

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 05 juillet 2019
Par M^{lle} POTTIER Marine**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**QUALITE PARTICULAIRE D'UNE ZONE A ATMOSPHERE
CONTROLEE DE CLASSE C : RESPECT DES BONNES PRATIQUES
DE PREPARATION AU REPOS ET EN ACTIVITE, ET MISE EN
EVIDENCE DES FACTEURS IMPACTANT LA CONTAMINATION
PARTICULAIRE.**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de mémoire :

Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY

Pharmacien Praticien Spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret, Lille

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Michèle VASSEUR

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie d'Amiens

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



**Faculté de Pharmacie
de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CE

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
PARTIE I : Préparation des chimiothérapies	15
I. Aspect réglementaire	15
II. Préparation des chimiothérapies injectables.....	16
A. Manipulation à risque	16
B. Qualité du médicament	16
1. Qualité chimique	16
2. Stérilité.....	17
3. Répartition aseptique.....	17
III. Contamination	18
A. Contamination chimique et risque pour le personnel.....	18
B. Contamination microbiologique et particulaire.....	19
1. Contamination microbiologique.....	20
2. Contamination particulaire	20
a. Définition	20
b. Air extérieur.....	21
c. L'Homme.....	21
d. Influence de la taille des particules sur leur comportement.....	22
C. Maîtrise de la contamination	22
1. Habillage.....	23
2. Les locaux	24
a. Généralités.....	24
b. Les différents locaux d'une ZAC	24
c. Les différentes classes d'une ZAC	26
d. Fonctionnement d'une ZAC.....	26
e. Centrale de traitement d'air (CTA)	27
L'aéraulique	27
La filtration de l'air.....	28
La diffusion de l'air.....	28
Le maintien en surpression.....	28
La cinétique d'élimination particulaire	28
IV. Qualification	29
A. Définition	29
B. Les différentes étapes de qualifications	29
1. Qualifications de conception, d'installation et opérationnelle.....	29
2. Qualification de performance.....	30
C. Qualification d'une ZAC.....	30
1. Essais de qualification d'une ZAC	30
2. Surveillance microbiologique	30
3. Classification de propreté particulaire.....	31
a. Préparation de l'essai.....	32
b. Appareillage	32
c. Nombre de points à échantillonner.....	33

d.	Nombre de particules autorisées.....	34
e.	Volume élémentaire	34
f.	Durée de prélèvement.....	35
g.	Interprétation des résultats.....	35
D.	Requalification.....	36
PARTIE II :.....		39
I.	Introduction	39
II.	Matériels et méthodes.....	39
L'étude de comptage particulaire a été réalisée à partir de plusieurs prélèvements d'air de la ZAC : au repos (avant et après l'activité de préparation des chimiothérapies) et en activité. Les isolateurs étant en dépression, la ZAC se situe en classe C (tableau III).		
		39
En accord avec les limites décrites dans les BPP (tableau V), la ZAC au repos est en ISO 7 et en activité en ISO 8.....		
		39
A.	Les prélèvements	39
1.	Plan de prélèvements	39
2.	Compteur à particules.....	40
3.	Conditions de prélèvement	41
4.	Variables étudiées	42
5.	Expression des résultats.....	42
B.	Validation en fonction des normes	42
C.	Méthodologie statistique et élaboration du modèle prédictif.....	43
III.	Résultats	44
A.	Respect des BPP au repos et en activité	44
1.	Particules de 0,5 µm	45
a.	Au repos.....	45
b.	En activité.....	45
2.	Particules de 5 µm	46
a.	Au repos.....	46
b.	En activité.....	46
B.	Analyse statistique	47
1.	Particules de 0,5 µm	47
a.	Statistiques descriptives.....	47
b.	Modèle multivarié	49
2.	Particules de 5 µm	51
a.	Statistiques descriptives.....	51
b.	Modèle multivarié	54
3.	Exemple de calcul et application du modèle.....	56
a.	Calcul par le modèle mathématique	56
b.	Application du modèle.....	57
IV.	Discussion et conclusion	58
	Conclusion générale	59
BIBLIOGRAPHIE.....		60
ANNEXE 1 : Certificat d'étalonnage du compteur à particule Aérotrack portable 9510-02 (PMT).....		63

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de présider ce jury. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Aurélie TERRIER-LENGLET,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

A Madame le Docteur Michèle VASSEUR,

Je vous remercie pour votre motivation, votre disponibilité.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY,

Je te remercie sincèrement de m'avoir encadrée et fait confiance tout au long de ce travail pour lequel tu as été à l'initiative. Merci pour ta rigueur, ton implication, tes encouragements et tes conseils si précieux apportés pour cette thèse.

Au Centre Oscar Lambret

Au Docteur Ilyes SAKJI,

Merci pour ton accueil et la formation que tu m'as apportée, ainsi que t'as bonne humeur au quotidien.

Aux Docteurs Guillaume MARLIOT, Geoffrey STROBBE et Stéphanie DELBAY ainsi qu'à toute l'équipe du COL

Avec qui j'ai eu la chance de passer un semestre. Merci pour votre accueil, j'ai beaucoup apprécié de travailler avec vous tous.

Le self me manque aussi.

A Emilie Bogart,

Un énorme merci pour ton aide apportée pour l'analyse statistique des résultats, mais aussi pour ta disponibilité, ta gentillesse et surtout ta réactivité.

A toutes les équipes rencontrées durant mon internat

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises et pour tous les bons moments passés à vos côtés.

A mes amis

A mes co-internes,

Valentine, Kennora, Stéphanie, Marie, et bien d'autres, merci pour ces 4 belles années d'internat passées à vos côtés. J'espère qu'elles ne sont que le début d'une belle amitié.

A mes amies de faculté,

Ana, Aude, Math, Marie, les Marion, merci d'avoir rendu mes années de fac si merveilleuses. Merci pour ces soirées, et tous ces souvenirs inoubliables. Je suis heureuse de voir que l'on résiste aux années qui passent, malgré nos emplois du temps de ministre.

Aux Saint Michelois,

Notre groupe uni, qui perdure et qui le restera encore longtemps je l'espère. Merci d'être là tout simplement.

Aux meilleures,

Doudie, Laulau, Mathou, ma C, Marine, Soso... Merci pour votre soutien énorme et sans faille.

A ma famille

A mes parents,

Merci d'être présents par votre soutien et votre écoute depuis tant d'années. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez encouragée dans chaque moment de ma vie. Vous m'avez transmis des valeurs morales qui font la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour tout.

A mon frère et ma belle-sœur,

Romain, Capucine, merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Victoire,

Bienvenue au monde. Merci à tes parents de m'avoir accordé leur confiance et de m'avoir choisi, je suis si fière d'être ta marraine. Sans le vouloir, tu m'apportes déjà tellement.

A toute la famille, que j'ai la chance d'avoir auprès de moi.

A la famille Rigolle,

Merci pour votre accueil plus que chaleureux et votre soutien. Patricia, merci beaucoup pour votre relecture infallible.

A Max,

Merci pour ta patience et tes encouragements, mais aussi pour ton réconfort et ta confiance.

Merci de croire en moi et de me supporter chaque jour.

Merci pour tout l'amour et l'attention que tu m'apportes. Tu fais de moi une personne meilleure et je ne te remercierais jamais assez de me rendre heureuse.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation
CBU	Contrat de Bon Usage
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
COL	Centre Oscar Lambret
CTA	Centrale de Traitement d'Air
EN	Norme Européenne
EPA	Efficiency Particulate Air
EPI	Equipement de Protection Individuelle
HEPA	High Efficiency Particulate Air
INCA	Institut National du Cancer
ISO	Organisme International de Standardisation
IPC	In Process Control
NF	Norme Française
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
TRA	Test de remplissage Aseptique
UCPC	Unité Centralisée de Préparation des Cytotoxiques
ULPA	Ultra Low Penetrating Air
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Echelle de grandeur de différents types de particule en μm	19
Figure 2 - Contaminants microbiens chez l'Homme.....	20
Figure 3 - Taux de particules de plus de $0,5 \mu\text{m}$ émises par l'Homme par minute selon sa gestuelle.....	21
Figure 4 - Comportement des particules selon leur taille	22
Figure 5 - Schéma type d'une ZAC.....	24
Figure 6 - Diffraction et diffusion de la lumière laser par les particules	32
Figure 7 - Plan de prélèvements de la ZAC	40
Figure 8 - Compteur PMT Aérotrack Portable 9510-02.....	40
Figure 9 - Regroupement des points de prélèvement selon leur criticité.....	43
Figure 10 - Synthèse des mesures des particules de $0,5 \mu\text{m}$ au repos.....	45
Figure 11 - Synthèse des mesures des particules de $0,5 \mu\text{m}$ en activité.....	45
Figure 12 - Synthèse des mesures des particules de $5 \mu\text{m}$ au repos.....	46
Figure 13 - Synthèse des mesures des particules de $5 \mu\text{m}$ en activité.....	46
Figure 14 - Description de la concentration des particules de $0,5 \mu\text{m}$ (Ln/m^3) selon les facteurs étudiés.....	49
Figure 15 - Concentration des particules de $0,5 \mu\text{m}$ observée en fonction de la valeur prédite	51
Figure 16 - Description de la concentration des particules de $5 \mu\text{m}$ (Ln/m^3) selon les facteurs étudiés	54
Figure 17 - Concentration des particules de $5 \mu\text{m}$ observée en fonction de la valeur prédite.....	56
Figure 18 - Nombre de particules de $0,5 \mu\text{m}$ par m^3 (en Ln) calculé par le modèle et dénombré en réel.....	57
Figure 19 - Nombre de particules de $5 \mu\text{m}$ par m^3 (en Ln) calculé par le modèle et dénombré en réel.....	57

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Nombre de particules présentes dans différents sites.....	19
Tableau II - Nombre de particules $\geq 0,3 \mu\text{m}$ émises en fonction de l'habillement du personnel	23
Tableau III - Classification selon la localisation en ZAC.....	26
Tableau IV - Limites de contamination microbiologique	31
Tableau V - Equivalence entre les classifications BPF et les classes ISO	31
Tableau VI - Calcul du nombre d'emplacements en fonction de la surface de la zone.....	33
Tableau VII - Nombre maximal de particules autorisé (particules cumulées par m^3 d'air) en particules de différentes tailles	34
Tableau VIII - Nombre maximal de particules de $0,5 \mu\text{m}$ et $5 \mu\text{m}$ par m^3 autorisé.....	34
Tableau IX - Volume d'air requis au minimum en m^3 pour différentes tailles de particules	35
Tableau X - Durée d'échantillonnage en minute avec un débit de $28,3$ litres/minute pour chaque taille de particules	35
Tableau XI - Fréquence de classification selon les classes	36
Tableau XII - Fréquence des surveillances.....	37
Tableau XIII - Volume de prélèvement minimum requis dans une ZAC classe C.....	41
Tableau XIV - Nombre maximal de particules autorisé en classe C.....	42
Tableau XV - Nombre maximal de particules autorisé en classe B.....	43
Tableau XVI - Description des concentrations des particules de $0,5 \mu\text{m}$ en Ln/m^3 selon les variables étudiées	48
Tableau XVII - Prédiction des concentrations des particules de $0,5 \mu\text{m}$	50
Tableau XVIII - Description des concentrations des particules de $5 \mu\text{m}$ en Ln/m^3 selon les variables étudiées	53
Tableau XIX - Prédiction des concentrations des particules de $5 \mu\text{m}$	55

INTRODUCTION

En France, les pathologies cancéreuses représentent près d'un tiers des causes de décès, devant les pathologies cardiovasculaires (1).

En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer était estimé à 399 500 et la mortalité à 150 000 selon l'INCA (2).

Depuis plusieurs décennies, nous observons une augmentation du taux d'incidence, tous cancers confondus, alors que le taux de mortalité diminue. Cette divergence résulte d'une part de l'augmentation et du vieillissement de la population ainsi que des avancées dans la prise en charge des patients (3).

L'activité de chimiothérapie représente 40,8 % des prises en charge pour cancer dans les établissements de court séjour (3). En 2018, 36 926 préparations de chimiothérapie ont été préparées au Centre Oscar Lambret (COL), ce qui représente une augmentation de 17% en 5 ans.

Cependant, les cytotoxiques sont des médicaments à haut risque. En effet, le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des prestations mentionné à l'article L. 162-22-27 du code de la sécurité sociale (4) impose des précautions minimales pour la préparation et le circuit général des anticancéreux et exige que la préparation des chimiothérapies soit centralisée et sous responsabilité pharmaceutique dans les établissements de santé possédant une activité d'oncologie (5,6).

Par ailleurs, cette activité est soumise aux Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (7) et plus particulièrement aux chapitres 6 et 7, relatifs respectivement à la préparation « de médicaments stériles » et « de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ». Ceux-ci stipulent que les médicaments destinés à être injectés au patient sont manipulés dans des conditions aseptiques.

Pour assurer cela, les préparations s'effectuent en zone à atmosphère contrôlée (ZAC). La ZAC est une zone constituée de locaux et/ou équipements permettant de garantir les qualités microbiologiques et particulières de l'environnement. Depuis leur publication par l'Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) désormais appelée l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) au Journal Officiel du 21 novembre 2007, les BPP s'appliquent et sont opposables aux pharmacies à usage intérieur (PUI) ; elles détaillent les lignes directrices qui permettent de garantir d'une part la qualité du produit fini et d'autre

part sa sécurité vis-à-vis du patient, du personnel et de l'environnement.

Concernant l'industrie pharmaceutique, l'activité de fabrication et de contrôle des médicaments est soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) européennes, qui sont en constante évolution. Certaines de ces évolutions peuvent être particulièrement adaptées au monde des PUI.

Concernant les normes applicables en France, on trouve des textes de portée Nationale (NF : norme française), européenne (EN : norme européenne) ou mondiale (ISO : Organisation internationale de normalisation), qui seront mentionnés dans ce travail et qui définissent la manière de concevoir, réaliser, qualifier et suivre les ZAC.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons dans un premier temps aux aspects réglementaires, aux risques associés aux préparations de chimiothérapie et aux différentes sources de contaminations potentielles, notamment la contamination particulaire au cœur de ce travail, ainsi que leur maîtrise. Nous détaillerons les différentes qualifications et contrôles effectués afin de garantir la qualité de la préparation de chimiothérapie.

L'objectif de ce travail est de montrer que nous respectons les normes décrites dans les BPP concernant le nombre maximal autorisé des particules de taille 0,5 et 5 μm par mètre cube au repos mais surtout en activité. Puis, une analyse statistique par critères de risques, nous a permis d'établir un modèle mathématique du taux particulaire permettant de mieux appréhender les risques et améliorer la gestion de notre ZAC.

PARTIE I : Préparation des chimiothérapies

I. Aspect réglementaire

Selon l'article L 5126-5 (loi n°92-1279 du 8 décembre 1992), les missions de la PUI sont clairement définies. En effet, « elle doit assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments. La préparation des médicaments à l'hôpital répond à des besoins spécifiques auxquels l'industrie pharmaceutique ne satisfait pas. Ainsi sont préparés dans les PUI, des médicaments pour lesquels il n'existe pas de spécialités pharmaceutiques disponibles, ou pour lesquels les formes pharmaceutiques ne sont pas adaptées au patient (dosage), ou encore les médicaments présentant un risque pour l'environnement (médicaments toxiques) ou pour le patient (médicaments à haut risque d'erreur de manipulation).

Par ailleurs, le Code de la santé public (8) définit le rôle de la PUI dans l'article R5126-8 modifié par le Décret n°2016-1706 du 12 décembre 2016 de la manière suivante : « Les pharmacies à usage intérieur disposent de locaux, de moyens personnels, de moyens en équipement et d'un système d'information leur permettant d'assurer la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ».

La production des préparations de chimiothérapie fait suite à une prescription médicale individuelle, de façon extemporanée, conformément aux BPP, au sein d'une Unité Centrale de Préparation des Cytotoxiques (UCPC) d'une PUI par un personnel formé à la manipulation des produits cytotoxiques et à la reconstitution de médicaments stériles.

Depuis les années 90, de nombreuses mesures ayant pour but de sécuriser les différentes étapes du circuit de préparation des chimiothérapies dans les UCPC sont recommandées afin d'éviter les erreurs médicamenteuses : formation du personnel, prescription médicale, validation pharmaceutique, contrôle de la préparation (9).

Des contrôles qualitatifs et quantitatifs sont mis en œuvre une fois la préparation terminée afin de garantir la nature et la concentration de la molécule présente dans la préparation mais également tout au long du processus.

Ainsi, dans le cadre des missions qui lui sont conférées et en accord avec les référentiels opposables précédemment cités, le pharmacien doit démontrer sa maîtrise des conditions de préparation, du système qualité, de la formation du personnel afin d'assurer aux préparations la meilleure qualité possible.

II. Préparation des chimiothérapies injectables

A. Manipulation à risque

La manipulation de médicaments cytotoxiques a toujours fait partie des préoccupations majeures au sein des PUI et des services de soins. Afin d'améliorer la qualité des préparations administrées aux patients et la sécurité du personnel pharmaceutique et infirmier, le développement de la centralisation des préparations de cytotoxiques au sein des PUI n'a cessé de s'imposer depuis les années 1980 (10).

Les enjeux de la centralisation des préparations de cytotoxiques sont multiples : protection des manipulateurs, prévention de la contamination microbiologique des préparations, meilleure gestion des produits, amélioration de la qualité des préparations grâce à des installations et une organisation adaptées. Par ailleurs, la centralisation facilite le contrôle des préparations et la mise en place d'un système qualité (11,12).

B. Qualité du médicament

1. *Qualité chimique*

La qualité chimique se caractérise par la présence, pour un patient donné, du bon médicament à la bonne dose dans la préparation. L'obtention de cette qualité optimale sur le produit fini est particulièrement impactée par les erreurs médicamenteuses survenues lors des étapes de préparation. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (13) définit l'erreur médicamenteuse comme étant un « écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient ».

Les erreurs médicamenteuses décrites dans la littérature concernent particulièrement les préparations de médicaments injectables, dont font partie les chimiothérapies. Ces erreurs sont présentes à tous les stades de préparation mais essentiellement lors de l'étape de reconstitution et de dilution des médicaments (14).

La garantie de fournir un médicament de qualité repose sur la réalisation de contrôles : en cours de production (in process control [IPC] : gravimétrie, double contrôle visuel, caméra) et/ou les contrôles sur le produit fini (contrôle analytique), mais également sur les moyens mis en œuvre en amont pour assurer la maîtrise de la préparation, et notamment pour garantir sa stérilité.

2. Stérilité

La préparation de chimiothérapie injectable est administrée directement au patient, elle nécessite un grand nombre de précautions. C'est pourquoi les différentes étapes de préparation doivent conduire obligatoirement à un état stérile maintenu jusqu'à l'administration du médicament.

Comme toutes préparations injectables, les chimiothérapies doivent réunir un certain nombre de caractéristiques, notamment être exemptes de microorganisme viable ou revivifiable, aparticulaire et apyrogène : elles doivent être stériles.

La stérilité des préparations injectables est une obligation définie dans les monographies de Préparations Parentérales et d'Essais de stérilité de la Pharmacopée Européenne (15,16).

Dans un centre de lutte contre le cancer (CLCC), le risque est d'autant plus important que le patient traité présente souvent une immunité diminuée ou une aplasie. Aussi, toute injection d'un germe par voie intraveineuse présente des conséquences dramatiques chez cette catégorie de patient, telles que des bactériémies, septicémies ou encore des infections pulmonaires (17).

Ces différents critères sont obtenus par une maîtrise permanente du procédé de remplissage et de l'environnement dans lequel la préparation est fabriquée : c'est un des enjeux de l'utilisation des locaux de préparation et plus précisément des ZAC.

La préparation de chimiothérapie ne permet pas la stérilisation dans son conditionnement final, c'est pourquoi la stérilité de la préparation s'obtient par répartition aseptique.

3. Répartition aseptique

L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une ZAC.

La validation d'un procédé de préparation stérile passe par la réalisation de Test de Remplissage Aseptique (TRA), encore appelé Media Fill Test qui est défini par la simulation des phases d'un procédé aseptique par l'utilisation d'un milieu de culture dans des conditions proches de celles subies par le produit (18), en introduisant des conditions limites défavorables (worst case). Le but étant de valider l'asepsie du procédé et d'évaluer la formation du personnel.

Cette définition de la stérilité amène à la notion de contamination. La contamination est définie comme l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire ou d'une substance active pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport (19).

III. Contamination

Un contaminant est défini comme toute particule, molécule, entité biologique qui peut affecter de manière négative un processus ou un produit (défini au sens de l'ISO 9000). Les contaminants peuvent être de taille et de forme variées, et de composition physico-chimique plus ou moins complexe. Il existe trois grands types de contamination :

- La contamination microbiologique concerne des micro-organismes et particules viables susceptibles de se propager (bactéries, levures, moisissures, virus, endotoxines), on parle alors de biocontamination,
- La contamination moléculaire ou contamination chimique (résidus de produits de dégradations chimiques, traces de produit de nettoyage, contamination croisée...),
- La contamination particulaire désigne les particules inertes (fibres, pollens, cendres...) susceptibles de se déposer (incluant également les organismes biologiques morts).

A. Contamination chimique et risque pour le personnel

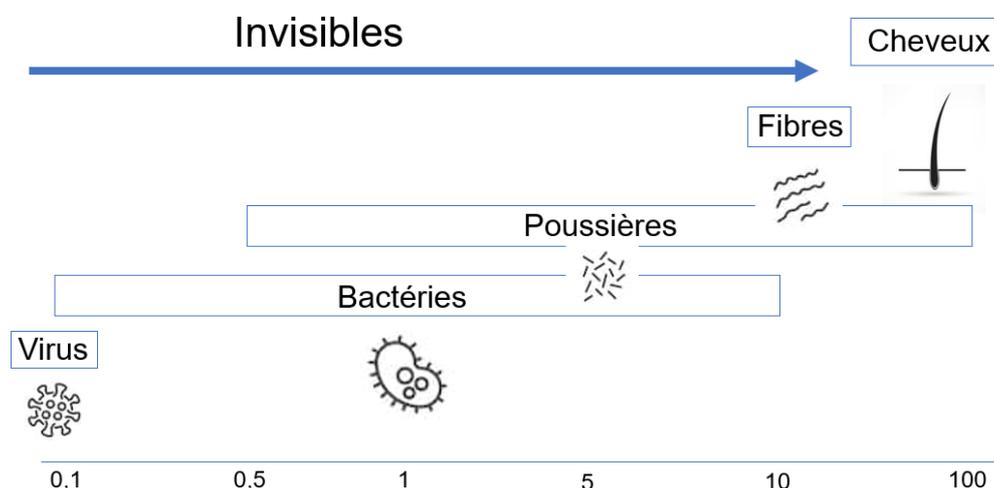
Il existe un risque de contamination chimique lors de la préparation et l'administration des anticancéreux (20).

Les risques inhérents à cette manipulation sont principalement cutanés (par contact de la peau, muqueuse avec l'agent cytotoxique) mais également pulmonaires, par inhalation des particules en suspension dans l'environnement, les aérosols médicamenteux. La voie de pénétration cutanée semble principalement responsable des contaminations urinaires par des anticancéreux mesurées chez des préparateurs et des infirmières manipulant ces produits (21).

B. Contamination microbiologique et particulaire

L'air contient des particules de tailles diverses, en majorité, invisibles à l'œil nu, comme le présente la figure 1 suivante :

Figure 1- Echelle de grandeur de différents types de particule en μm



Le seuil de visibilité des particules est d'environ 30 μm . Ce seuil est nettement supérieur aux tailles des contaminants habituellement présents dans l'air et donc aux tailles de référence utilisées pour la classification des ZAC que nous détaillerons par la suite.

Dans le tableau I ci-dessous est détaillé le taux de particule de 0,5 μm par m^3 retrouvé dans différents sites :

Ambiances extérieures	Ambiances intérieures	Nombre de particules par m^3 d'air (0,5 μm)
Centre urbain		200 000 000
	Bureaux	25 000 000
Petite ville		20 000 000
	Couloir hôpital	3 520 000
	Bloc obstétrique	352 000
	Bloc orthopédique	3 520

Tableau I - Nombre de particules présentes dans différents sites

(Source : ASPEC biocontamination - Michel Thibaudon – RNSA)

La qualité particulaire et microbiologique de l'air dépend notamment des variations à l'extérieur (saison, température, humidité relative, neige, proximité forêts ou parcs) mais aussi des variations à l'intérieur (humidité ambiante, situation du site de mesure, nombre et densité de personne, intensité et type d'activité, systèmes et conduits de ventilation) (22).

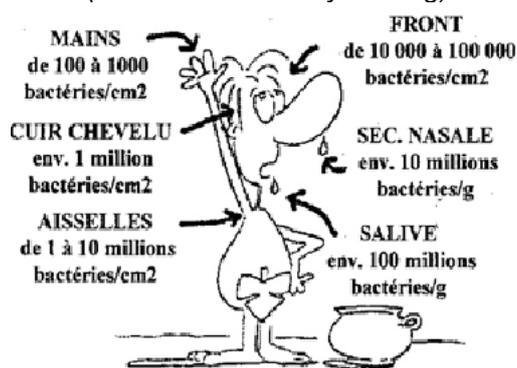
1. Contamination microbiologique

L'air et les surfaces sont naturellement contaminés par des micro-organismes d'origine environnementale ou humaine (23,24).

Il s'agit de particules viables (bactéries, levures ou champignons) présentes sur des particules inertes, les poussières, qui sont leur support dans l'environnement.

De plus, l'Homme possède une flore microbienne commensale importante (figure 2).

Figure 2 - Contaminants microbiens chez l'Homme
(Source : www.mareyeurs.org)



Comme cité précédemment, les microorganismes nécessitent un vecteur dans l'air : ces vecteurs sont les particules inertes.

Il n'existe pas de relation directe entre le nombre de particules et de microorganismes.

Ainsi, d'autres sources de contaminants sont à prendre en compte dans le travail en ZAC :

- Les équipements : avec l'usure des matériaux, les mouvements mécaniques et les défauts de nettoyage ou de désinfection possible.
- Le matériel en ZAC : documents, outils.
- L'air de la ZAC : en permanence sollicité.

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

2. Contamination particulaire

a. Définition

Littéralement, une particule est définie comme une très petite partie, parcelle d'une chose matérielle (Larousse). Selon la norme ISO 22412, toute phase condensée

tridimensionnelle discontinue dans un système dispersé peut généralement être considérée comme une particule ; par exemple, des gouttelettes dans une émulsion ou des matières solides dispersées dans un liquide (25).

Selon la norme ISO 14644-1, 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 situant dans une gamme de taille allant de 0,1 μ m à 5 μ m".

Les particules ont plusieurs origines : tellurique, usure des équipements et des machines, vêtements, maquillage, squames.

b. Air extérieur

L'air extérieur contient un taux de particules supérieure à 0,1 μ m de diamètre compris entre 5.10⁸ à 1.10¹⁰ par m³, soit un niveau inacceptable pour la préparation des médicaments injectables stériles, nous détaillerons par la suite les normes exigées.

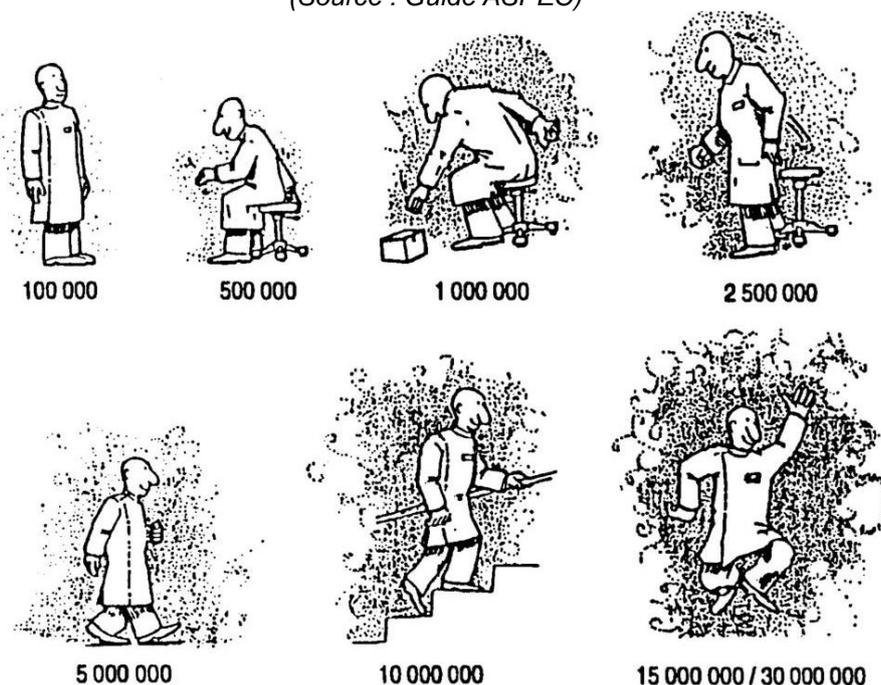
Les systèmes de ventilation permettent de s'affranchir de ces contaminants externes par l'utilisation de filtre.

c. L'Homme

Dans une ZAC, l'homme est la principale source de contamination particulaire.

La figure 3 suivante permet de se rendre compte de la quantité de particule que l'homme peut émettre en fonction de son comportement et sa gestuelle :

Figure 3 - Taux de particules de plus de 0,5 μ m émises par l'Homme par minute selon sa gestuelle
(Source : Guide ASPEC)

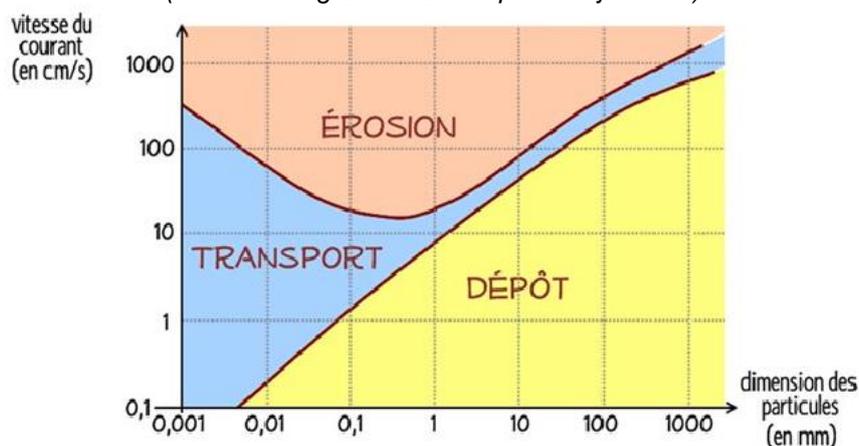


Une gestuelle maîtrisée en ZAC permet de réduire significativement la génération de particules.

d. Influence de la taille des particules sur leur comportement

Dans l'air, le comportement des particules varie en fonction de leurs tailles, illustré sur la figure 4 suivante :

Figure 4 - Comportement des particules selon leur taille
(Source : diagramme classique de Hjulström)



Pour des diamètres de particule supérieurs à 5 μm , le coefficient de sédimentation augmente lorsque le diamètre des particules augmente, sachant que selon les BPP et les BPF, les tailles de particule de référence sont 0,5 et 5 μm .

C. Maîtrise de la contamination

Selon les BPP, des moyens de lutte basés sur l'élimination des sources inutiles de contaminant existent (BPP) :

- Le matériel doit être conçu de manière à ce qu'il relargue le moins de particules possibles.

Dans notre UCPC, tout matériel entrant est préalablement nettoyé mécaniquement et biodécontaminé au peroxyde d'hydrogène pendant 5 minutes lors de son passage dans le sas dédié au matériel.

- La formation du personnel, avec une sensibilisation à la microbiologie et aux exigences BPP, incluant une formation à l'habillement, au comportement et à la gestuelle à avoir au poste de travail, doit être réalisée.
- Une hygiène personnelle rigoureuse ainsi qu'une hygiène au poste de travail doivent être respectées tout comme un lavage des mains minutieux et le port de gants adaptés.
- Le port de bijoux et de maquillage dans les zones de production doit être exclu.
- La tenue vestimentaire doit être adaptée.

1. Habillage

La tenue vestimentaire, adaptée aux différents postes de travail, diffère selon les exigences.

Cette tenue doit disposer d'un faible taux d'émissions particulaires, être confortable et couvrir un maximum de surface corporelle.

Les vêtements, y compris les gants, et leurs qualités sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail, ces dernières seront définies par la suite. Ils sont portés de façon à protéger le produit des contaminations.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous selon les BPP :

- Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la ZAC.

- Classe C : Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules.

- Classe A/B : Une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont à porter. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère virtuellement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.

Tenue	Blouse	Combinaison	Combinaison et surblouse	Combinaison en polyéthylène haute densité
Activité				
Au repos	100 000	10 000	40 000	1 000
Mouvement léger	500 000	50 000	20 000	5 000
Mouvement lourd	1 000 000	100 000	40 000	10 000
Changement de position	2 500 000	250 000	100 000	25 000
Marche lente	5 000 000	500 000	200 000	50 000
Marche rapide	10 000 000	1 000 000	400 000	100 000

Tableau II - Nombre de particules $\geq 0,3 \mu\text{m}$ émises en fonction de l'habillage du personnel
(Source : Traduction de « Austin Contamination index »)

Le tableau II, ci-dessus, indique qu'un individu avec une activité intense, portant une blouse, produit cent fois plus de particules (mesurant plus de $0,3 \mu\text{m}$) par minute que s'il portait une combinaison de travail adaptée avec une activité de même intensité. Avec une gestuelle et des vêtements adaptés, il est donc possible de réduire de manière significative le nombre de particules émises.

2. Les locaux

La circulaire n°678 (26) préconise le recours à des précautions minimales pour la préparation des chimiothérapies, l'utilisation de matériel adapté, le tout dans des locaux spécifiques à cette activité de préparation contenant des produits toxiques.

a. Généralités

Selon les BPP, toutes les surfaces d'une ZAC (les murs, les plans de travail, les sols ainsi que les plafonds) doivent être lisses, imperméables et sans fissures, de manière à réduire la diffusion ou l'accumulation de particules ou micro-organismes ; elles doivent également permettre l'utilisation répétée de produits de nettoyage et/ou de désinfectants : il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits. Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent être exclus des zones de classe A/B.

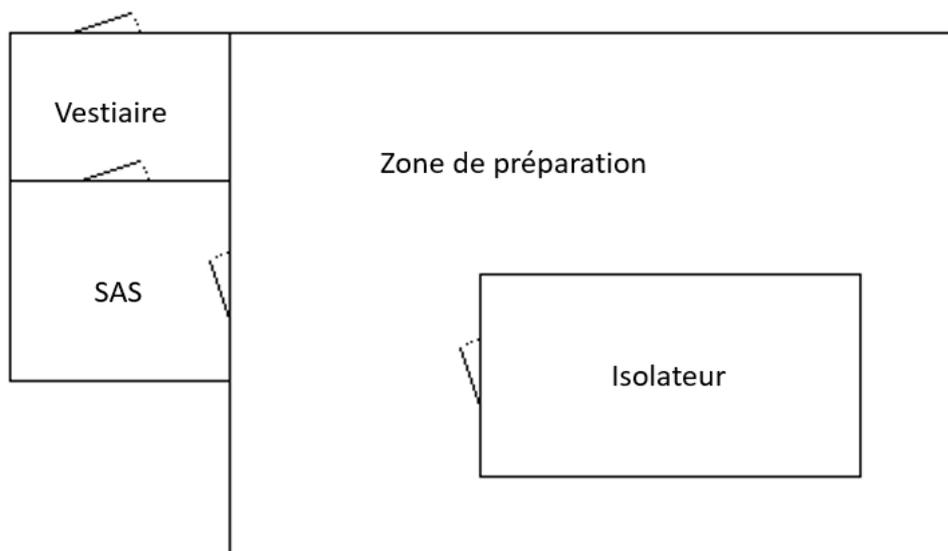
Tous ces critères permettent d'éviter la stagnation et le développement de micro-organismes. Les recoins ou fissures vont rendre difficile l'élimination par nettoyage de ces derniers et l'eau va favoriser leur multiplication.

Il convient donc de concevoir les locaux en fonction de ces exigences.

b. Les différents locaux d'une ZAC

L'aménagement des locaux d'une ZAC en différentes zones de caractéristiques définies (schématisées sur la figure 5 ci-dessous) contribue à prévenir toute contamination croisée entre les préparations.

Figure 5 - Schéma type d'une ZAC



Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des contaminants chimiques toxiques (7). La communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés avec des procédures d'asservissement des portes et des dispositifs audio/visuels. Le contact visuel entre les locaux est nécessaire pour permettre une intervention rapide en cas d'incident.

La température et le cas échéant l'hygrométrie des différents locaux sont contrôlées. Les locaux sont équipés d'un indicateur de gradient de pression, relié si possible à un système d'alarme. Les informations données par cet indicateur sont régulièrement relevées et enregistrées.

L'ensemble de l'activité de préparation de chimiothérapie est regroupé en 6 locaux contigus : local de travail externe, local de stockage, local de préparation, sas personnel, sas des matières et sas des déchets.

La cascade de pression entre les locaux est de 10 à 15 Pa et l'évacuation active de l'air permet de ne pas contaminer les autres pièces de travail de la PUI et de l'établissement.

- Le local de stockage :

Il sert au stockage des matières. Le local est en dépression par rapport aux autres locaux et l'évacuation active de l'air permet de ne pas contaminer les autres locaux de travail de la PUI.

- Le local de préparation :

L'aménagement et la superficie de la pièce tiennent compte du type d'isolateur choisi, des divers équipements, de l'organisation et du niveau d'activité. Une zone de circulation minimale d'un mètre doit être aménagée autour des isolateurs.

- L'isolateur :

Il existe différents types d'isolateurs : souple ou rigide, avec ou sans stock, fonctionnant en flux tendu, à fonctionnement mixte, en dépression, en surpression ou mixte, avec acide péraétique ou peroxyde d'hydrogène comme agent stérilisant.

- Le local de travail externe :

Il est réservé à l'acte pharmaceutique et comprend entre autres la documentation, le dossier patient, le système informatique. Son atmosphère n'est pas contrôlée.

Un sas de communication est aménagé entre le local des préparations et le local de travail externe permettant le transfert des produits finis tout en évitant la contamination des locaux.

- Le sas des matières :

Ce local est dédié au transfert des produits entre le local de stockage et le local de préparation et inversement. Le matériel est décontaminé avant son entrée en zone.

Son atmosphère contrôlée est de classe D et en dépression (par rapport à l'extérieur).

- Le sas déchets :

Ce local est dédié à l'évacuation des déchets du local de préparation vers l'extérieur du secteur.

- Le sas du personnel :

Il est divisé en 2 zones : zone « sale » pour le déshabillage et le lavage des mains et zone « propre » pour l'habillage. Sa fonction principale est de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs et de permettre la circulation (entrée ou sortie) sans détruire la cascade de pression.

Son atmosphère contrôlée est de classe D et en surpression (par rapport à l'extérieur).

c. Les différentes classes d'une ZAC

Les locaux d'une ZAC sont différenciés en quatre classes selon les BPP (A, B, C et D) correspondant à la criticité de l'activité présente dans cette zone (19).

Classe A : les points où sont réalisées les opérations à haut risque : les isolateurs.

Classes C et D : zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Le tableau III ci-dessous reprend ces classifications selon les spécificités des zones :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression***	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux laminaire	Classe A	Classe B* Classe C**

* : en cas de risque de contamination microbiologique élevé

** : en cas de risque de contamination microbiologique faible

*** : utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur

Tableau III - Classification selon la localisation en ZAC

(Source : BPP (7))

Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement.

La salle d'activité de préparation de chimiothérapie du COL est découpée en plusieurs zones : deux vestiaires (vestiaire femme et vestiaire homme), un sas personnel commun, un local de préparation de 80m², comprenant 5 isolateurs en dépression, communiquant avec le local de travail externe par un sas aménagé, un sas déchets et un sas matériel communiquant avec le local de stockage.

d. Fonctionnement d'une ZAC

Les zones à atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et sont alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au

niveau de propreté requis par une centrale de traitement d'air (CTA). Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellement d'air est adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système de traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres à particules aériennes de haute efficacité (HEPA) pour les classes A, B et C, et conçu pour que la totalité des effluents gazeux soit rejetée à l'extérieur de la pièce à distance de présence humaine et doit protéger les opérateurs et l'environnement.

Le schéma aéraulique n'augmente pas le risque de contamination ; il convient d'éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour la préparation.

Le schéma aéraulique devra tenir compte également du risque pour le manipulateur et pour l'environnement.

e. Centrale de traitement d'air (CTA)

Afin de maintenir le bon fonctionnement d'une ZAC, il faut mettre en place un système de filtration de l'air. Un filtre est un appareil qui va retenir les particules contenues dans le flux d'air qui le traverse (19).

Un système de chaîne de filtration est mis en place, ce qui permettra d'apporter un air aussi propre que le prévoit la norme (19).

Une CTA comprend différents traitements tels que :

- Traitement thermique : chauffage, refroidissement, déshumidification, humidification,
- Traitement physico-chimique : filtration particulaire, filtration chimique,
- Traitement acoustique,
- Traitement microbiologique.

L'aéraulique

Le système aéraulique d'une ZAC a pour objectif de maintenir l'air de la zone propre dans les conditions définies par les exigences.

Cinq critères sont à prendre en compte :

- La filtration de l'air,
- La diffusion de l'air,
- Le maintien en surpression (ou en dépression),
- Le taux de brassage (recyclage, extraction...),
- Le contrôle des conditions physiques de l'air.

La filtration de l'air

Les filtres ont pour objectif de préserver la zone propre de la contamination extérieure apportée par l'air neuf, d'éliminer la génération de contaminants intérieurs et enfin, de préserver la qualité de l'air rejeté. La quantité et la qualité de la chaîne de filtration sont fonction des résultats à obtenir et de l'activité dans les locaux concernés.

Les filtres à haute efficacité sont régis par la norme NF EN 1822. Ces filtres sont utilisés pour filtrer l'air arrivant en ZAC (=filtre terminal) ou bien dans les centrales de traitement d'air. Ces filtres sont divisés en trois groupes (27) :

- Groupe E : Les filtres à haute efficacité (EPA : Efficiency Particulate Air)
- Groupe H : les filtres à très haute efficacité (HEPA : High Efficiency Particulate Air)
- Groupe U : les filtres à très faible pénétration (ULPA : Ultra Low Penetrating Air)

L'efficacité des ULPA est plus forte que celle des HEPA, elle-même plus forte que les EPA.

Dans le cas d'une ZAC, l'efficacité finale nécessaire est fixée à 0,5 µm selon les BPF. Par conséquent, le filtre terminal de la chaîne de filtration recommandé devra être un H14 ou un U15.

La diffusion de l'air

La diffusion de l'air permet d'assurer la captation et l'évacuation des contaminants. Les régimes d'écoulement de l'air des salles propres peuvent être caractérisés comme étant soit unidirectionnels soit non unidirectionnels.

Les régimes d'écoulement d'air dans les salles propres de classe A ou plus propre en activité sont souvent unidirectionnels, alors que l'on trouve typiquement des flux de type non unidirectionnels ou mixte dans des salles de classe C ou D. (28)

Le maintien en surpression

Un système de mise en surpression des ZAC doit être installé afin d'éviter toute propagation de particules d'une salle de classe inférieure vers une zone de classe supérieure. Cette pression se fait par un système d'arrivée d'air filtré à un certain débit dans la salle avec une reprise de cet air avec un débit plus faible, on obtient donc une salle en pression positive par rapport à la pression atmosphérique (19).

La cinétique d'élimination particulaire

Elle est définie par le temps, exprimé en minutes, nécessaire pour éliminer 90% des particules de diamètre supérieur ou égal à une valeur donnée (0,5 µm dans le cas de la présente norme) rapport au pic de pollution initiale, dans un volume déterminé hors présence humaine.

Dans un premier temps, on pollue artificiellement la ZAC et on réalise les comptages continus afin de suivre la décroissance et obtenir 90% du pic de la pollution réalisée.

Etant donné que le niveau de contamination ne peut être vérifié complètement sur le produit fini, que la ZAC fait partie des équipements de fabrication qui peut avoir un impact sur la qualité du produit et que l'appartenance d'une zone à une classe doit être démontrée, il est obligatoire et nécessaire de réaliser une qualification de la ZAC.

IV. Qualification

A. Définition

La qualification est définie par les BPP comme une « opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus ».

La qualification assure la qualité du produit car elle permet de fiabiliser le processus et d'assurer le résultat. En effet, nous avons vu dans l'introduction que les contrôles en cours de production (IPC) et sur les produits finis ne sont pas suffisants. Apporter la preuve que le procédé est connu et sous contrôle est essentiel pour l'aspect qualité, ceci démontre la robustesse de celui-ci et instaure la confiance.

La qualification se compose de plusieurs étapes décrites ci-dessous.

B. Les différentes étapes de qualifications

La qualification est composée des étapes de qualification de conception (QC), qualification d'installation (QI), qualification opérationnelle (QO) et enfin qualification de performance (QP).

1. Qualifications de conception, d'installation et opérationnelle

Ces qualifications relèvent du fournisseur. Selon la norme NF S 90351, elles doivent répondre aux exigences du client en réalisant des essais de conformité de chaque étape.

Elles permettent de vérifier le bon fonctionnement de chaque élément individuellement puis de tester l'ensemble du système en condition d'utilisation mais sans activité. Elles précèdent la qualification de performance décrite dans le paragraphe suivant.

2. Qualification de performance

C'est la dernière étape de la qualification, elle permet de vérifier, de manière documentée, les installations, systèmes et équipements : qu'ils soient en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible (19).

C'est donc la dernière étape de qualification, elle se fait dans les conditions réelles de production et valide l'entièreté du procédé en fonctionnement de routine.

La classification particulière des ZAC est alors réalisée lors des étapes de qualification opérationnelle et de qualification de performance.

Le choix d'une classe pour une salle est déterminé à l'origine selon l'activité prévue dans cette salle. Suivant la classe choisie, un nombre maximal de particules en suspension est autorisé. Ce nombre est fonction de la taille de particule retenue.

C. Qualification d'une ZAC

1. Essais de qualification d'une ZAC

Il est décrit dans la norme ISO 14644-3 (29), un certain nombre d'essais pouvant être mis en œuvre dans le cadre d'une qualification de ZAC. Ces essais peuvent ne pas être suffisants pour couvrir l'ensemble des besoins de qualification mais ils peuvent également ne pas être requis, c'est pourquoi ces essais sont facultatifs d'après cette norme.

Le seul essai exigé par la norme ISO 14644-3 est décrit dans la norme ISO 14644-1 (30) et concerne le comptage des particules en suspension dans l'air afin de classer les salles, c'est la classification de propreté particulière.

En ce qui concerne la recherche des microorganismes, il n'y a pas d'essai de qualification mais une surveillance microbiologique doit être mise en place. Comme évoqué au paragraphe 1 de la partie I-B, la relation entre contamination microbiologique et contamination particulière est étroite. Il est important de maîtriser l'une et l'autre pour maîtriser la stérilité du produit fini.

2. Surveillance microbiologique

La surveillance microbiologique est demandée par les BPP et concerne la recherche de microorganismes sur les surfaces et dans l'air. Ces contrôles sont mis en œuvre pendant les étapes de production et ne doivent pas interférer avec la protection des zones. De plus, une surveillance supplémentaire doit être réalisée en dehors des phases de production : après les opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection par exemple.

Ci-dessous, le tableau IV des recommandations données par les BPP :

Classe	Echantillon d'air ufc/m³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4 heures	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	100	100	50	-

Tableau IV - Limites de contamination microbiologique
(Source : BPP (7))

3. Classification de propreté particulaire

Comme évoqué précédemment, c'est lors de l'étape QO qu'est réalisée la classification à l'état d'occupation « après construction ». A ce moment, la zone est en condition d'utilisation mais sans activité.

Les états d'occupation « au repos » et « en activité », sont réalisés lors de l'étape QP car il est nécessaire que la zone soit en situation de production.

Ces contrôles sont basés sur des comptages du nombre de particules de taille de référence par unité de volume d'air prélevé. Ils sont réalisés dans la ZAC selon des plans de prélèvement définis et un échantillonnage précis. L'exploitation des résultats de ces contrôles permet de statuer la conformité de la salle à la norme.

Lorsque l'on procède à l'essai de classification d'une salle, nous lui attribuons un numéro de classification qui correspond à la classe BPF, elle-même sélectionnée en fonction de l'activité prévue en salle.

Les numéros de classification de la norme ISO 14644-1 correspondants aux différentes classes BPF sont décrits dans le tableau V suivant :

Classes BPF	Classe ISO	
	<i>Au repos</i>	<i>En activité</i>
Classe A	ISO 4.8	ISO 4.8
Classe B	ISO 5	ISO 7
Classe C	ISO 7	ISO 8
Classe D	ISO 8	NA

Tableau V - Equivalence entre les classifications BPF et les classes ISO

A ce numéro de classification correspond des concentrations maximales admissibles pour les tailles de particules considérées.

a. Préparation de l'essai

Avant la réalisation des comptages particulières, il est nécessaire de vérifier un certain nombre de paramètres tels que la vitesse et le débit d'air, le respect des pressions différentielles, les fuites de confinement et les fuites sur les filtres. Si un de ces paramètres n'est pas dans un état standard conforme, le résultat du test risque d'être faussé ou invalidé car il ne serait pas représentatif.

Un plan de prélèvement doit être conçu en incluant des points critiques de maîtrise, permettant d'identifier d'éventuelles défaillances, et des points destinés à suivre l'évolution du système (31).

Les différents points de prélèvement sont déterminés en fonction des flux personnels et matériel.

b. Appareillage

Un compteur optique de particules est utilisé pour le comptage des particules de l'air en fonction de leur taille. L'appareil doit être conforme à la norme ISO 21501-4 (32), calibré une fois par an par un service de métrologie spécialisé et utilisé avec un certificat d'étalonnage en cours de validité, conditions nécessaires pour valider une classe ISO, selon les normes ISO 14644-1 (30), 2 (33) et 3 (29).

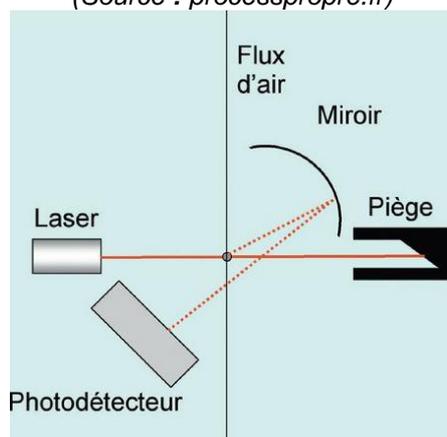
La mesure optique permet de mesurer des particules de diamètre compris entre 70 nm et plus de 100µm.

Le prélèvement est réalisé par aspiration de l'air par une pompe calibrée avec un débit déterminé, et les particules sont mesurées une à une par un faisceau laser. La sonde du compteur de particules est positionnée vers le haut, à hauteur de l'activité, en suivant le plan d'échantillonnage.

L'appareil mesure une quantité de lumière et non une taille de particule.

Chaque particule passant devant le faisceau lumineux monochromatique crée un flash lumineux par diffusion qui est détecté par un photodétecteur, comme le montre la figure 6.

Figure 6 - Diffraction et diffusion de la lumière laser par les particules
(Source : processpropre.fr)



La concentration de particules est déduite du taux d'impulsion photoélectrique et la taille des particules est estimée grâce à l'amplitude de l'impulsion. Cette dernière dépend de la quantité de lumière diffusée par la particule, paramètre qui dépend de sa taille mais aussi de son indice de réfraction et de sa forme.

Chaque impulsion est comptabilisée dans la tranche granulométrique correspondante, soit 0,5 µm et 5 µm.

Le compteur affiche les résultats en valeur cumulée ou différentielle, donne le calcul de la moyenne et exprime les résultats selon les exigences de la norme NF EN ISO 14644-1.

Des seuils d'alarmes peuvent également être programmés en fonction des besoins.

c. Nombre de points à échantillonner

Le nombre minimal d'emplacements de prélèvement est fonction de la surface de la salle à classer (30) selon le tableau VI suivant :

Surface (m²)	Nombre minimal de points de prélèvement
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26

Tableau VI - Calcul du nombre d'emplacements en fonction de la surface de la zone
(Source : Norme ISO 14644-1 2015 (30))

d. *Nombre de particules autorisées*

Selon la norme ISO 14644-1, les concentrations maximales admissibles en particules, selon les classifications, sont relevées dans le tableau VII suivant :

<i>Taille</i>	<i>0,1 µm</i>	<i>0,2 µm</i>	<i>0,3 µm</i>	<i>0,5 µm</i>	<i>1 µm</i>	<i>5 µm</i>
Classe						
ISO 1	10	-	-	-	-	-
ISO 2	100	24	10	-	-	-
ISO 3	1 000	237	102	35	-	-
ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	-
ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	-
ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7	-	-	-	352 000	83 200	2 930
ISO 8	-	-	-	3 520 000	832 000	29 300
ISO 9	-	-	-	35 200 000	8 320 000	293 000

Tableau VII - Nombre maximal de particules autorisé (particules cumulées par m³ d'air) en particules de différentes tailles
(Source : Norme ISO 14644-1 2015 (30))

Selon les BPP et les BPF, les tailles de particule de référence sont 0,5 et 5 µm. Pour chacune des tailles de particule, la concentration maximale de particule en suspension dans l'air est donnée dans le tableau VIII suivant :

Classe	Taille	Au repos		En activité	
		0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A		3520	20	3 520	20
B		3520	29	352 000	2900
C		352 000	2 900	3 520 000	29 000
D		3 520 000	29 000	-	-

Tableau VIII - Nombre maximal de particules de 0,5 µm et 5 µm par m³ autorisé
(Source : BPP 2007 (7)/ BPF 2015 (19))

e. *Volume élémentaire*

Le volume élémentaire est le volume d'air minimum à prélever pour chaque point d'échantillonnage.

Aucune recommandation n'est mentionnée dans les BPP.

Selon la norme ISO 14644-1 (30), le volume élémentaire *V* par point de prélèvement, exprimé en litre, est donné par l'équation suivante :

$$V = \left(\frac{20}{C_{n,m}} \right) \times 1000$$

- $C_{n,m}$ est la limite de concentration pour la plus grande taille particulaire définie,
- 20 est le nombre de particules qui pourrait être compté si la concentration particulaire était celle de la limite de classe.

Pour un débit de prélèvement de 28,3L/min, les volumes minimums à prélever sont répertoriés dans le tableau IX suivant :

Classe	Taille 0,1 μm	0,2 μm	0,3 μm	0,5 μm	1 μm	5 μm
ISO 1	2.0000					
ISO 2	0.2000	0.8333	2.0000			
ISO 3	0.0200	0.0844	0.1961	0.5714		
ISO 4	0.0020	0.0084	0.0196	0.0568	0.2410	
ISO 5	0.0002	0.0008	0.0020	0.0057	0.0240	
ISO 6	0.0000	0.0001	0.0002	0.0006	0.0024	0.0683
ISO 7				0.0001	0.0002	0.0068
ISO 8				0.0000	0.0000	0.0007
ISO 9				0.0000	0.0000	0.0001

Tableau IX - Volume d'air requis au minimum en m^3 pour différentes tailles de particules
(Source : Norme ISO 14644-1 2015 (30))

f. Durée de prélèvement

Les durées de prélèvement requis selon l'ISO 14644-1 avec un compteur de particules de débit 28,3 litres/minute sont mentionnées dans le tableau X ci-dessous :

Classe	Taille 0,1 μm	0,2 μm	0,3 μm	0,5 μm	1 μm	5 μm
ISO 1	70.7	353.4	-	-	-	-
ISO 2	7.1	29.5	70.7	176.7	-	-
ISO 3	1.0	3.0	6.9	20.2	88.4	-
ISO 4	1.0	1.0	1.0	2.0	8.5	-
ISO 5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	24.4
ISO 6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.4
ISO 7	1.0	-	-	1.0	1.0	1.0
ISO 8	-	-	-	1.0	1.0	1.0
ISO 9	-	-	-	1.0	1.0	1.0

Tableau X - Durée d'échantillonnage en minute avec un débit de 28,3 litres/minute pour chaque taille de particules
(Source : Norme ISO 14644-1 (30))

g. Interprétation des résultats

La conformité est établie lorsque les moyennes de concentrations particulières en chaque point de prélèvement et la limite de confiance à 95% (le cas échéant) calculée, ne sont pas supérieures aux limites de concentration présentées dans le tableau VIII.

Dans le cas où les résultats ne sont pas conformes aux spécifications, il est possible de réaliser des prélèvements supplémentaires sur de nouveaux points de

prélèvement répartis de façon homogène. Il n'y pas de précision quant au nombre de contrôles supplémentaires à réaliser mais ces contrôles supplémentaires sont intégrés aux prélèvements déjà effectués et les résultats issus de ce nouveau calcul doivent être considérés comme définitifs. Dans ce cas, le terme anglais de « retest » est souvent employé.

D. Requalification

Les prélèvements réalisés lors de la reclassification concernent les états d'occupation « au repos » et « en activité ». Ces deux états sont obtenus lorsque la ZAC est en phase opérationnelle de production, c'est-à-dire que la zone est rangée, nettoyée et que les opérations de production peuvent être réalisées ou simulées :

- Au repos, les comptages particuliers sont effectués en l'absence de personnel dans la salle pendant la mesure, les équipements à l'arrêt, les plafonds soufflants et les centrales de traitement d'air en fonctionnement. Les limites particulières indiquées « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production. Par conséquent, un temps d'épuration de 15 minutes minimum sera respecté lors de l'exécution des comptages particuliers. Ce délai de 15 minutes étant le plus favorable.
- En activité, les comptages particuliers sont effectués en présence du nombre maximum prévu d'opérateurs dans la salle pendant la mesure, les équipements et les CTA en fonctionnement.

La classification particulière en activité est réalisée soit lors d'une production, soit par simulation d'activité (lors d'un media-fill-test ou autres). Une action au minimum est à réaliser lors de l'exécution des comptages particuliers.

La fréquence à laquelle doit être effectuée la reclassification de propreté particulière des ZAC est décrite dans la norme ISO 14644-2 mais n'est pas mentionnée dans les BPP. Elle est fonction du numéro de classification et de l'état d'occupation de la zone ou de la salle concernée comme décrit dans le tableau XI suivant :

Classe ISO	Classe BPP		Intervalle maximal de temps
	<i>Au repos</i>	<i>En activité</i>	
≤ ISO 5	A, B	A	6 mois
> ISO 5	C, D	B, C	12 mois

Tableau XI - Fréquence de classification selon les classes
(Source : Norme ISO 14644-2 (33))

L'application de ces intervalles permet de démontrer le maintien de la conformité avec la norme ISO 14644-1.

Elle est également réalisée après tous travaux impactant les conditions environnementales tel que le changement de filtre terminal (33) ainsi qu'un contrôle microbiologique de l'air (28,30).

Les tests sont identiques à ceux de la QO.

Un programme de monitoring couvrant tous les postes de production incluant l'air, les sols, les murs et les surfaces des équipements doit être mis en place. Ce monitoring doit obligatoirement inclure les points critiques qui entrent en contact direct avec les produits, le contenant ou le système de fermeture de ce contenant (19).

Ce monitoring concerne les particules et les micro-organismes potentiellement présents dans les ZAC (27) comme le montre le tableau XII suivant selon les BPF :

Catégorie	Fréquence recommandée
	<u>Monitoring microbiologique de l'air</u>
Prélèvement passif	Monitoring continu 1 boîte est exposée au maximum 4h
Prélèvements actifs	Aux étapes critiques de production prédéfinies
	<u>Monitorings microbiologiques de surfaces</u>
Toute méthode confondue	Aux étapes critiques de production prédéfinies
	<u>Monitoring particulaire de l'air</u>
Comptages particulières	En continu pour la classe A Fréquence à définir pour les autres classes
	<u>Monitoring du personnel</u>
Gants	1 prélèvement de chaque main gantée par jour, par lot ou toute autre fréquence prédéfinie par l'entreprise

Tableau XII - Fréquence des surveillances
(Source : BPF, 2011, LD1, n°8 et 9)

L'ensemble de ces contrôles de surveillance, microbiologique et particulaire est bien défini dans les BPP mais il n'est pas mentionné de fréquence concernant ces contrôles.

Selon les BPF, une surveillance en continu est exigée pour la classe A et préconisée pour la classe B ; la surveillance des classes C et D en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les seuils d'alerte et d'action sont fonction de la nature des opérations réalisées, mais les temps d'épuration recommandés doivent être respectés.

PARTIE II

I. Introduction

L'activité de préparation des chimiothérapies est en perpétuelle évolution : elle ne cesse d'augmenter, les BPP sont en cours de révision avec une tendance très probable vers des contrôles plus importants, notamment le contrôle particulière en activité.

Le pharmacien, étant responsable de cette activité, se doit de prévenir ces évolutions.

Nous avons ainsi voulu dans un premier temps démontrer la conformité de notre ZAC (classe C) aux critères des BPP au repos mais surtout en activité (critères des BPF/GMP) afin d'anticiper les modifications de la réglementation. Puis, nous avons déterminé les facteurs impactant significativement le taux particulière afin de concevoir un modèle mathématique prédictif du nombre de particules et ainsi mieux maîtriser l'augmentation d'activité.

II. Matériels et méthodes

L'étude de comptage particulière a été réalisée à partir de plusieurs prélèvements d'air de la ZAC : au repos (avant et après l'activité de préparation des chimiothérapies) et en activité. Les isolateurs étant en dépression, la ZAC se situe en classe C (tableau III).

En accord avec les limites décrites dans les BPP (tableau V), la ZAC au repos est en ISO 7 et en activité en ISO 8.

A. Les prélèvements

1. *Plan de prélèvements*

En se référant au tableau VI, 16 points de prélèvements ont été définis dans la ZAC de 80 m².

Après chaque mesure, l'air quittait la chambre de mesure en passant à travers la pompe et passait à travers un filtre absolu (filtre HEPA) qui retient 99,97% des particules supérieures ou égales à 0,3 µm.

L'appareil a été purgé pendant 10 minutes avant chaque journée de prélèvements et une mise à zéro a été faite avant chaque série de prélèvements (1 à 2 cycles d'une minute) à l'aide d'un filtre absolu : Pour être en accord avec la JIS, il ne devait pas y avoir plus de 1 particule comptée sur toutes les tailles en 5 minutes.

Un connecteur USB standard permettait d'utiliser une clé USB pour télécharger les données de l'instrument et les transférer à un ordinateur. Les fichiers de données étaient au format XML pour une utilisation simple sous tableur.

Deux plages de mesure ont été sélectionnées : particules de 0,5 et 5 µm, il est également possible de décompter les particules de 0,3 – 1 – 3 et 10 µm avec cet appareil.

3. Conditions de prélèvement

Pour chaque condition de prélèvement et chaque taille de particule, une durée de prélèvement a été définie selon le tableau X vu précédemment.

Les durées de prélèvements de chacun des 16 points de la ZAC en classe C au repos et en activité s'élevaient à une minute.

Pour chaque condition de prélèvement, un volume de prélèvement a été défini selon le tableau IX. Dans notre ZAC de classe C, les volumes de prélèvement requis étaient les suivants (tableau XIII) :

	<i>0,5 µm</i>	<i>5 µm</i>
<i>Au repos (ISO 7)</i>	0,1 L	6,8 L
<i>En activité (ISO 8)</i>	ND	0,7 L

Tableau XIII - Volume de prélèvement minimum requis dans une ZAC classe C

Pour une minute de prélèvement, l'appareil décomptait le nombre de particules contenues dans 28,3 litres d'air de la ZAC.

Des témoins positifs ont été réalisés en prélevant de l'air dans la zone de décartonnage non classée.

4. Variables étudiées

En parallèle de ces prélèvements, quelques facteurs pouvant potentiellement impacter la concentration en particules de la ZAC ont été relevés, tels que :

- La date
- L'heure
- Le nombre de personne dans la ZAC
- La température
- La pression
- La localisation du prélèvement
- Les conditions de prélèvement : au repos ou en activité
- L'entrée de matériel ou non
- Le nettoyage du matériel avant son entrée en ZAC ou non.

5. Expression des résultats

Comme vu dans le paragraphe C de la partie précédente, la conformité des résultats est établie lorsque les moyennes de concentrations particulières en chaque point de prélèvement et la limite de confiance à 95% (le cas échéant) calculée, ne sont pas supérieures aux limites de concentration particulaire présentées dans le tableau VIII. Les résultats sont exprimés en nombre de particules par m³ afin de les confronter aux BPP. Les données sont alors synthétisées sous forme de moyenne et d'intervalle de confiance.

B. Validation en fonction des normes

Selon les tableaux V - VII et VIII, les normes limites des concentrations particulières en classe C au repos et en activité sont répertoriées dans le tableau XIV suivant en fonction des différents guides :

		0,5 μm	5 μm
		Particules/m ³	Particules/m ³
<i>Au repos (ISO 7)</i>	BPP / BPF	352 000	2 900
	ISO 14644-1	352 000	2 930
<i>En activité (ISO 8)</i>	BPP / BPF	3 520 000	29 000
	ISO 14644-1	3 520 000	29 300

Tableau XIV - Nombre maximal de particules autorisé en classe C
(Sources : ISO 14644-1 (30)/ BPF (19)/ BPP (7))

Les normes BPP et BPF reposent sur la norme ISO 14644-1.

Par ailleurs, les normes des classes B sont les suivantes (tableau XV) :

		0,5 μm	5 μm
		Particules/m ³	Particules/m ³
Au repos (ISO 5)	BPP / BPF	3 520	29
	ISO 14644-1	3 520	29
En activité (ISO 7)	BPP / BPF	352 000	2 900
	ISO 14644-1	352 000	2 930

Tableau XV - Nombre maximal de particules autorisé en classe B
(Sources : ISO 14644-1 (30)/ BPF (19)/ BPP (7))

On s'aperçoit que, pour la condition « au repos », il existe un écart d'un facteur 100 entre la classe B et la classe C, alors que pour la condition « en activité », il existe un facteur 10 entre ces deux classes.

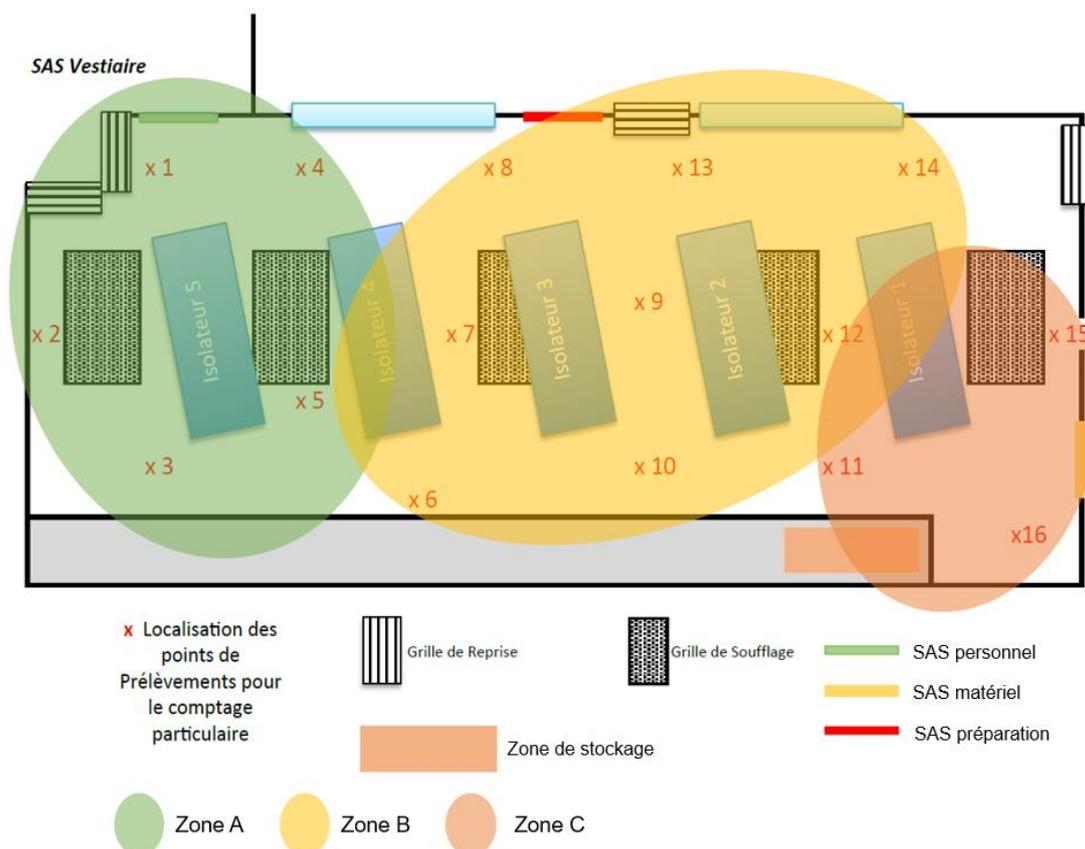
Toutes les mesures réalisées dans la ZAC ont été confrontées aux normes décrites dans les BPP selon les conditions de prélèvement et la taille des particules.

C. Méthodologie statistique et élaboration du modèle prédictif

L'analyse statistique a été réalisée par l'équipe de biostatistique du COL avec le logiciel Stata v15.0.

La première étape nécessaire a été de regrouper les 16 points de prélèvement en différentes zones comme le montre la figure 9 suivante :

Figure 9 - Regroupement des points de prélèvement selon leur criticité



La zone A regroupait les points 1 à 5 : le point 1 étant situé au niveau de l'entrée et de la sortie du personnel dans la ZAC.

La zone B regroupait les points 6 à 10 et 12 à 14 : zone de travail, le point 8 étant situé au niveau de la sortie des préparations de chimiothérapie.

La zone C regroupait les points 11 - 15 et 16 les plus à risques : le point 11 étant l'endroit le plus utilisé pour le picking (préparations de tout le matériel nécessaire pour la préparation des poches de chimiothérapie dans des paniers), le point 15 étant situé au niveau de l'entrée du matériel et au niveau du point 16 est située la poubelle.

Dans un second temps, la description des résultats par variable a été réalisée. Par la suite, les facteurs significativement impliqués dans la hausse du taux de particule en ZAC ont été mis en évidence et enfin un modèle statistique a été élaboré afin de prédire la concentration particulaire en ZAC en fonction des différents facteurs impactant cette dernière.

Deux modèles (un pour les particules de taille 0,5 μm et un pour les particules de 5 μm) de régression linéaire ont été décrits permettant de prédire la concentration des particules.

Etant donné le grand nombre de mesures (994 prélèvements), il a été considéré que l'hypothèse de normalité des résidus était vérifiée.

Des modèles univariés ont donc été réalisés afin de sélectionner les facteurs significatifs au seuil $P=0.10$. L'indépendance 2 à 2 des facteurs sélectionnés a été vérifiée avant de les entrer dans un même modèle.

Enfin, les modèles multivariés ont été réalisés afin de ne sélectionner que des variables significatives au seuil $P=0.05$ permettant d'établir les modèles mathématiques prédictifs pour chacune des tailles de particules.

III. Résultats

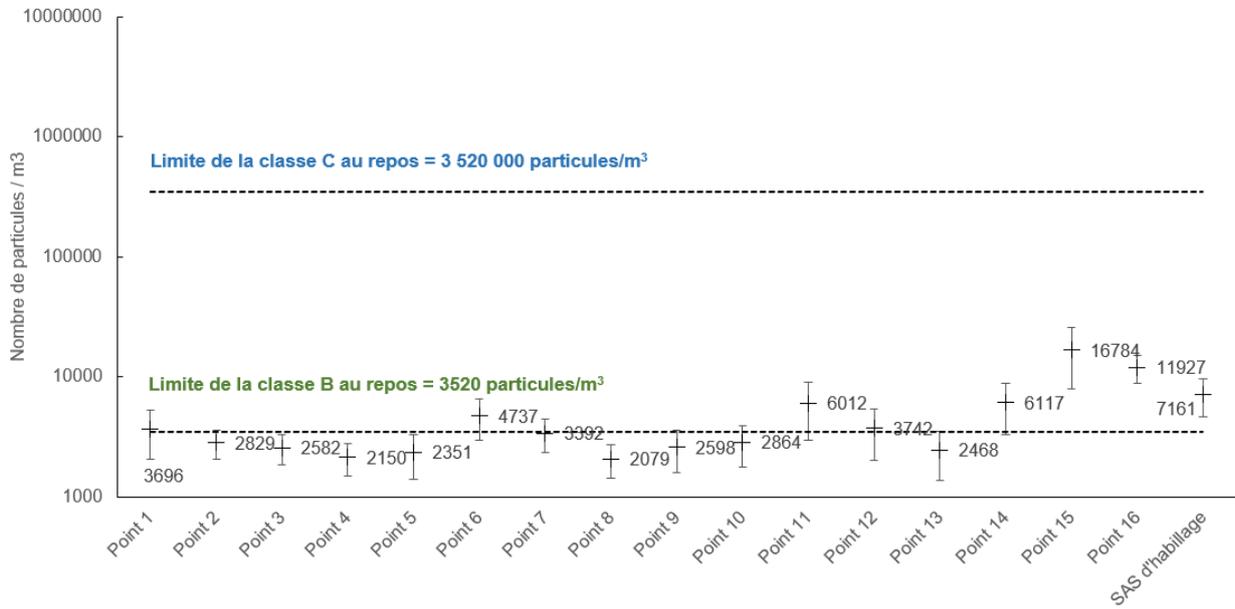
A. Respect des BPP au repos et en activité

Sur les 994 prélèvements réalisés dans la zone de production, dont 206 ont été effectués au repos, 100% respectaient la classe C, que ce soit pour les particules de 0,5 μm ou pour les particules de 5 μm . Le détail des résultats concernant les 2 tailles de particules et les différentes conditions « au repos » et « en activité » est présenté en figures 10 à 13.

1. Particules de 0,5 µm

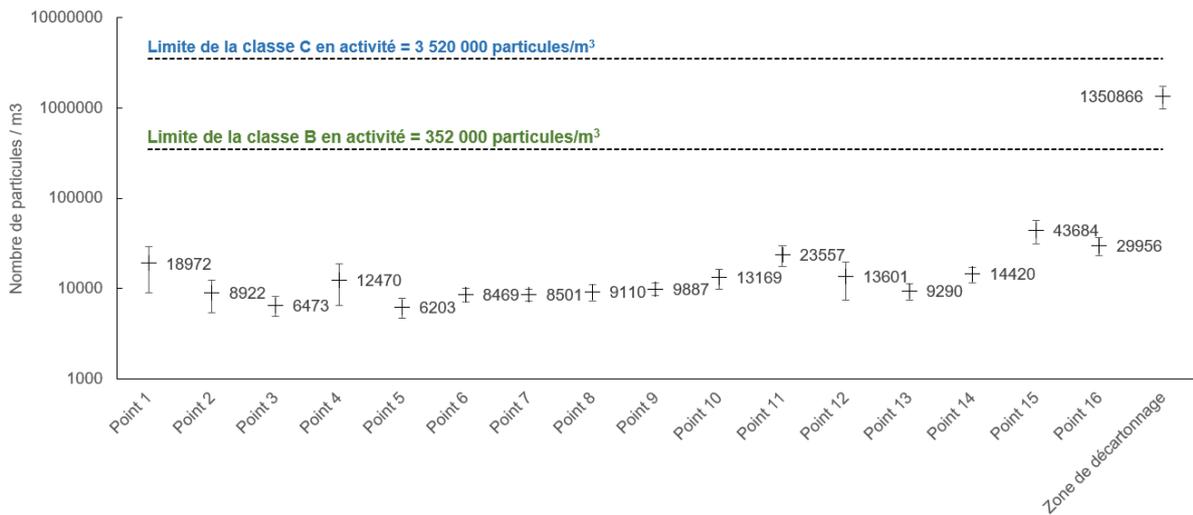
a. Au repos

Figure 10 - Synthèse des mesures des particules de 0,5 µm au repos



b. En activité

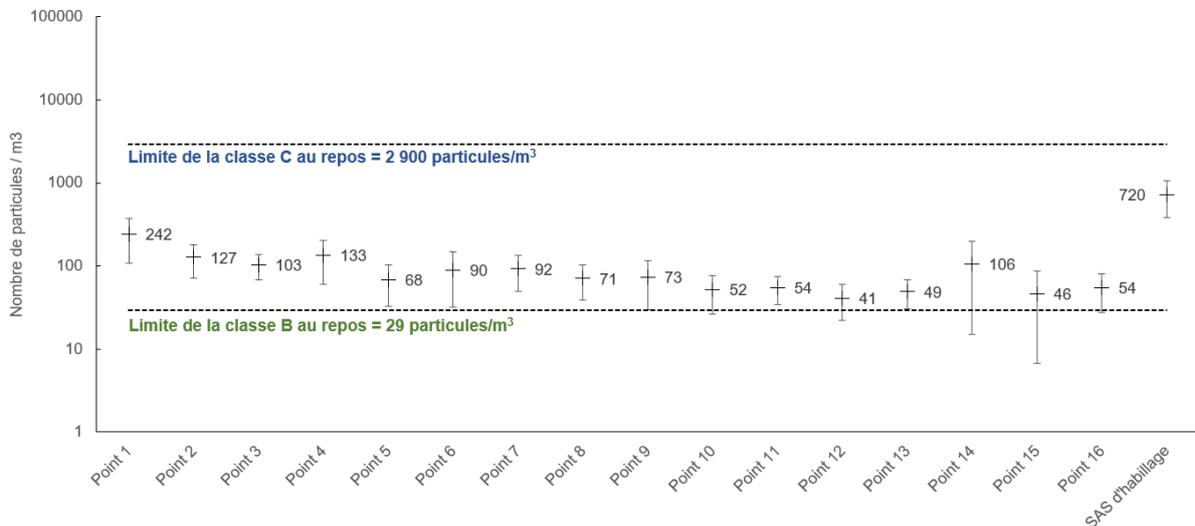
Figure 11 - Synthèse des mesures des particules de 0,5 µm en activité



2. Particules de 5 µm

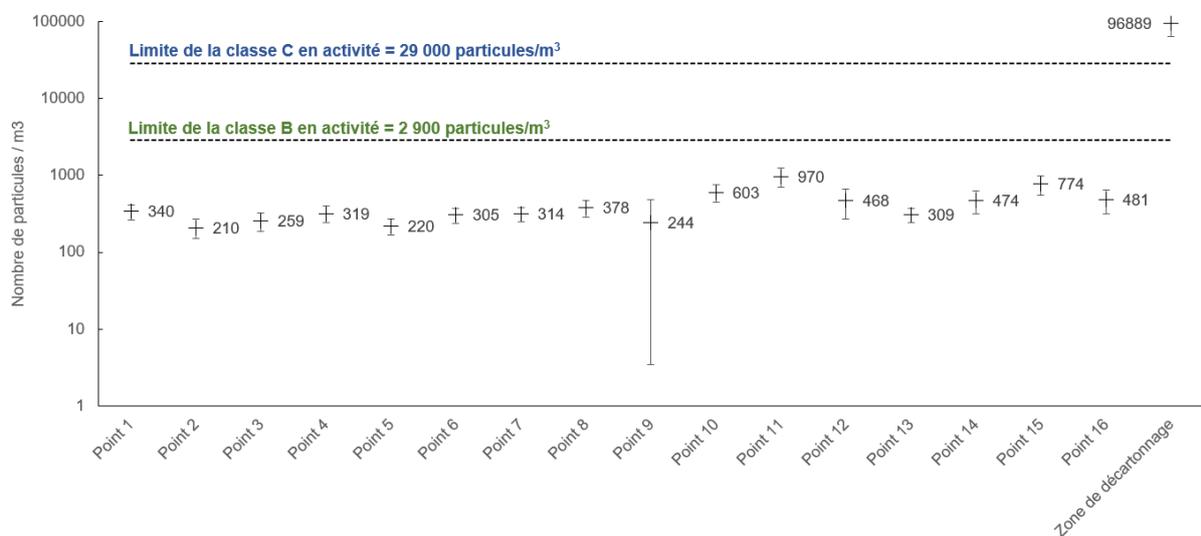
a. Au repos

Figure 12 - Synthèse des mesures des particules de 5 µm au repos



b. En activité

Figure 13 - Synthèse des mesures des particules de 5 µm en activité



Toutes les mesures respectent la classe B en activité, ce qui n'est pas le cas au repos, cependant elles s'y rapprochent.

A titre indicatif, les mesures réalisées dans le sas d'habillage commun ont été comparées aux taux particuliers de la ZAC au repos : elles sont toujours en classe C. En parallèle, les prélèvements réalisés en zone de décartonnage ont été comparés aux concentrations particulières de la ZAC en activité : le nombre de particules de 0,5 µm respecte la classe C, cependant, le nombre de particules de 5 µm dépasse largement la classe C.

B. Analyse statistique

Les valeurs cumulées extraites du compteur à particules ont été traitées après transformation logarithmique (concentration des particules exprimée en Ln/m³), ce qui permettait de décrire plus facilement les données, étant donné la variabilité des résultats selon la taille des particules et selon les conditions : au repos et en activité.

1. **Particules de 0,5 µm**

a. *Statistiques descriptives*

Pour L'ensemble des mesures de la ZAC (n=994), ainsi que pour chaque modalité des variables étudiées, les valeurs des concentrations en particules de 0,5 µm sont exposées dans le tableau XVI suivant :

Caractéristiques	N	Concentration (Ln/m3)				
		Méd	Min	Max	Moy	ET
Total	994	8,9	5,4	12,6	8,9	1
Semaine						
<i>Semaine 31</i>	51	9	7,3	12	9,1	0,9
<i>Semaine 32</i>	96	8,4	5,4	11	8,5	1,2
<i>Semaine 34</i>	95	8,5	7,4	10,9	8,6	0,8
<i>Semaine 35</i>	80	8,5	6,7	11,2	8,5	1
<i>Semaine 36</i>	93	8,6	7	11,9	8,6	0,9
<i>Semaine 37</i>	177	9,2	6	11,5	9,1	1
<i>Semaine 38</i>	162	9,3	7,7	11,7	9,4	0,8
<i>Semaine 39</i>	66	9,5	7,8	12,6	9,5	1
<i>Semaine 42</i>	127	8,3	6	11	8,3	1
<i>Semaine 43</i>	47	8,9	6,9	12,2	9,1	0,9
Moment						
<i><10H</i>	303	8,8	5,4	11,5	8,8	1
<i>10H-12H</i>	246	9,4	7,3	12,6	9,4	0,9
<i>14H-16H</i>	226	8,8	7	12	9	0,9
<i>>16H</i>	219	8,4	6	11,4	8,4	1
Condition de prélèvement						
<i>Repos</i>	205	7,9	5,4	11	8	1
<i>Activité</i>	789	9	6,6	12,6	9,1	0,9
Localisation						
<i>A</i>	306	8,4	5,4	12,2	8,5	1
<i>B</i>	503	8,8	5,4	11,9	8,8	0,9
<i>C</i>	185	9,9	6,7	12,6	9,8	1
Nombre de personnes						
<i>1</i>	205	7,9	5,4	11	8	1
<i>2</i>	22	8,2	7,6	10	8,4	0,6

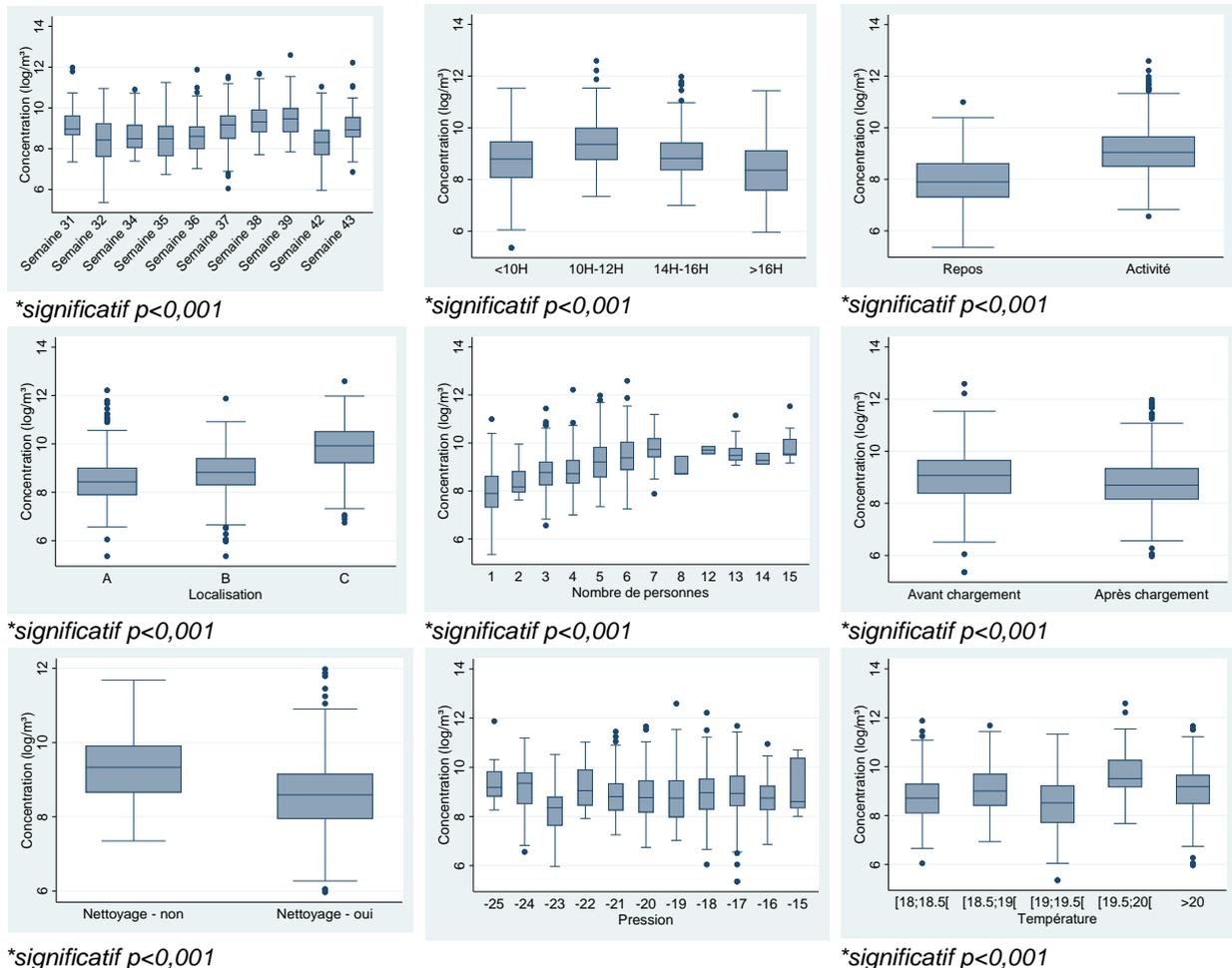
3	194	8,8	6,6	11,4	8,8	0,9
4	145	8,7	7	12,2	8,8	0,8
5	199	9,2	7,3	12	9,3	0,9
6	174	9,4	7,3	12,6	9,5	0,9
7	15	9,7	7,9	11,2	9,8	0,9
8	3	8,7	8,7	9,5	9	0,4
12	2	9,7	9,5	9,9	9,7	0,2
13	23	9,5	9,1	11,1	9,6	0,5
14	3	9,3	9,1	9,6	9,3	0,2
15	9	9,5	9,2	11,5	9,9	0,8
Matériel						
Avant chargement	463	9,1	5,4	12,6	9	1
Après chargement	531	8,7	6	12	8,7	1
Nettoyage matériel						
Non	103	9,3	7,3	11,7	9,4	0,9
Oui	428	8,6	6	12	8,6	1
Pression (Pa)						
-25	14	9,2	8,3	11,9	9,4	0,9
-24	53	9,4	6,6	11,2	9,1	1,1
-23	48	8,4	6	10,5	8,3	1,1
-22	32	9	7,9	11	9,2	0,9
-21	79	8,8	7,3	11,5	8,9	0,9
-20	204	8,8	6,7	11,7	8,8	1
-19	130	8,7	7	12,6	8,8	1
-18	190	9	6	12,2	8,9	1
-17	129	8,9	5,4	11,7	8,9	1,2
-16	48	8,7	6,9	11	8,7	0,9
-15	16	8,6	8	10,7	9,2	1
Température						
[18;18,5[427	8,7	6	11,9	8,7	1
[18,5;19[198	9	6,9	11,7	9,1	0,9
[19;19,5[144	8,5	5,4	11,3	8,5	1,1
[19,5;20[49	9,5	7,7	12,6	9,7	1,1
>20	125	9,2	6	11,7	9,1	1,1

Tableau XVI - Description des concentrations des particules de 0,5 µm en Ln/m³ selon les variables étudiées

La moyenne des concentrations en particules de 0,5 µm est de 8,9 Ln/m³, soit 7332 particules/m³.

Chaque variable a été traitée indépendamment des autres. Un box plot (figure 10) permet d'illustrer graphiquement la concentration des particules en fonction des différents facteurs étudiés :

Figure 14 - Description de la concentration des particules de 0,5 µm (Ln/m³) selon les facteurs étudiés



b. Modèle multivarié

La modélisation statistique nécessitait l'indépendance des facteurs sortant significatifs ; cependant, certaines variables étaient corrélées et ont donc été regroupées pour réaliser le modèle multivarié.

Par exemple, les facteurs suivants n'étaient pas indépendants entre eux :

- Le nombre de personnes et condition (repos versus activité), puisque la condition « repos » correspondait au fait qu'il n'y ait personne dans la pièce,
- Le nettoyage mécanique du matériel a toujours été réalisé lorsque le chargement devait avoir lieu,
- Avant 12h, les mesures étaient effectuées avant chargement et après 14h, toutes les mesures étaient effectuées après chargement du matériel.

Les facteurs « condition : repos/activité », « nettoyage » et « matériel : avant/après chargement » n'étaient donc pas pris en compte dans le modèle multivarié, tout comme le facteur « semaine » qui est inexploitable.

Le tableau XVII ci-dessous résume le modèle multivarié obtenu et permet de prédire la concentration des particules de 0,5 µm en fonction des conditions :

Particules 0,5 µm	Régression linéaire univariée			
	Concentration (Ln/m³)	Coef	IC 95%	P
Constante du modèle		+7,92	+7,79 ; +8,06	
Moment				
<10H	0			<0,001
10H-12H	+0,23		+0,09 ; +0,38	
14H-16H	+0,04		-0,10 ; +0,18	
>16H	-0,27		-0,42 ; -0,13	
Localisation				
A (1-2-3-4-5)	0			<0,001
B (6-7-8-9-10-12-13-14)	+0,23		+0,12 ; +0,34	
C (11-15-16)	+1,30		+1,15 ; +1,44	
Nombre de personnes	+0,15		+0,12 ; +0,17	<0,001

Tableau XVII - Prédiction des concentrations des particules de 0,5 µm

Sur ce modèle, seules 3 variables sont significatives :

- Le moment est significatif : la concentration en particules est moins élevée <10H et >16H
- La localisation est significative : la concentration en particules est plus élevée en zone C
- Le nombre de personnes est significatif : plus le nombre de personnes augmente, plus la concentration en particules augmente.

Le moment de la journée et le nombre de personne en ZAC sont indépendants. La température n'est plus significative (P=0,392) : elle n'est pas prise en compte pour le modèle final.

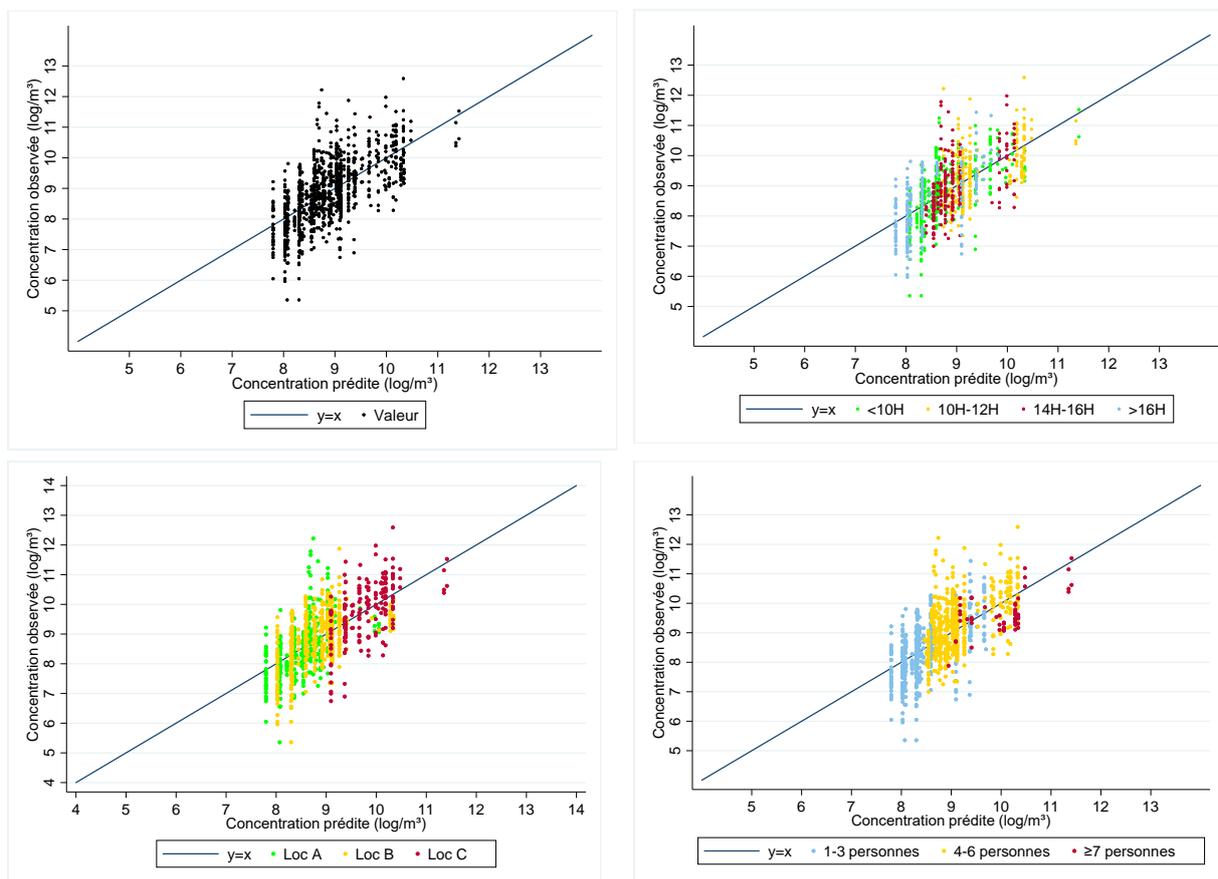
Le R² ajusté du modèle multivarié vaut 0,41. Cet indicateur est compris entre 0 (le modèle ne vaut rien) et 1 (prédiction parfaite) et indique la dispersion expliquée par le modèle. Ici, le modèle permet d'expliquer 41% de la dispersion de la concentration des particules de 0,5 µm. Il s'agit d'un modèle de qualité moyenne.

Le modèle s'écrit de la manière suivante :

Concentration (Ln/m³) = constante du modèle + coefficient (moment) + coefficient (localisation) + coefficient (nombre de personnes) x nombre de personnes

Les figures ci-dessous présentent en axe des ordonnées la concentration observée en Ln/m^3 et en axe des abscisses la concentration prédite par le modèle. Le nuage de points représente les 994 mesures, avec une couleur par modalité des facteurs significatifs. La droite $y=x$ représente la droite de prédiction parfaite entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle.

Figure 15 - Concentration des particules de $0,5 \mu\text{m}$ observée en fonction de la valeur prédite



2. Particules de $5 \mu\text{m}$

a. Statistiques descriptives

De même que pour les particules de $0,5 \mu\text{m}$, les valeurs des concentrations en particules de $5 \mu\text{m}$ sont présentées dans le tableau XVI pour l'ensemble des mesures ainsi que pour chaque modalité des facteurs étudiés. Un total de 994 mesures a été réalisé, dont 60 mesures prenaient la valeur 0, correspondant à un out layer. Ces 60 valeurs ont été supprimées. L'analyse portait donc sur un total de 934 mesures.

Caractéristiques	N	Méd	Min	Max	Moy	ET
Total	934	5,5	3,6	8,8	5,4	1
Semaine						
Semaine 31	51	6	3,6	8,8	5,9	0,9
Semaine 32	87	5,2	3,6	7,6	5,3	1,1
Semaine 34	88	4,9	3,6	6,7	5	0,9
Semaine 35	75	5,4	3,6	7,2	5,3	1
Semaine 36	87	5,5	3,6	8,4	5,4	0,9
Semaine 37	172	5,9	3,6	7,9	5,7	1
Semaine 38	155	5,8	3,6	8,4	5,6	1,1
Semaine 39	65	5,5	3,6	8	5,6	1,1
Semaine 42	111	5,4	3,6	7,6	5,3	1,1
Semaine 43	43	5,4	3,6	7,8	5,3	1
Moment						
<10H	283	5,4	3,6	7,8	5,3	1
10H-12H	245	5,9	3,6	8,4	5,8	0,9
14H-16H	222	5,6	3,6	8,8	5,6	1
>16H	184	4,9	3,6	8,4	5	1,1
Condition						
Repos	162	4,3	3,6	6,8	4,4	0,7
Activité	772	5,8	3,6	8,8	5,7	1
Localisation						
1	60	5,6	3,6	7,2	5,5	0,8
2	56	4,9	3,6	6,9	5	0,8
3	61	5,2	3,6	7,3	5,1	0,8
4	58	5,4	3,6	7,1	5,4	0,8
5	57	4,9	3,6	6,7	5	0,9
6	61	5,5	3,6	7	5,3	0,9
7	59	5,4	3,6	6,8	5,3	0,9
8	62	5,5	3,6	7,5	5,3	1
9	61	5,8	3,6	7,1	5,7	0,8
10	58	5,8	3,6	7,9	5,8	1,1
11	59	6,2	3,6	8,8	6,1	1,3
12	55	5,6	3,6	8,4	5,4	1,2
13	58	5,4	3,6	6,8	5,2	1
14	58	5,6	3,6	7,9	5,6	1
15	54	6,3	3,6	8,2	6	1,2
16	57	5,6	3,6	8,2	5,5	1,1
Localisation						
A	292	5,2	3,6	7,3	5,2	0,9
B	472	5,5	3,6	8,4	5,4	1
C	170	6	3,6	8,8	5,9	1,2

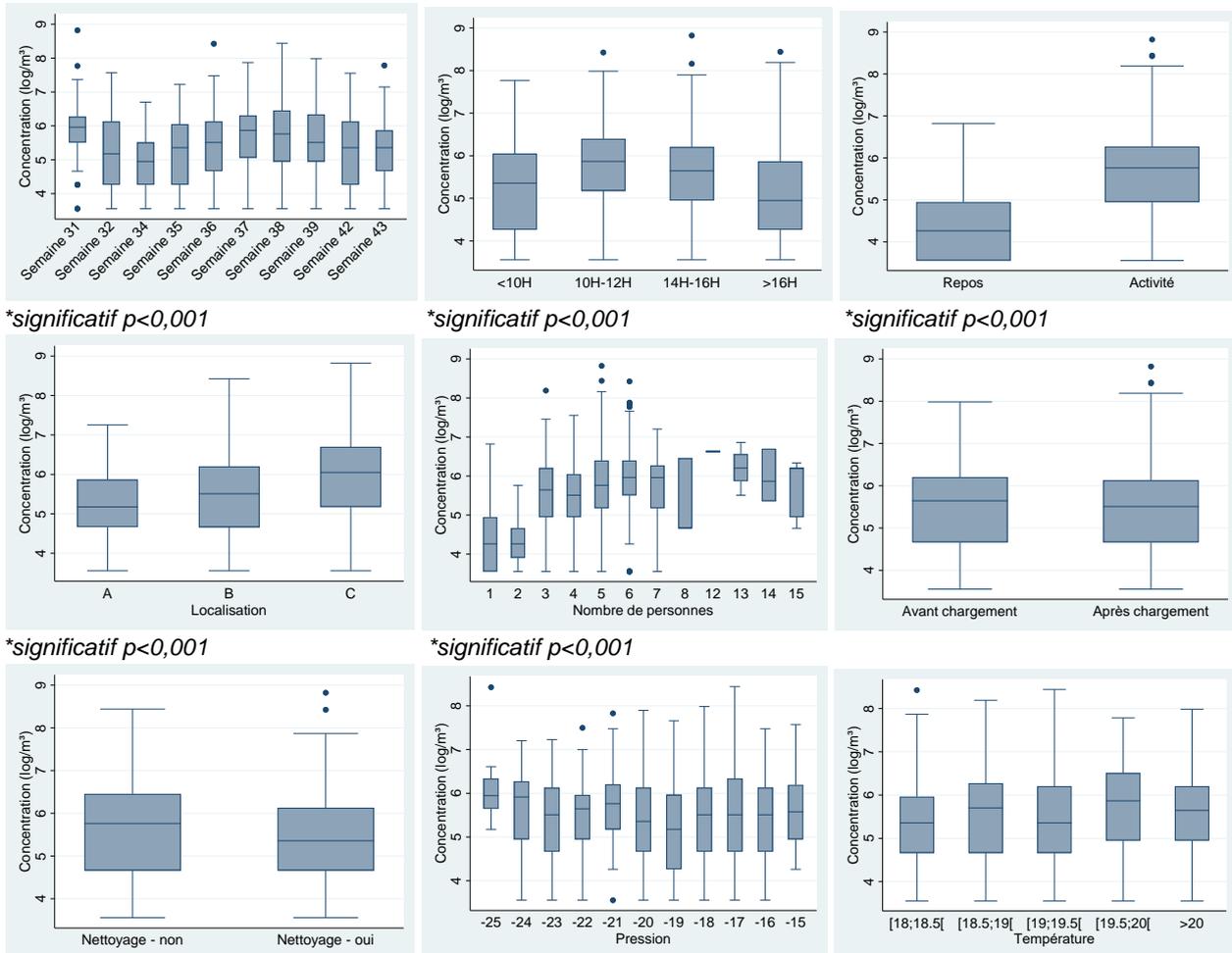
Nombre de personnes						
1	162	4,3	3,6	6,8	4,4	0,7
2	20	4,3	3,6	5,8	4,3	0,6
3	183	5,6	3,6	8,2	5,5	1
4	143	5,5	3,6	7,6	5,5	0,9
5	197	5,8	3,6	8,8	5,8	0,9
6	174	6	3,6	8,4	5,9	0,9
7	15	6	3,6	7,2	5,7	1,1
8	3	4,7	4,7	6,5	5,3	1
12	2	6,6	6,6	6,7	6,6	0
13	23	6,2	5,5	6,9	6,2	0,4
14	3	5,9	5,4	6,7	6	0,7
15	9	6,2	4,7	6,3	5,8	0,7
Matériel						
Avant chargement	443	5,6	3,6	8	5,5	1
Après chargement	491	5,5	3,6	8,8	5,4	1,1
Nettoyage matériel						
Non	95	5,8	3,6	8,4	5,7	1,2
Oui	396	5,4	3,6	8,8	5,4	1
Pression (Pa)						
-25	14	5,9	5,2	8,4	6,1	0,8
-24	50	5,9	3,6	7,2	5,7	1
-23	40	5,5	3,6	7,2	5,4	1,1
-22	32	5,6	3,6	7,5	5,5	0,9
-21	79	5,8	3,6	7,8	5,7	0,8
-20	191	5,4	3,6	7,9	5,3	1
-19	124	5,2	3,6	7,7	5,2	1
-18	176	5,5	3,6	8	5,4	1,1
-17	118	5,5	3,6	8,4	5,5	1,2
-16	43	5,5	3,6	7,5	5,4	0,9
-15	16	5,6	4,3	7,6	5,7	0,9
Température						
[18;18,5[398	5,4	3,6	8,4	5,3	1
[18,5;19[190	5,7	3,6	8,2	5,5	1,1
[19;19,5[133	5,4	3,6	8,4	5,4	1,1
[19,5;20[49	5,9	3,6	7,8	5,7	1,1
>20	113	5,6	3,6	8	5,5	1

Tableau XVIII - Description des concentrations des particules de 5 µm en Ln/m³ selon les variables étudiées

La moyenne des concentrations en particules de 5 µm est de 5,4 Ln/m³, soit 221,4 particules/m³.

Chaque variable était traitée indépendamment des autres. Un box plot (figure 12) permet d'illustrer graphiquement la concentration des particules en fonction des différents facteurs étudiés :

Figure 16 - Description de la concentration des particules de 5 µm (Ln/m³) selon les facteurs étudiés



b. Modèle multivarié

De même que précédemment, les facteurs suivants n'ont pas été pris en compte dans le modèle multivarié :

- Le facteur « condition : repos/activité » qui était associé au nombre de personnes (absence d'indépendance),
- Le facteur « semaine » qui, bien que significatif, ne peut être exploité dans le modèle mathématique car cela impliquerait une utilisation du modèle uniquement sur une courte partie de l'année.

Le tableau XIX ci-dessous résume le modèle multivarié obtenu et permet de prédire la concentration des particules de 5 µm en fonction des conditions :

Particules de 5 µm	Régression linéaire univariée		
	Coef	IC 95%	P
Concentration (Ln/m³)			
Constante du modèle	+4,55	+4,38 ; +4,71	
Moment			
<10H	0		0,015
10H-12H	+0,13	-0,04 ; +0,30	
14H-16H	+0,22	+0,05 ; +0,38	
>16H	-0,07	-0,24 ; +0,11	
Localisation			
A (1-2-3-4-5)	0		<0,001
B (6-7-8-9-10-12-13-14)	+0,20	+0,06 ; +0,33	
C (11-15-16)	+0,64	+0,47 ; +0,82	
Nombre de personnes	+0,14	+0,12 ; +0,17	<0,001

Tableau XIX - Prédiction des concentrations des particules de 5 µm

Sur ce modèle, 3 variables sortent significatives :

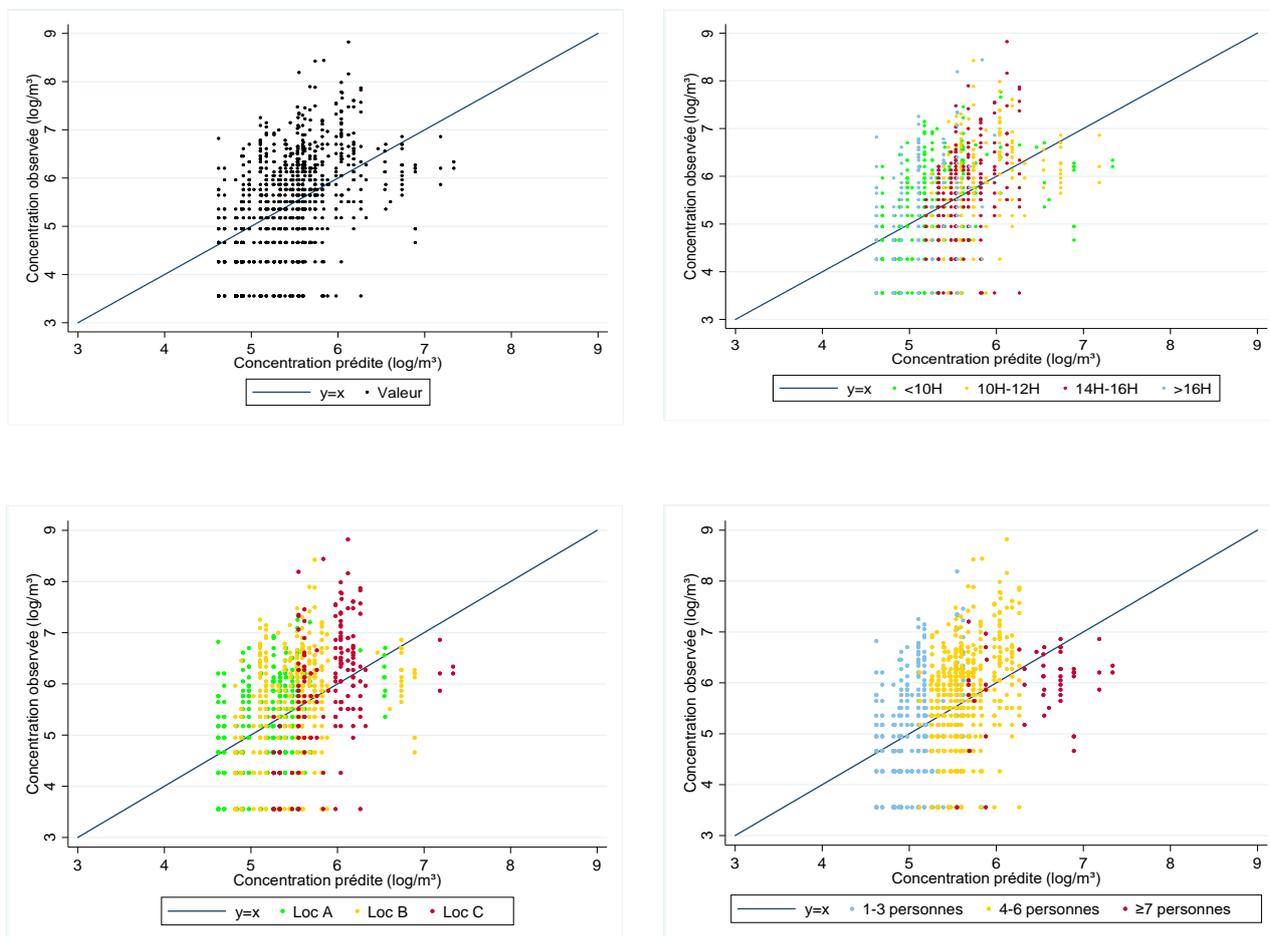
- Le moment est significatif : la concentration en particules est moins élevée <10H et >16H
- La localisation est significative : la concentration en particules est plus élevée en zone C
- Le nombre de personnes est significatif : plus le nombre de personnes augmente, plus la concentration en particules augmente.

La pression (P=0,138) et la température (P=0,101) ne sont pas significatives et n'ont pas été prises en compte pour le modèle final.

Le R² ajusté du modèle multivarié vaut 0,21. Le modèle permet d'expliquer 21% de la dispersion de la concentration des particules de 5 µm. Il s'agit d'un modèle de qualité très moyenne.

Les figures ci-dessous présentent en axe des ordonnées la concentration observée en Ln/m^3 et en axe des abscisses la concentration prédite par le modèle. Le nuage de points représente les 934 mesures, avec une couleur par modalité des facteurs significatifs. La droite $y=x$ représente la droite de prédiction parfaite entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle.

Figure 17 - Concentration des particules de $5 \mu\text{m}$ observée en fonction de la valeur prédite



3. Exemple de calcul et application du modèle

a. Calcul par le modèle mathématique

Comme cité dans le paragraphe 1-a de la partie II-B, le modèle mathématique de prédiction du taux de particules de taille $0,5 \mu\text{m}$ se traduit de la manière suivante :

Concentration (Ln/m^3) = constante du modèle + coefficient (moment) + coefficient (localisation) + coefficient (nombre de personnes) x nombre de personnes

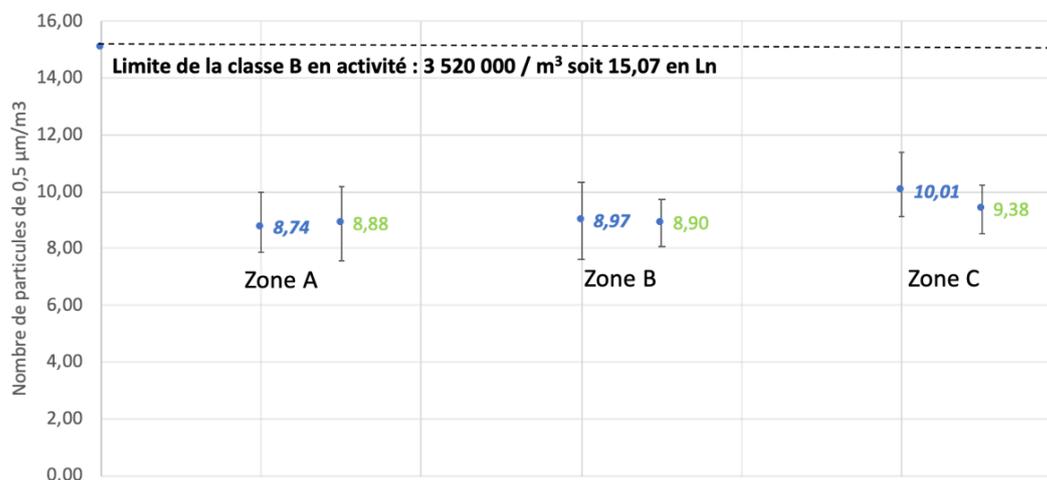
Par exemple, si nous sommes dans les conditions suivantes : entre 10 et 12h, au niveau de la zone C avec 2 personnes en ZAC, la concentration des particules de 0,5 μm prédite par le modèle multivarié se situe entre 10 615 et 22 447 particules/m³ calculées de la manière suivante :

- Minimum : $7,79 + 0,09 + 1,15 + 2 \times 0,12 = 9,27 \Rightarrow$ exponentielle (9,75) = 10 615 particules/m³,
- Maximum : $8,06 + 0,38 + 1,44 + 2 \times 0,17 = 10,22 \Rightarrow$ exponentielle (10,22) = 22447 particules/m³.

b. Application du modèle

Nous avons testé les modèles mathématiques (taille de particules de 0,5 μm et 5 μm) sur une série de mesures qui n'a pas servi à établir ces modèles (figures 18 et 19).

Figure 18 - Nombre de particules de 0,5 μm par m³ (en Ln) calculé par le modèle et dénombré en réel



En bleu, nombre de particules calculé par le modèle
En vert, nombre de particules dénombré en activité

Figure 19 - Nombre de particules de 5 μm par m³ (en Ln) calculé par le modèle et dénombré en réel



En bleu, nombre de particules calculé par le modèle
En vert, nombre de particules dénombré en activité

On remarque qu'il existe toujours une zone de recouvrement entre les résultats donnés par le modèle et la pratique. On observe que le modèle a tendance à surestimer le nombre de particules.

IV. Discussion et conclusion

Nous avons donc démontré que les normes concernant les concentrations particulières (0,5 et 5 μm) de notre ZAC de classe C sont toujours respectées au repos mais aussi et surtout en activité. Ceci peut s'expliquer par :

- L'importance du renouvellement d'air de notre ZAC, soit 25 fois par heure, en air non recyclé (tout air neuf),
- Le nettoyage mécanique manuel de l'ensemble du matériel entrant et la décontamination par une exposition au peroxyde d'hydrogène pendant 5 minutes avant d'être transféré en ZAC (sas d'entrée du matériel),
- Le choix des équipements de protection individuelle (EPI), tels que :
 - o Pyjama : Segetex-eif® (références : M22250BL; M22350BL; MB22450BL; M22550BL),
 - o Gant : Ansell Gammex® PF DermaPrene Non-Latex, tailles 6,5 ; 7 ; 7,5 ; 8, (références : 340006065 ; 340006070 ; 340006075 et 340006080),
 - o Blouse de protection : Medline® (référence NONE27457),
 - o Cache barbe : PRS/Jet (référence : 07CB0000I).
- Le nombre maximum de 6 préparateurs présents en ZAC.

Les résultats en activité surpassent même nos attentes car toutes nos mesures définissent une ZAC en classe B. Il est important de préciser que, dans la version actuelle des BPP, seules 16 mesures au repos sont nécessaires pour qualifier une zone pendant un an, ce travail de thèse repose sur 994 mesures dont 788 en activité.

Concernant la modélisation mathématique prédictive, les modèles ne sont pas parfaits, celui sur les particules de 0,5 μm est plutôt moyen (41%), quand celui pour les particules de 5 μm est très moyen (21%), cela s'explique certainement par le potentiel de sédimentation des grosses particules plus important, ce qui engendre une plus grande variabilité dans les mesures.

Dans tous les cas, nous avons quand même démontré trois grands facteurs impactant significativement la qualité particulaire de la zone : la localisation, le moment de la journée et le nombre de personnes. Bien que l'impact de ces facteurs soit théoriquement prévisible, nous pouvons maintenant quantifier très clairement les conséquences dans notre zone et utiliser ces données pour organiser au mieux le fonctionnement de l'unité.

Dorénavant, nous savons objectivement qu'en cas d'augmentation d'activité, il est plus sécurisant, en termes de nombre de particules, de privilégier une activité continue à effectif constant, plutôt que de favoriser des augmentations de personnel ponctuelles : il vaut mieux être 5 tout le temps que de passer de 4 à 6 sur le créneau du midi par exemple. Cela impacte directement la gestion de la prescription au sein du centre puisqu'une anticipation des demandes est nécessaire afin de lisser l'activité.

De même, l'analyse statistique par zone nous a permis de transmettre à l'équipe de ménage de nuit les localisations nécessitant un nettoyage plus approfondi. De plus, nous avons essayé de limiter les zones où le risque particulaire était concentré en répartissant au mieux les emplacements de stockage du matériel au niveau des zones A et B afin de préparer les paniers (picking).

Finalement, la maîtrise de la contamination particulaire demeure un paramètre nécessaire mais non suffisant pour garantir la stérilité d'une préparation de chimiothérapie puisque la zone réellement à risque est l'enceinte de l'isolateur, qui doit être en classe A. Un travail complémentaire à cette thèse pourrait ainsi être intéressant et aurait pour but de s'assurer de la classification de l'isolateur en activité et de mesurer l'impact de variables différentes sur la contamination particulaire : pélabilité des emballages, seringue versus poche, nombre d'éléments par panier, porte de la poubelle ouverte... Les deux travaux sont étroitement liés puisque l'air de l'isolateur provient de la zone de classe C.

Conclusion générale

Les résultats obtenus, dans le cadre de ce travail de thèse, sont extrêmement encourageants afin d'appréhender au mieux les évolutions à venir.

Les critères de qualité particulaire sont respectés au repos et en activité. Ces résultats pourraient être liés à la qualité technique de la centrale d'air (tout air neuf et 25 renouvellements d'air par heure), des matériaux et des caractéristiques des EPI utilisés (faible relargage de particules). La prise en compte des facteurs intégrés dans les modèles mathématiques permettra, en lissant le nombre de personnes sur la journée et en accentuant le nettoyage des zones à risques, de garantir, et de mieux appréhender, la qualité particulaire de nos locaux.

Notre zone, devant être classée C selon les BPP, présente une contamination particulaire en activité permettant d'atteindre la classe B. En cas d'évolution de la réglementation, nous répondrons déjà à des exigences, en termes de mesure de la contamination particulaire en activité, proches d'une industrie pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. Disponible sur: www.cepidc.inserm.fr
2. INCA : Institut National Du Cancer. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers. Disponible sur: www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales
3. INCA : Institut National Du Cancer. L'activité hospitalière en cancérologie - Les chiffres du cancer en France. Disponible sur: www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Activite-hospitaliere
4. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 août 24, 2005.
5. Circulaire DGS DH AFS n°98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.
6. Circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 relative à l'organisation des soins en cancérologie. 2005. Disponible sur: www.sante.gouv.fr
7. ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. Ministère de la santé, de la Jeunesse et des Sports. 2007.
8. Code de la Santé Publique. Décret n° 2016-1696 du 12 décembre 2016 relatif au contrôle des juridictions financières sur les établissements sociaux et médicaux-sociaux et les établissements de santé de droit privé. 2016-1696 déc 12, 2016.
9. Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM, Green L, Muller RJ, Pruemer JM. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm.* 1 avr 1996;53(7):737-46.
10. Power LA, Anderson RW, Cortopassi R, Gera JR, Lewis RM. Update on safe handling of hazardous drugs: the advice of experts. *Am J Hosp Pharm.* mai 1990;47(5):1050-60.
11. Wernli M, Bögli F, Mühlebach S, Conen D. Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control. *Schweiz Med Wochenschr.* 5 nov 1994;124(44):1962-5.
12. Cazin JL, Gosselin P. Implementing a multiple-isolator unit for centralized preparation of cytotoxic drugs in a cancer center pharmacy. *Pharm World Sci.* août 1999;21(4):177-83.
13. Société française de pharmacie clinique. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. 1ère édition. Paris: Société française de pharmacie clinique; 2006.

14. Limat S, Drouhin JP, Demesmay K, Tissot E, Jacquet M, Woronofl-lemis MC. Incidence and risk factors of preparation errors in a centralized cytotoxic preparation unit. *Pharm World Sci.* 1 juin 2001;23(3):102-6.
15. Monographie « Préparations parentérales ». Pharmacopée Européenne 9ème Edition. (Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé).
16. Monographie « Essais de stérilité ». Pharmacopée Européenne 9ème Edition. (Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé).
17. Blot F. Pronostic des infections en oncohématologie. Prognosis of infections in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Réanimation.* mai 2003;12(3):235-47.
18. Process simulation testing for aseptically filled products. Iowa City (Iowa): University of Iowa; 2011.
19. ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. 2015.
20. Taurin et al. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC. 2011.
21. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* juin 1994;49(3):165-9.
22. Qualification des systèmes de traitement d'air en industries pharmaceutiques et apparentées. ASPEC. 2016.
23. Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2010;50(11):1450-7.
24. Creamer E, Shore AC, Deasy EC, Galvin S, Dolan A, Walley N, et al. Air and surface contamination patterns of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* on eight acute hospital wards. *J Hosp Infect.* mars 2014;86(3):201-8.
25. Hackley VA, Ferraris CF. The Use of Nomenclature in Dispersion Science and Technology | NIST. NIST : National Institute of Standards and Technology, Recommended Practice Guide. 1 août 2001.
26. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier - APHP DAJ.
27. PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Annual report. 2009.
28. NF S 90-351. Avril 2013.
29. NF EN ISO 14644-3. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 3 : méthodes d'essais. 2017.

30. NF EN ISO 14644-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : classification de la propreté particulaire de l'air 2015.
31. NF EN ISO 14698-1. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination. 2014.
32. ISO 21501-4. Détermination de la distribution granulométrique - Méthodes d'interaction lumineuse de particules uniques - Partie 4 : compteur de particules en suspension dans l'air en lumière dispersée pour espaces propres. 2007.
33. NF EN ISO 14644-2. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 2 : surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air. 2015.

ANNEXE 1 : Certificat d'étalonnage du compteur à particule



Service Technique PMT France

DOSSIER METROLOGIQUE

Réf. 18052431 TSI 9510-02 SN 95101546004

Benelux · France · GB · Germany Together we create Solutions Ireland · Switzerland · USA

PMT France SARL
1, rue de la Belette
91410 DOURDAN

Téléphone : 01 64 55 13 00
Télécopie : 01 64 55 13 01
E-mail : contact@pmtfrance.fr

S.A.R.L. au capital de 77 900 €
R.C.S. Evry B 422 077 917
Siret 422 077 917 00025

APE 4699B
T.V.A. FR 31 422 077 917
Site web : www.pmtfrance.fr

Aérotrack portable 9510-02 (PMT)

CERTIFICAT D'ETALONNAGE N°18052431

<u>Client</u>	CENTRE OSCAR LAMBRET	<u>Contact</u>	M.Hervé SZYMCZAK
<u>Adresse</u>	3 rue Frédéric Combemale , BP 307 59020 LILLE CEDEX	<u>Téléphone</u>	.

Etalonné le 24 Mai 2018 Date d'expiration 24 Mai 2019

Instrument étalonné :

Modèle	TSI 9510-02	Fabricant	TSI
N° de série	95101546004	Plage de mesure	0.5 – 10 µm
N°identification client	N.A	Lieu de l'étalonnage	En nos locaux
Remarque	RAS.		

Matériel utilisé:

Désignation	Modèle	Numéro de série	Date d'expiration
Débitmètre	TSI 4045F	40451316001	05 Septembre 2018
Compteur de référence	TSI 7201-02F	72011539003	12 Janvier 2019

Particules utilisées: Type microsphère de polystyrene et polystyrene divinylbenzene (traçable par le NIST)

Diamètre nominal	Diamètre réel	N° de lot	Date d'expiration
0.5 µm	496 nm	44721	Juin 2018
0.7 µm	702 nm	168798	Avril 2019
1.0 µm	0.994 µm	164509	Janvier 2019
3.0 µm	3.007 µm	185943	Juin 2020
5.0 µm	5.3 µm	183484	Avril 2020
10.0 µm	10.12 µm	166312	Février 2019

PMT France certifie que l'instrument ci-dessus a fait l'objet d'un étalonnage utilisant des équipements et des standards certifiés. Il répond à cette date, à toutes les caractéristiques du constructeur.

Rédigé par : M.CHARLES Rodolphe
Fait le : 24 Mai 2018

Vérifié par : M. MERCERON Guillaume
Fait le : 24 Mai 2018

Signature :



Signature :





CERTIFICAT D'ETALONNAGE

PMT FRANCE S.A.R.L. 1 rue de la belette, Immeuble Le Castellan, 91410 DOURDAN

Tel: 01.64.55.13.00 ; Fax: 01.64.55.13.01 <http://www.pmtfrance.fr>

ENVIRONMENT CONDITION			MODEL	9510-02
TEMPERATURE	71.6 (22.0)	°F (°C)	SERIAL NUMBER	95101546004
RELATIVE HUMIDITY	44	%RH	CUSTOMER INST ID	CH LILLE
BAROMETRIC PRESSURE	29.56 (1001.0)	inHg (hPa)		

<input type="checkbox"/> AS LEFT	<input checked="" type="checkbox"/> IN TOLERANCE
<input checked="" type="checkbox"/> AS FOUND	<input type="checkbox"/> OUT OF TOLERANCE

AEROtrak CALIBRATION KIT			
MEASUREMENT VARIABLE	SYSTEM ID	DATE LAST CALIBRATED	CALIBRATION DUE DATE
TSI FLOWMETER 4045F	40451316001	09/05/2017	09/05/2018
TSI 7201-02F	72011539003	01/12/2018	01/12/2019

PARTICLE STANDARDS				
PARTICLE SIZE	STANDARD UNCERTAINTY	STANDARD DEVIATION	LOT NO.	EXPIRATION DATE
0.496 µm	0.004 µm	0.0086 µm	44721	06/30/2018
0.702 µm	0.003 µm	0.0049 µm	168798	04/30/2019
0.994 µm	0.0075 µm	0.0100 µm	164509	01/31/2019
3.007 µm	0.016 µm	0.0300 µm	185943	06/30/2020
5.3 µm	0.15 µm	0.500 µm	183484	04/30/2020
10.12 µm	0.03 µm	0.0900 µm	166312	02/28/2019

PMT France certifie que l'instrument ci-dessus a fait l'objet d'une vérification et d'un étalonnage respectant la norme ISO 21501-4:2007. Tous les équipements de référence utilisés sont traçables vis-à-vis des standards internationaux (COFRAC, UKAS, NIST, etc.). Votre appareil répond à cette date, à toutes les caractéristiques du constructeur.



 VERIFIED

May 24, 2018

 DATE



CERTIFICAT D'ETALONNAGE

PMT FRANCE S.A.R.L, 1 rue de la belette, Immeuble Le Castellan, 91410 DOURDAN

Tel: 01.64.55.13.00 ; Fax: 01.64.55.13.01 <http://www.pmtfrance.fr>

SIZE CALIBRATION AND VERIFICATION OF SIZE SETTING								
NOMINAL PARTICLE SIZE	GAEN STAGE	PREVIOUS DIGITAL CUTPOINT	AS FOUND DIGITAL CUTPOINT	MEASURED PARTICLE SIZE	SIZE ERROR	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL	EXPANDED UNCERTAINTY
0.5 µm	A	596	605	0.50 µm	-0.6%	± 10%	Pass	3.9%
0.7 µm	A	1320	1344	0.69 µm	-0.8%	± 10%	Pass	3.7%
1 µm	A	1940	1966	0.99 µm	-1.1%	± 10%	Pass	3.9%
3 µm	B	975	1034	2.90 µm	-3.2%	± 10%	Pass	3.7%
5 µm	B	2000	2359	4.58 µm	-8.4%	± 10%	Pass	6.7%
10 µm	B	8700	9747	9.44 µm	-5.6%	± 10%	Pass	3.6%

COUNTING EFFICIENCY			
PARTICLE SIZE	ACTUAL	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.5 µm	45%	50% ± 20%	Pass
1.0 µm	101%	100% ± 10%	Pass

SIZE RESOLUTION			
PARTICLE SIZE	MEASURED	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.5 µm	3.2%	≤ 15%	Pass

FALSE COUNT RATE						
SAMPLE TIME (MIN)	SAMPLED (L)	MEASURED COUNTS (#)	CONCENTRATION (#/m ³)	95% UCL (#/m ³)	ALLOWABLE RANGE (#/m ³)	PASS/FAIL
15	437	0	0.00	6.9	≤ 6.9	Pass

SAMPLING FLOW RATE (L/MIN)				
NOMINAL	ACTUAL	ERROR	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
28.3	29.1	2.9 %	± 5%	Pass

SAMPLING TIME †		
MEASURED	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
< ± 0.1%	± 1%	Pass

RESPONSE RATE †		
MEASURED	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.0006%	≤ 0.5%	Pass

MAXIMUM PARTICLE CONCENTRATION †
29000000 #/m ³ @10% Coincidence Loss

† Tested and verified during product development



CERTIFICAT D'ETALONNAGE

PMT FRANCE S.A.R.L, 1 rue de la belette, Immeuble Le Castellan, 91410 DOURDAN

Tel: 01.64.55.13.00 ; Fax: 01.64.55.13.01 <http://www.pmtfrance.fr>

ENVIRONMENT CONDITION			MODEL	9510-02
TEMPERATURE	71.6 (22.0)	°F (°C)	SERIAL NUMBER	95101546004
RELATIVE HUMIDITY	44	%RH	CUSTOMER INST ID	CH LILLE
BAROMETRIC PRESSURE	29.56 (1001.0)	inHg (hPa)		

<input checked="" type="checkbox"/> AS LEFT	<input checked="" type="checkbox"/> IN TOLERANCE
<input type="checkbox"/> AS FOUND	<input type="checkbox"/> OUT OF TOLERANCE

AEROTrak CALIBRATION KIT			
MEASUREMENT VARIABLE	SYSTEM ID	DATE LAST CALIBRATED	CALIBRATION DUE DATE
TSI FLOWMETER 4045F	40451316001	09/05/2017	09/05/2018
TSI 7201-02F	72011539003	01/12/2018	01/12/2019

PARTICLE STANDARDS				
PARTICLE SIZE	STANDARD UNCERTAINTY	STANDARD DEVIATION	LOT NO.	EXPIRATION DATE
0.496 µm	0.004 µm	0.0086 µm	44721	06/30/2018
0.702 µm	0.003 µm	0.0049 µm	168798	04/30/2019
0.994 µm	0.0075 µm	0.0100 µm	164509	01/31/2019
3.007 µm	0.016 µm	0.0300 µm	185943	06/30/2020
5.3 µm	0.15 µm	0.500 µm	183484	04/30/2020
10.12 µm	0.03 µm	0.0900 µm	166312	02/28/2019

PMT France certifie que l'instrument ci-dessus a fait l'objet d'une vérification et d'un étalonnage respectant la norme ISO 21501-4:2007. Tous les équipements de référence utilisés sont traçables vis-à-vis des standards internationaux (COFRAC, UKAS, NIST, etc.). Votre appareil répond à cette date, à toutes les caractéristiques du constructeur.

 CALIBRATED

May 24, 2018

 DATE



CERTIFICAT D'ETALONNAGE

PMT FRANCE S.A.R.L., 1 rue de la belette, Immeuble Le Castellan, 91410 DOURDAN

Tel: 01.64.55.13.00 ; Fax: 01.64.55.13.01 <http://www.pmtfrance.fr>

SIZE CALIBRATION AND VERIFICATION OF SIZE SETTING			
NOMINAL PARTICLE SIZE	GAIN STAGE	DIGITAL CUTPOINT	EXPANDED UNCERTAINTY
0.5 µm	A	596	3.9%
0.7 µm	A	1320	3.7%
1 µm	A	1940	3.9%
3 µm	B	975	3.7%
5 µm	B	2000	6.7%
10 µm	B	8700	3.6%

COUNTING EFFICIENCY			
PARTICLE SIZE	ACTUAL	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.5 µm	49%	50% ± 20%	Pass
1.0 µm	103%	100% ± 10%	Pass

SIZE RESOLUTION			
PARTICLE SIZE	MEASURED	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.5 µm	3.2%	≤ 15%	Pass

FALSE COUNT RATE						
SAMPLE TIME (MIN)	SAMPLED (L)	MEASURED COUNTS (#)	CONCENTRATION (#/M ³)	95% UCL (#/M ³)	ALLOWABLE RANGE (#/M ³)	PASS/FAIL
15	423	0	0.00	7.1	≤ 7.1	Pass

SAMPLING FLOW RATE (L/MIN)				
NOMINAL	ACTUAL	ERROR	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
28.3	28.2	-0.4 %	± 5%	Pass

SAMPLING TIME †		
MEASURED	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
< ± 0.1%	± 1%	Pass

RESPONSE RATE †		
MEASURED	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.0006%	≤ 0.5%	Pass

MAXIMUM PARTICLE CONCENTRATION †
29000000 #/m ³ @10% Coincidence Loss

† Tested and verified during product development

CALIBRATION INTERVAL	
CALIBRATION DATE	EXPIRATION DATE
May 24, 2018	May 24, 2019

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : POTIER Marine INE : 09.02048504E

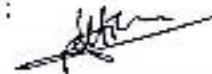
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 | 05 | 07 | 20 | 19 à 16 h.00. Amphithéâtre ou salle : curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : FERTAY

Prénom : Frédéric

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/5/19
Signature: 

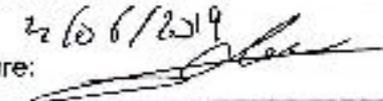
Avis du président du jury

Nom : DECAUDIN

Prénom : Sébastien

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 26/6/2019
Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

 Le Doyen
B. DECAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)

Nom : POTTIER

Prénom : Marine

Titre du mémoire / thèse : Qualité particulière d'une zone à atmosphère contrôlée de classe C. Respect des Bonnes Pratiques de Préparation au repos et en activité, et mise en évidence des facteurs impactant la contamination particulière

Mots-clés : Contamination particulière, Respect des Bonnes Pratiques de Préparation, Médicaments anticancéreux cytotoxiques

Résumé : L'activité de préparation des chimiothérapies est en perpétuelle évolution :

- 1) Elle ne cesse d'augmenter (+17% dans notre centre en 5 ans)
- 2) Les BPP sont en cours de révision avec une tendance très probable vers des contrôles plus importants, notamment le contrôle particulière en activité (cf. GMP/BPF)

Le pharmacien, responsable de cette activité, se doit d'anticiper ces évolutions.

Nous avons ainsi voulu dans un premier temps démontrer la conformité de notre ZAC (classe C) aux critères des BPP au repos mais surtout en activité (critères des BPF/GMP) afin d'appréhender les modifications de la réglementation. Puis, nous avons déterminé les facteurs impactant significativement le taux particulière afin de concevoir un modèle mathématique prédictif du nombre de particules et ainsi mieux maîtriser l'augmentation d'activité.

Le comptage particulière a été réalisé selon les exigences des BPP et des BPF (taille des particules, plan de prélèvement, volume, durée, hauteur) en relevant de manière systématique les facteurs suivants : date, heure, nombre de personnes présentes dans la ZAC, température, pression, localisation du prélèvement, conditions de prélèvement (au repos ou en activité), matériel entré en ZAC nettoyé mécaniquement ou non. Concernant l'analyse statistique, un regroupement des points de prélèvements par secteurs de criticité (zone d'entrée et de sortie du personnel, zone de travail à proprement parlée, zone de transfert du matériel et de préparation des paniers) a été effectué. Deux modèles univariés (pour chaque taille de particule 0,5 et 5 μm) ont été faits de manière à ne sélectionner que les facteurs significatifs au seuil de $p=0,10$ afin de réaliser les modèles multivariés nécessaires à la modélisation mathématique prédictive (variables significatives au seuil de $p=0,05$).

La totalité des 994 prélèvements (sur 16 points de comptage) dans notre zone de 80m² en dépression respecte les critères de contamination particulière de la classe C au repos / en activité et même de la classe B en activité. La modélisation mathématique prédictive du nombre de particule repose sur les critères « moment de la journée » ; « localisation du prélèvement » ; « nombre de personnes ».

Discussion et conclusion : Les critères de qualité particulière sont respectés au repos et en activité. Ces résultats pourraient être liés à la qualité technique de la centrale d'air (tout air neuf et 25 renouvellements d'air par heure), des matériaux et des caractéristiques des EPI utilisés (faible relargage de particule). La prise en compte des facteurs intégrés dans les modèles mathématiques permettra, en lissant le nombre de personnes sur la journée et en accentuant le nettoyage des zones à risques, de garantir, et de mieux appréhender, la qualité particulière de nos locaux.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Pascal Odou, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric Feutry, Praticien Spécialiste des CLCC, Centre Oscar Lambret

Asseseur(s) :

Madame le Docteur Michèle Vasseur, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Madame le Docteur Aurélie Terrier-Lenglet, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens