.femto-st.fr>
- 54- Guide de l'usager des salles blanches. Centrale de Technologie Universitaire IEF-MINERVE
- 55- F. Sadeghipour. Risque infectieux et Préparations stériles. BPF pour les préparations Radio-pharmaceutiques, 2014
- 56- CCLIN. RECOMMANDATIONS POUR LA MANIPULATION DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES DANS LES ETABLISSEMENTS DE SANTE. CCLIN SUD-OUEST 2002
- 57- AFNOR. Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) - Partie 1 : classification, essais de performance et marquage. NF EN 1822-1 Janvier 2010.
- 58- MAÎTRISE & CONTRÔLES DE LA CONTAMINATION. PROCEDURE DE QUALIFICATION OPERATIONNELLE DES SALLES OPERATOIRES OU SALLES BLANCHES
- 59- CCLIN. Surveillance de l'air dans les milieux à haut risque décembre 2014

- 60- PROCÉDURE DE CONTRÔLES D'UN FLUX LAMINAIRE HORIZONTAL OU VERTICAL <http://www.mcc-kachou.com/?-Qualifications>
- 61- ENERGIEplus. Mesure de l'humidité d'une ambiance.
- 62- ENERGIEplus. La mesure du spectre sonore
- 63- Mesurer le niveau d'éclairement. ENERGIEplus
- 64- Guide De L'ultra-Propreté. Maitrise de la contamination-Environnements et process propres BCMI.
- 65- W. Whyte. Les technologies de salle propre, principes de conception, de qualification et d'exploitation. 1ère édition, SB.COM, Paris, 2003.
- 66- W. Whyte, Cleanroom Design, seconde édition, John Wiley and sons, Glasgow, 1991.
- 67- IGEM, SupBiotech. 2009.Igem.org
- 68- M azria. Recherche médicale. Cahiers Sandoz, 1971
- 69- Quels sont les principaux polluants dans l'air ? www.picbleu.fr
- 70- Traitement d'air et dépollution en milieu industriel. www. Xpair.com
- 71- M. Frongia. Maitrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique Thèse université de Nantes, 2013
- 72- Estelle Jumas-Bilak. Rôle du laboratoire d'hygiène hospitalière dans le contrôle de l'air. CCLIN 2014
- 73- US FDA. Steril drug products produced by aseptic processing-current. Guidance for industry.
- 74- PASCAL GARRY, Ifip. Validation des opérations de nettoyage et désinfection. Salles Propres, septembre 2011
- 75- CONTRÔLE MICROBIOLOGIQUE DES SURFACES. Presspropre

- 76- O. Meunier. Surveillance microbiologique de l'environnement –les surfaces- SHH et MP –HUS-
- 77- Grosseron. Ecouvillon stérile
- 78- <http://www.biofutur.fr>
- 79- ASPEC France Air. Mesures et contrôle de la qualité d'air des salles propres en milieu hospitalier. Guide des bonnes pratiques.
- 80- ASPEC. Établissements de santé - Zones à environnement maîtrisé - Exigences relatives à la maîtrise de la contamination aéroportée. NF S90-351 Avril 2013
- 81- T. Rietschel. Molecular relation of structure to activity and function. Bacterial endotoxin, 1994.
- 82- Stucki,c., et al. Mise au point d'un protocole de simulation de remplissage aseptique par media fill et validation des opérateurs de production. GSASA, 2003.
- 83- PDA Technical Report n°22. Process simulation testing for aseptically filled products, 1996.
- 84- ISO 13408-1. Traitement aseptique des produits de santé, 2008.
- 85- L. TALL. PREPARATION ASEPTIQUE ET STERILISATION DES LIQUIDES. univ-lyon 2013
- 86- J. Ramseyer. Mesure de la contamination chimique croisée lors de la préparation d'injectables et de formes sèches de médicaments toxiques. Maîtrise Universitaire en Pharmacie, UNIL 2010.
- 87- S. Mosset, G. Podilsky, S. Maier, L. Berger, A. Pannatier. Contamination externe des flacons de cytotoxiques : Simulation de la propagation. GERPAC.

- 88- S. Taurin, G. Kerjean, A. Brouard, A. Levron. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC. GERPAC.
- 89- Kuntheavy-Roseline. Utilisation d'un marqueur fluorescent pour simuler la contamination durant la reconstitution d'un cytostatique. GSASA, 2005.
- 90- <http://www.healthmark.ca>
- 91- K. Bentaleb, Boulahbel, A. Belatache. Contrôle microbiologique des médicaments. USTHB.
- 92- ANNE-GRIT KLEES, Heipha Dr. Müller GmbH, TONY ANCRUM, Merck KGaA. Contrôle microbiologique des environnements de production. Salles Propres n° 0087, 1 septembre 2013.
- 93- Cytostatiques. Médecine de travail.
- 94- R. BOUFERCHA, F. MARTIN. EVALUATION DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES A L'HOPITAL DE LA TIMONE. Service de santé au travail, CHR de Marseille.
- 95- D. Afon, X. Rousselin, AJ. Merlin. Protection industrielle des médicaments cytostatiques. Risques professionnels et prévention. INRS, 1989.
- 96- CF.Ladik, G. Stoer, M. Maurer. Precautionary measures in the preparation of antineoplastic. Cancer Treat Rep 1982.
- 97- EA. Sotamiemi, S. Sulinen, Arranto. Liver damage in nurses handling cytotoxic agents. Acta Med Scand 1983.
- 98- Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, suppl.4 Chemicals, industrial process and industries associated with cancer in humans. Lyon, Centre international de recherché sur le cancer.

- 99- Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 1993.
- 100- Médicaments cytotoxiques et soignants, Manipuler avec précaution! INRS, Santé et sécurité du travail.
- 101- MARIE-THÉRÈSE GIORGIO. Exposition des soignants aux cytostatiques Atousante, 2011
- 102- MARIE-THÉRÈSE GIORGIO. Risques des cytostatiques pour la santé des soignants. Atousante, 2011
- 103- I.stuckker, A.Hirsch. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*, 1986
- 104- Lutte Contre les Infections Nosocomiales. Centre hospitalier de HAM
- 105- Pr Jean-Christophe Lucet, Unité d'hygiène et de lutte contre l'infection nosocomiale, groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard. Infections nosocomiales. INSERM, février 2015.
- 106- Pozzetto, B. and P. Berthelot. Les infections nosocomiales virales et leur prévention. *Virologie*, 1997. 1: p. 453-462.
- 107- Owens, C.D. and K. Stoessel. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *The Journal of hospital infection*, 2008. 70 Suppl 2: p. 3-10.
- 108- De Angelis, G., et al. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2010. 16(12): p. 1729-35
- 109- Biokar diagnostics. <http://www.solabia.fr>

- 110- http://www2.ac-lyon.fr/enseigne/biotech/microbio/Milieu_culture/SABOURAUD.htm
- 111- Prélèvements d'environnement dans les établissements de santé : Modes opératoires <http://nosobase.chu-lyon.fr>, 2001.
- 112- http://stl.bgb.liberte.free.fr/microbio_fiches/chapman1.pdf
- 113- <http://www.microbiologie-medicale.fr/milieudisolement/nonselectifs/chocolat.htm>
- 114- **N. Bouzina, M. Desbourdes, M. Montana, F. Peyron, M. Bues-Charbit.** Surveillance de la contamination microbiologique dans une ZAC destinée à la reconstitution des cytotoxiques. Oncopharma, Marseille. GERPAC.
- 115- A Savry, Y Bennis, S Roubaud, L Gauthier-Villano, P Pisano, B Pourroy. MISE EN PLACE D'UN TEST DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE ADAPTE A LA PREPARATION SOUS ISOLATEUR. Assistance Public Hopitaux de Marseille.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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 méprisé de mes

Confrères si je manquais à mes engagements.



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسب بالآخر العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا 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 أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 46

سنة: 2016

مراقبة الجودة بالوحدة المركزية

لإعداد العلاج الكيميائي

المعهد الوطني للتكنولوجيا بالرباط

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : بنسعيد فالحة الزهر

المزدادة في 02 غشت 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مراقبة كيميائية، مراقبة بيولوجية، علاج كيميائي، تعقيم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : مصطفى الوناس

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرفة

السيدة : بشرى مداح

أستاذة في علم الصيدلة

أعضاء

السيدة : سناء مكرم

أستاذة في علم الصيدلة

السيد : رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية