

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

**Soutenu publiquement le 25 Septembre 2020
Par M^{lle} ISTASSE Laureen**

**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 DES ISOLATEURS :
RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE PREPARATION ET MISE EN
EVIDENCE DES FACTEURS IMPACTANT LA CONTAMINATION
PARTICULAIRE D'UNE ZONE A ATMOSPHERE CONTROLEE DE
CLASSE A**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,
Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille
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

Asseseurs:

Monsieur le Docteur Aurélien MARY,
Maître de Conférence des Universités Faculté de Pharmacie
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Monsieur le Docteur Simon ROUTIER,
Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Saint-Quentin



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>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



**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.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	12
LISTE DES ABREVIATIONS	16
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	18
INTRODUCTION	19
PARTIE I : PREPARATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX INJECTABLES A L'HOPITAL ET NOTION DE CONTAMINATION PARTICULAIRE	21
I. CADRE REGLEMENTAIRE	21
II. LA PREPARATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX INJECTABLES, UNE ACTIVITE A RISQUE	21
1. LES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX INJECTABLES : DES PREPARATIONS MAGISTRALES ASEPTIQUES ET STERILES	22
III. NOTION DE CONTAMINATION	23
1. CONTAMINATION CHIMIQUE	23
2. CONTAMINATION MICROBIOLOGIQUE	24
3. CONTAMINATION PARTICULAIRE	24
4. LES SOURCES DE CONTAMINATION	26
IV. LES ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE	27
1. CARACTERISTIQUES DES LOCAUX	28
2. L'ISOLATEUR : UNE ZAC PARTICULIERE	32
3. CLASSIFICATION DES LOCAUX	34
4. QUALIFICATION DES LOCAUX	36
PARTIE II : EVALUATION PRATIQUE DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE AU SEIN DES ISOLATEURS	43
I. INTRODUCTION	43
II. MATERIELS ET METHODES	43
1. MATERIELS	43
2. METHODES	47
III. RESULTATS	49
1. SUIVI DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE AU REPOS ET EN ACTIVITE : RESULTATS PAR ISOLATEUR	49
2. SUIVI DE LA CONTAMINATION PARTICULAIRE EN ACTIVITE : RESULTATS PAR VARIABLE	54
IV. DISCUSSION – CONCLUSION	57
1. METHODOLOGIE	57
2. RESULTATS	57
CONCLUSION GENERALE	59
BIBLIOGRAPHIE	60
ANNEXE 1 : CERTIFICAT D'ETALONNAGE DU COMPTEUR A PARTICULES AEROTRACK PORTABLE 9510-02 (PMT)	63
ANNEXE 2 : METHODOLOGIE DU BRANCHEMENT DU COMPTEUR A PARTICULES A L'ISOLATEUR ET UTILISATION DE L'APPAREIL	66
ANNEXE 3 : GRILLE DE RECUEIL DES PRELEVEMENTS PARTICULAIRES	68

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Bertrand DÉCAUDIN,

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

A Monsieur le Docteur Aurélien MARY,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Soyez assuré de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

A Monsieur le Docteur Simon ROUTIER,

Je te remercie très sincèrement d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury. Mon semestre de chimiothérapie à Saint-Quentin m'a tant apporté autant professionnellement qu'humainement et je t'en serai éternellement reconnaissante.

Je suis très touchée par l'honneur que tu me fais d'être présent dans mon jury.

A Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY,

Je te remercie très sincèrement de m'avoir encadrée et fait confiance dès le début sans même me connaître. Merci pour ton implication, ta rigueur, ta réactivité et tes conseils bienveillants tout au long de cette thèse.

Au Centre Oscar Lambret

Aux Docteur Ilyes SAKJI et Alexandre VILLAIN,

Merci pour votre accueil et notre semestre partagé.

Aux Docteurs Guillaume MARLIOT, Geoffrey STROBBE, Thibault STALA ainsi qu'à toute l'équipe du COL,

Merci pour votre accueil et votre bonne humeur au quotidien durant ces 7 mois très particuliers dans ce contexte sanitaire inédit.

A ma famille

A mes parents,

Que je ne remercierai jamais assez pour tous vos sacrifices financiers qui m'ont permis d'arriver jusque là.

Merci pour votre soutien et votre amour si fort au quotidien même à 10 000km.

Merci de m'avoir inculqué ces valeurs de partage et de combativité par le sport de compétition, et de m'avoir fait découvrir les 4 coins du monde par tous nos voyages.

Un grand merci tout particulier à ma Maman qui a surmonté toutes ces épreuves ces dernières années, merci de m'avoir inculqué cet optimisme sans faille, sache que tu es la personne que j'admire le plus dans ce monde, tu es ma force.

Merci pour tout.

A mon grand frère,

Merci de me faire rire depuis tant d'années, de m'avoir ouvert la voie pour partir faire des études à 10 000km, et de m'avoir inculqué cette persévérance dans les études malgré certaines injustices.

Merci d'avoir été d'un soutien sans faille et surtout un grand merci pour ta rigueur de l'orthographe et de la grammaire.

Et enfin merci de m'avoir appris à relativiser beaucoup de choses qui me paraissaient insurmontables.

A Talie,

D'être toujours présente dans les bons comme dans les mauvais moments de la famille.

Merci pour tous tes bons carry depuis tant d'années et merci d'être une épaule sur laquelle je peux compter, tu es comme ma seconde Maman et ma meilleure amie à la fois.

A ma grand-mère : Mamie Soary,

J'espère que d'où tu es, tu es fière de moi et quelque part le destin a voulu que je suive le même chemin de pharmacien hospitalier que le tien. Ma mère nous dirait même « il n'y a pas de hasard dans la vie ».

Sans vous, je n'en serais pas là, je sais tout ce que je vous dois mais « Merci » n'est tellement pas assez...

A mes amis

A ma Kafrine Mauricienne : Carole,

Celle qui m'a prise sous son aile en arrivant à la Catho.

Merci pour ton soutien, ta venue jusqu'au Pérou, nos craquages en BU (Allons faire un tour de Citadine !) et pour tous nos voyages.

Que notre amitié perdure encore pendant de longues années.

Aux Divas : Adlin et Elou,

Merci de m'avoir toujours soutenu pendant toutes ces années d'études (presque 30 ans on l'avait dit), vous êtes comme des sœurs que je n'ai jamais eues, j'ai trouvé en vous une famille de cœur. Le destin a voulu que nos chemins se croisent pour ne plus jamais se quitter et je ne le remercierai jamais assez de vous avoir mis sur ma route.

A la MIFA et les +1 : Adlin, Elou, Caca, Toto, Ping, Fabite, Pong, JG

Merci pour toutes ces belles soirées rue Patou, nos apéros à Valentine, notre road trip au Vietnam et merci d'avoir rendu ma vie Lilloise si merveilleuse.

Même si aujourd'hui on se retrouve aux 4 coins du monde, on trouve toujours du temps pour se retrouver et partager de super moments.

A ma fusée : Sarah,

Mon binôme de choc de TP et de l'internat pendant ces années de fac.

Merci pour ton soutien durant toutes ces années, tu as été une épaule sur laquelle j'ai pu compter.

J'espère que notre amitié perdurera encore de très très longues années.

Aux Fougounettes : Damso, Anana, Carla, Maya, Radus (dans l'ordre de nos rencontres depuis la fameuse gare haha)

Sans qui mes années d'internat n'auraient pas été celles qu'elles ont été.

Merci pour nos apéros dinatoires, nos WE de Piccolo/brunch, votre venue sur mon île natale et un grand merci pour tout votre temps passé à me déménager sans cesse et à garder touuutes mes affaires.

Un merci tout particulier à la Triloc bis ou plutôt aux **Totally Spies** de me supporter au quotidien avec mes na na ni na na na, mes expressions sorties d'un chapeau, votre temps passé à m'apprendre les bases du word et pour tous nos progrès partagés au crossfit.

Vous êtes des filles en or, pour rien au monde je ne regrette d'avoir fait mon internat sur Amiens.

A la Quaterloc : *Anana, Radus, LoloR* avec qui j'ai pu partager ces 2 mois inoubliables de confinement entre fous rires, cuisine, crossfit, nos samedis poke et jeux de société (Goooooobe iiiiiit).

A la team 974 : *Cerise, Terral, Clémentos, Maryse, Chinois, Elo, Coussin,*

Merci pour tous nos Pisco Sour et nos napolitains, nos apéros couchers de soleil au Palm et au Longboard, nos soirées mémorables au Zaza et au Duplex.

A mes amies d'enfance : *Aurore, Mo, Kiki*

Merci d'être toujours présentes après plus de 20 ans d'amitié, les vraies tan saléennes sont là.

A Martine, Alain et Jean

Les pharmaciens qui ont marqué mon internat par leur savoir et leur sagesse, merci pour tous vos conseils si précieux dans ce milieu que je tâcherai d'appliquer.

A mon cointerne de choc : *Ricoo,*

Merci d'avoir supporté pendant 6 mois mon hyperactivité au CHOR, à tous nos cafex, tu as été le meilleur cointerne de mon internat même si parfois tu faisais semblant de m'écouter parce que je ne m'arrêtais pas de parler.

Aux cointernes, aux externes et aux préparateurs qui ont marqué mon internat : *Geoffrey, Ba'Smile, Antonin, Romain, David, Gégéx, Chinois, Mél, Soso, Emy, Chacha, Zawa*

Merci pour toutes ces soirées de folie que je n'oublierai jamais.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ASPEC : Association pour la Prévention et l'Etude de la Contamination

BPF/GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication / Good Manufacturing Practices

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

COL : Centre Oscar Lambret

CP : Cinétique d'élimination Particulaire

CPC : Centrale de Préparation des Chimiothérapies

CSP : Code de la Santé Publique

CTA : Centrale de Traitement d'Air

EN : Norme Européenne

GERPAC : Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

HAS : Haute Autorité de Santé

HEPA : High Efficiency Particulate Air

INCa : Institut National du Cancer

ISOPP : Société Internationale des Praticiens de Pharmacie Oncologique

ISO : Organisme International de Normalisation

NIOSH : Institut National pour la sécurité et la santé au travail

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

TRA : Test de Remplissage Aseptique

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Limite de visibilité de l'œil humain	25
Figure 2 - Comportement des particules selon leur taille	25
Figure 3 - Quantité de bactéries que peut émettre l'Homme	26
Figure 4 - Nombre de particules émises par l'Homme en fonction de son activité	26
Figure 5 - Contamination particulaire de source environnementale.....	27
Figure 6 – Schéma de la CPC et présentation des différents flux au Centre Oscar Lambret....	29
Figure 7 - Détails des composants de la Centrale de Traitement d'Air (CTA)	30
Figure 8 – Schémas de la chaîne de filtration utilisée en CPC au COL.....	30
Figure 9 - Principe de la cinétique d'élimination particulaire	31
Figure 10 - Les différentes étapes de qualification	36
Figure 11 - Passage d'une particule dans le capteur optique	39
Figure 12 - Fonctionnement d'un isolateur.....	44
Figure 13 - Éléments d'un isolateur	44
Figure 14 – Compteur à particules PMT Aérotrack Portable 9510-012	45
Figure 15 – Positionnement de la sone isocinétique dans l'enceinte de l'isolateur et reliée au compteur à particules situé à l'extérieur de l'isolateur.....	46
Figure 16 – Branchement du compteur à particules à l'isolateur au sein de la CPC du COL....	46
Figure 17 – Résumé de l'ensemble des prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 0,5µm	50
Figure 18 - Résumé de l'ensemble des prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 5µm	51
Figure 19 - Résumé de l'ensemble des prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 0,5µm	52
Figure 20 - Résumé de l'ensemble des prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 5µm	53
Figure 21 - Résumé de l'ensemble des prélèvements par variable analysée pour les particules de 0,5µm	55
Figure 22 - Résumé de l'ensemble des prélèvements par variable analysée pour les particules de 5µm	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Taux de brassage en fonction de la classe de ZAC	31
Tableau II - Surveillance de routine de l'isolateur	34
Tableau III - Classification selon la localisation en ZAC	35
Tableau IV - Limites recommandées de contamination microbiologique	37
Tableau V - Équivalence entre les classifications BPF et les classes ISO	38
Tableau VI - Nombre maximal autorisé de particules par m ³	40
Tableau VII - Nombre maximal autorisé de particules de 0,5µm et 5µm par m ³	40
Tableau VIII - Volume d'air requis au minimum en m ³ pour différentes tailles de particules.....	41
Tableau IX - Normes de la classe A au repos et en activité des particules 0,5µm et 5µm	48
Tableau X - Normes de la classe B au repos et en activité des particules 0,5µm et 5µm	48
Tableau XI - Prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 0,5µm.....	49
Tableau XII - Prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 5µm.....	50
Tableau XIII - Prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 0,5µm	52
Tableau XIV - Prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 5µm	53
Tableau XV - Nombre de particules de 0,5µm en fonction de la variable étudiée	54
Tableau XVI - Nombre de particules de 5µm en fonction de la variable étudiée	55

INTRODUCTION

Depuis 30 ans, le nombre global de nouveaux cas de cancers augmente en France chaque année. En effet, selon l'Institut National du Cancer (INCa), l'incidence des cas de cancers est estimée à 382 000 pour l'année 2018 en France métropolitaine, soit 204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme [1].

Avec la chirurgie et la radiothérapie, la chimiothérapie est une thérapeutique essentielle du traitement du cancer. Or, la préparation des médicaments anticancéreux injectables est une activité à haut risque pour la qualité de la chimiothérapie elle-même (dose, stérilité) mais aussi, en terme de toxicité, pour les personnes qui les manipulent très fréquemment [2]. C'est pourquoi, la circulaire n° 678 du 3 mars 1987 [3], demande des précautions minimales pour la préparation et le circuit général des cytotoxiques : la reconstitution des anticancéreux doit obligatoirement être effectuée par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des établissements de santé. Cette pratique est régie par les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) [4]. Ces bonnes pratiques rendues opposables par l'arrêté du 21 Novembre 2007 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) définissent les règles garantissant la qualité du produit final et la sécurité des patients, ainsi que du personnel mais évoquent également la contamination particulière au sein des isolateurs.

En Décembre 2015, pour faire face à l'augmentation annuelle des préparations de chimiothérapies au Centre Oscar Lambret (près de 17,5% en 5 ans), une nouvelle Centrale de Préparation des Chimiothérapies (CPC) a été créée avec la mise en place de 5 isolateurs. Plusieurs enjeux étaient associés à cette nouvelle unité :

- Sécurité pour le patient en garantissant une préparation nominative, stérile, aseptique, à la bonne dose adaptée à chaque patient grâce au contrôle gravimétrique
- Sécurité pour le personnel en limitant le contact avec les cytotoxiques
- Enjeu économique : en réattribuant le maximum de préparations par la prescription de doses standardisées.

Cette nouvelle unité répond à la réglementation française opposable : les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Dans ces normes, des limites de contamination particulière de l'atmosphère de la zone de préparation sont détaillées et des seuils en activité et au repos sont mentionnés. En réalité, **les seuils en activité sont peu adaptés** à l'hôpital compte tenu des difficultés techniques et du manque de moyens et **leur respect n'est pas obligatoire** à l'inverse de ce qui est demandé aux industries pharmaceutiques, relevant des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF ; *Good Manufacturing Practices* (GMP) en anglais) [5].

La maîtrise de la contamination particulaire est une thématique forte du centre et une précédente étude réalisée au sein de la zone à atmosphère contrôlée (ZAC), avait démontré que les locaux actuels pouvaient déjà être surclassés en terme de propreté particulaire [6]. Selon les BPP 2007, lorsque les isolateurs sont en dépression, l'environnement immédiat devrait être de classe C alors que les mesures réalisées dans le cadre de ce travail avaient permis la classification en B.

Ce paramètre est nécessaire mais non suffisant pour garantir la stérilité d'une préparation de chimiothérapies. Effectivement, la zone réellement à risque est l'enceinte de l'isolateur qui doit être en classe A. Qui plus est, la contamination en activité est la plus représentative du risque réel au moment de la préparation d'où l'importance de la suivre.

Les objectifs de cette étude ont ainsi été de :

- 1) Démontrer que nos isolateurs respectent les normes des BPP de la classe A **au repos**
- 2) Évaluer la contamination particulaire **en activité** pour se rapprocher des critères des BPP, plus drastiques.
- 3) Mettre en évidence les différents **facteurs impactant la contamination particulaire** au sein des isolateurs afin d'apporter les mesures correctives nécessaires et maîtriser au mieux cette contamination.

Nous exposerons, dans une première partie de ce travail, les différentes exigences de la préparation des chimiothérapies à l'hôpital au niveau réglementaire, et évoquerons les sources de contamination particulaire potentielles au sein des isolateurs, ainsi que leur qualification.

Puis dans une seconde partie, nous développerons la méthodologie et les résultats obtenus lors de l'analyse particulaire des isolateurs et discuterons des variables impactant significativement la charge particulaire.

PARTIE I : Préparation des médicaments anticancéreux injectables à l'hôpital et notion de contamination particulière

I. Cadre réglementaire

Conformément à l'article L.4211-1 du Code de la Santé Publique [7], la PUI doit assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement : la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation des médicaments.

En France, l'utilisation de précautions minimales pour la reconstitution centralisée des chimiothérapies sous responsabilité pharmaceutique est rendue obligatoire par le Décret n°2005-1023 du 24 Août 2005 [8] relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L162-22-27 du Code de la Sécurité Sociale. Ces exigences font d'ailleurs partie des critères définis par l'INCa pour qu'un établissement obtienne l'agrément à la pratique de la chimiothérapie, délivré par l'Agence Régionale de Santé dont il dépend [9].

De plus, d'après l'article L5126-1 du Code de la Santé Publique [10], la préparation et le contrôle des médicaments font également partie des missions de la PUI. Les préparations stériles de chimiothérapie destinées sont soumises aux BPP, publiées par l'ANSM en 2007 et en particulier aux chapitres 6 et 7.

Par ailleurs, d'autres organismes tels que la Société Française de Pharmacie Oncologique [11], les réseaux d'oncologie régionaux [12], le Groupe d'Evaluation de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC) [13] ou la Société Internationale des Praticiens de Pharmacie Oncologique (ISOPP)[14] publient des guides et des recommandations afin d'aider les professionnels de santé dans leurs pratiques quotidiennes.

II. La préparation des médicaments anticancéreux injectables, une activité à risque

Les médicaments anticancéreux ont pour cible la cellule tumorale mais leur action n'est ni spécifique ni sélective. Ils agissent également aux doses thérapeutiques sur les cellules saines de l'organisme ce qui se traduit par une toxicité observée aussi bien chez le malade auquel ils sont administrés, que chez le manipulateur qui les prépare et les administre. Depuis les années 1970, des articles scientifiques de nombreux pays ont documenté les contaminations professionnelles par l'intermédiaire d'une recherche d'anticancéreux dans les urines des soignants et par la mesure des effets génotoxiques [15].

De plus, du fait de leur toxicité et de leur marge thérapeutique étroite, la moindre erreur dans le circuit des chimiothérapies peut avoir des conséquences dramatiques pour le patient [16].

Afin de maîtriser les risques liés à la manipulation et garantir la sécurité des professionnels de santé et des patients, la centralisation lors de la reconstitution des cytotoxiques au sein de la PUI s'est imposée dans les établissements de santé depuis les années 1980. Cette centralisation a

permis l'instauration de diverses actions d'assurance-qualité et de contrôle-qualité avec plusieurs enjeux : la protection des manipulateurs, la traçabilité et la préparation de produits stériles nominatifs pour garantir la sécurité du patient et la gestion adaptée des produits.

1. Les médicaments anticancéreux injectables : des préparations magistrales aseptiques et stériles

a. Les préparations magistrales injectables

Les préparations de chimiothérapie sont des préparations magistrales c'est-à-dire fabriquées pour un patient donné. Sa préparation suit les règles d'un médicament : elle fait suite à une prescription médicale individuelle, basée sur la taille et le poids du patient en prenant en compte la clairance rénale dans certains cas (carboplatine).

En tant que médicament injectable, leur administration doit respecter la règle des 5B préconisée par la HAS pour garantir la sécurité et éviter les erreurs médicamenteuses: le bon patient, le bon médicament et le bon soluté de perfusion, la bonne dose, la bonne voie, au bon moment [17].

Les médicaments injectables dont font partie les préparations de chimiothérapie doivent respecter un grand nombre de précautions car ils sont souvent administrés directement par voie intraveineuse après franchissement de la barrière cutanée : un pH neutre, isotonique au sang, exempt de microorganismes, aparticulaire, apyrogène et stérile.

b. Stérilité

La stérilité se définit comme « l'absence de microorganismes viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à 10^{-6} » [18].

Le risque majeur potentiel pour le patient cancéreux, souvent immunodéprimé, est celui de la contamination microbiologique des solutions qui vont lui être injectées directement par voie parentérale. C'est pourquoi, les médicaments injectables ont l'obligation d'être stériles pendant toutes les étapes de fabrication [19].

Dans le cas de la fabrication d'un médicament, la stérilité s'obtient soit par préparation aseptique, soit par stérilisation terminale par le biais d'un processus de stérilisation dans un conditionnement final comme décrites dans le chapitre 6 des BPP 2007 [20].

Les préparations de cytotoxiques ne pouvant être stérilisées dans leur conditionnement final, la stérilité de ces préparations s'obtient donc par le procédé de préparation aseptique.

c. La préparation aseptique

La préparation aseptique concerne toutes les préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible. En effet, les chimiothérapies sont des préparations stériles, ne pouvant subir ni stérilisation, ni filtration stérilisante. La stérilité est donc garantie par la préparation aseptique sous isolateur. Les BPP imposent la réalisation d'un test de remplissage

aseptique (TRA) ou Media Fill Test permettant de valider le processus de préparation : il simule toutes les étapes de la préparation à l'aide d'un milieu de culture [21].

D'après les BPP 2007, la reconstitution des anticancéreux est réalisée par préparation aseptique dont l'objectif est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles en utilisant du matériel de préparation stérilisé (matières premières, articles de conditionnement). Cet objectif peut être atteint en réalisant la préparation au sein d'une ZAC afin d'empêcher la contamination microbienne.

Au COL, les entrées dans l'isolateur de travail sont réalisées stérilement par gaz stérilisant (peroxyde d'hydrogène).

Cette notion de stérilité est liée à la notion de contamination qui sera détaillée au paragraphe suivant.

III. Notion de contamination

La contamination se définit comme l'envahissement d'un organisme vivant ou de quelconques microorganismes pathogènes appelés contaminants [22].

Ces contaminants peuvent être classés en 3 grandes catégories [23] :

- Les particules chimiques (traces de produits de cytotoxiques) : la contamination chimique
- Les particules viables tels que les microorganismes (virus, bactéries, levures, moisissures) représentant la contamination microbiologique
- Les particules inertes (fibres, pollens) constituant la contamination particulaire

1. Contamination chimique

Le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) [24] estime qu'en 2004, plus de 5,5 millions de personnes sont exposées professionnellement à un risque de contamination chimique par les médicaments dangereux notamment lors de la reconstitution dans les Centralisées de Préparation de Cytotoxiques (CPC).

En effet, il a été démontré qu'une exposition majeure aux médicaments antinéoplasiques était à l'origine d'éruptions cutanées, d'un risque accru de fausses couches, de malformations congénitales et certainement de l'apparition de cancers [25].

C'est pourquoi, le NIOSH a pris l'initiative de mettre en place en 2004 des recommandations officielles destinées au personnel travaillant au sein de ces unités, afin de réduire au maximum cette exposition aux médicaments dangereux. Ces recommandations, s'appuyant sur des pratiques de sécurisation de la préparation évoluant depuis le début des années 80, concernent aussi bien l'équipement du personnel que le nettoyage spécifique des locaux.

En effet, cette contamination est rendue possible par plusieurs voies d'exposition [26]:

- Pulmonaire (par inhalation) :

Lors de la reconstitution, des aérosols de poudre cytotoxique ou de liquide ayant dissout cette poudre sont susceptibles de se former. En effet, cette opération induit des surpressions dans le flacon engendrant une aérolisation de la poudre souvent de manière incontrôlée, par le bouchon en caoutchouc du flacon en polluant l'environnement immédiat.

Par ailleurs, certains cytotoxiques sont susceptibles de se volatiliser à température ambiante (exemple : cyclophosphamide, 5-fluorouracile, cisplatine).

- Cutanée (passage transcutané) : la principale source de contamination.

Différentes surfaces sont susceptibles d'être polluées par les cytotoxiques : flacons de médicaments, poches de reconstitution, paillasse, sacs poubelle, manchettes d'isolateur, surfaces intérieures des isolateurs, sols des pièces de reconstitution ou d'administration, voire poignées de portes ou de tiroirs, combinés téléphoniques, claviers d'ordinateurs. Tout ceci induit des possibilités de contact cutané au niveau des mains non protégées.

- Orale (ingestion) :

Cette voie est une voie d'exposition mineure, mais la contamination est possible par les mains souillées portées à la bouche.

- Diffusion du risque hors du poste de travail :

Elle est rendue possible par des aérosols créés lors de la préparation par contact avec les objets (flacons, paniers) ou par des fuites d'enceintes de protection collective.

2. Contamination microbiologique

Cette contamination se définit par la présence de microorganismes. En effet, au sein d'une ZAC, l'air, les surfaces et l'isolateur sont contaminés par des microorganismes viables (bactéries, virus, levures, moisissures) issus directement de l'environnement ou des manipulateurs eux-mêmes. Ces microorganismes se développent dans des conditions d'humidité et de chaleur. Ces deux paramètres sont donc à surveiller dans une ZAC car la présence de ces microorganismes pathogènes en nombre élevé dans les préparations stériles de chimiothérapies sont à l'origine d'infections chez le patient [27].

Ces contaminants viables sont véhiculés par les particules inertes que sont les poussières : c'est pourquoi, les BPP 2007 exigent qu'un contrôle à la fois microbiologique et particulaire soit réalisé afin de garantir la stérilité du produit final.

3. Contamination particulaire

La norme ISO 14644-1 définit une particule comme « tout objet solide ou liquide, dans le cadre de la classification de la propreté de l'air, appartenant à une distribution cumulée qui est fondée sur une taille limite inférieure se situant dans une gamme de taille allant de 0,1µm à 5µm » [28].

La contamination particulaire désigne les particules inertes susceptibles de se déposer sur les surfaces [29]. Ces particules inertes ont plusieurs origines : usure des équipements, vêtements, renouvellement de la peau. Le seuil de visibilité des particules est d'environ 50µm comme illustré par la **Figure 1** [30]. Ce seuil est nettement supérieur aux tailles des contaminants habituellement présents dans l'air ambiant et donc aux tailles de référence utilisées pour la classification des ZAC.

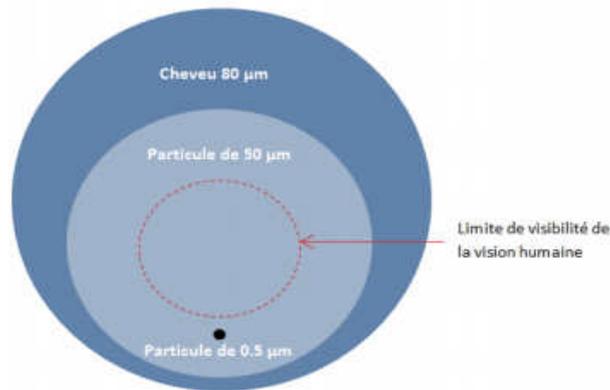


Figure 1 - Limite de visibilité de l'œil humain

(Source : www.tel-archives-ouvertes.fr)

Comme vu précédemment, la maîtrise de cette contamination particulaire est très importante car les particules inertes véhiculent les microorganismes pouvant entraîner des réactions infectieuses chez le patient [31].

Le diagramme de Hjulström (**Figure 2**) illustre le comportement des particules en fonction de leur taille et de la vitesse dans l'air : pour des vitesses élevées, les particules sont arrachées et transportées et pour des vitesses plus faibles, les petites particules déjà arrachées sont transportées et les plus grosses sont immobiles [32].

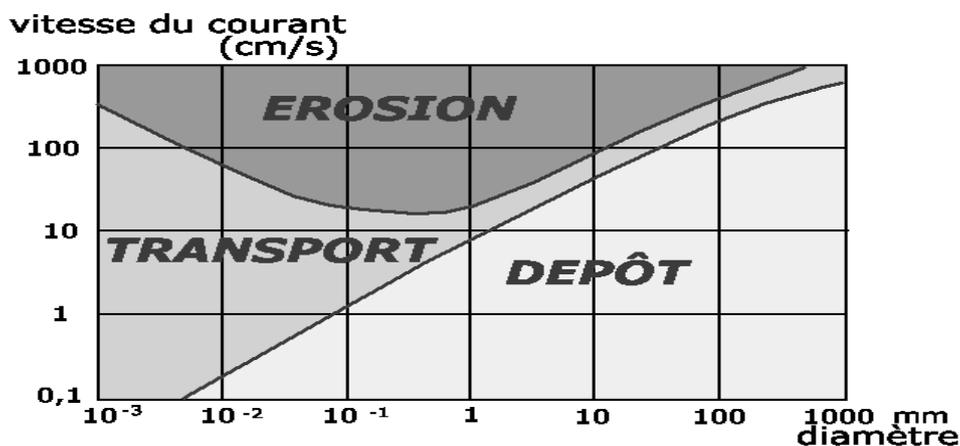


Figure 2 - Comportement des particules selon leur taille

(Source : diagramme classique de Hjulström)

4. Les sources de contamination

a. L'Humain

L'Homme constitue la principale source de contamination particulaire et microbiologique au sein d'une ZAC. En effet, il peut produire jusqu'à 100 000 particules au repos et 30 millions de particules ($>0,3\mu\text{m}$) en activité par minute [33] comme indiqué sur la **Figure 3** :

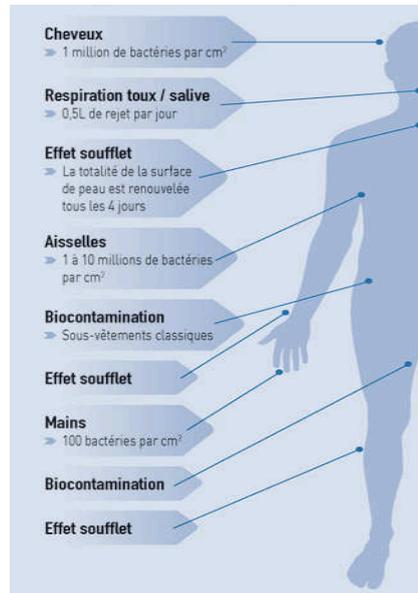


Figure 3 - Quantité de bactéries que peut émettre l'Homme

(Source : <http://cleanroom.elis.com/fr/l-ultra-proprete/>)

De plus, Austin en 1966 prouve que les mouvements lors de la manipulation des cytotoxiques engendrent une émission importante de particules (**Figure 4**). L'Homme peut également contaminer la ZAC par ses vêtements, le maquillage et les bijoux. C'est pourquoi, les BPP exigent d'exclure tous bijoux et maquillage pour le personnel qui entre en ZAC et qu'il soit formé à l'habillage et à la maîtrise des gestes.



Figure 4 - Nombre de particules émises par l'Homme en fonction de son activité

(Source : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232245/document>)

b. L'environnement et les autres sources de contamination

Tout d'abord, l'air extérieur représente, après l'Homme la plus grande source de contamination : son taux particulaire est considéré beaucoup trop élevé ($>2.10^8$ pour des particules de $0,5\mu\text{m}$) par rapport aux normes exigées pour la préparation des médicaments stériles injectables dans les BPP et les BPF (maximum 3520 par m^3 soit 60 000 fois moins !), comme le montre la **Figure 5** :

Ambiances Extérieures	Ambiances Intérieures	Nombre de particules par m^3 d'air ($0,5\mu\text{m}$)
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

Figure 5 - Contamination particulaire de source environnementale

(Source : ASPEC, 94_Stephane ORTU)

C'est pourquoi la maîtrise d'un certain nombre de paramètres de ventilation en particulier par l'utilisation de filtres ainsi que la disposition particulière des locaux, permettent de lutter contre les contaminations particulaire et microbiologique provenant de l'air extérieur.

Les équipements contenus dans une zone de préparation représentent également une source de contamination possible avec l'usure des matériaux, les défauts de nettoyage et de désinfection possible [34].

Enfin, le matériel introduit en ZAC peut être une source de contamination : l'imprimante, les ordinateurs, les étiquettes.

IV. Les zones à atmosphère contrôlée

Le concept de contamination particulaire est directement associé au développement des salles propres ou zone à atmosphère contrôlée (ZAC). Une salle propre est définie comme une enceinte fermée dans laquelle la concentration de particules est maîtrisée. Des règles de construction et d'utilisation précises sont établies afin de limiter l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de l'enceinte.

Du sol au plafond, la salle blanche doit être conçue de manière à relarguer le moins de particules possible et à les retenir. Ces objectifs peuvent être atteints par la mise en place de moyens concernant la conception, le mode de fonctionnement et le traitement de l'air d'une ZAC.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux différentes classes des ZAC.

1. Caractéristiques des locaux

a. Description

Les surfaces (murs, sols, plafonds) lors de la conception d'une salle blanche, doivent respecter un certain nombre d'exigences contenues dans les BPP. En effet, elles doivent :

- Etre lisses, imperméables et sans fissure pour diminuer la libération et l'accumulation de microorganismes et de particules.
- Il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer : les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum.
- Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations par l'environnement extérieur à la salle blanche.
- Les éviers doivent être exclus des zones de classe A/B ; et pour les autres classes, des systèmes anti-reflux doivent être installés.
- Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de recoins et des surfaces difficiles à nettoyer.

Toutes ces précautions sont nécessaires pour éviter le développement de microorganismes et un nettoyage difficile, pouvant être à l'origine des contaminations particulaire et microbiologique.

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.

Les ZAC sont des systèmes clos qui fonctionnent avec des sas et ils sont aménagés en respectant une cascade de pression bien définie dans les BPP afin de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des cytotoxiques. Les écarts de pression entre les pièces adjacentes de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals.

Au COL, la CPC est divisée en plusieurs zones, comme indiqué sur la **Figure 6**:

- Une zone de travail externe communicant avec la salle de préparation par un sas.

Son atmosphère n'est pas contrôlée.

- Deux vestiaires : homme et femme.

Chaque vestiaire est divisé en 2 zones : une zone « sale » pour le déshabillage et le lavage des mains et une zone « propre » pour l'habillage. Ils sont en surpression par rapport à l'extérieur et leur atmosphère contrôlée est de classe D.

- Un sas personnel commun en surpression par rapport aux vestiaires.
- Un local de préparation de 80m² avec 5 isolateurs en dépression, séparés d'un mètre les uns des autres, communiquant avec la zone de travail externe par un sas aménagé.
- Un sas déchets communiquant avec le local de préparation.
- Un sas de stockage communiquant avec le sas des matières.

- Un sas des matières permettant le transfert des produits entre le local de préparation et le local de stockage par l'intermédiaire d'un sas de décontamination.

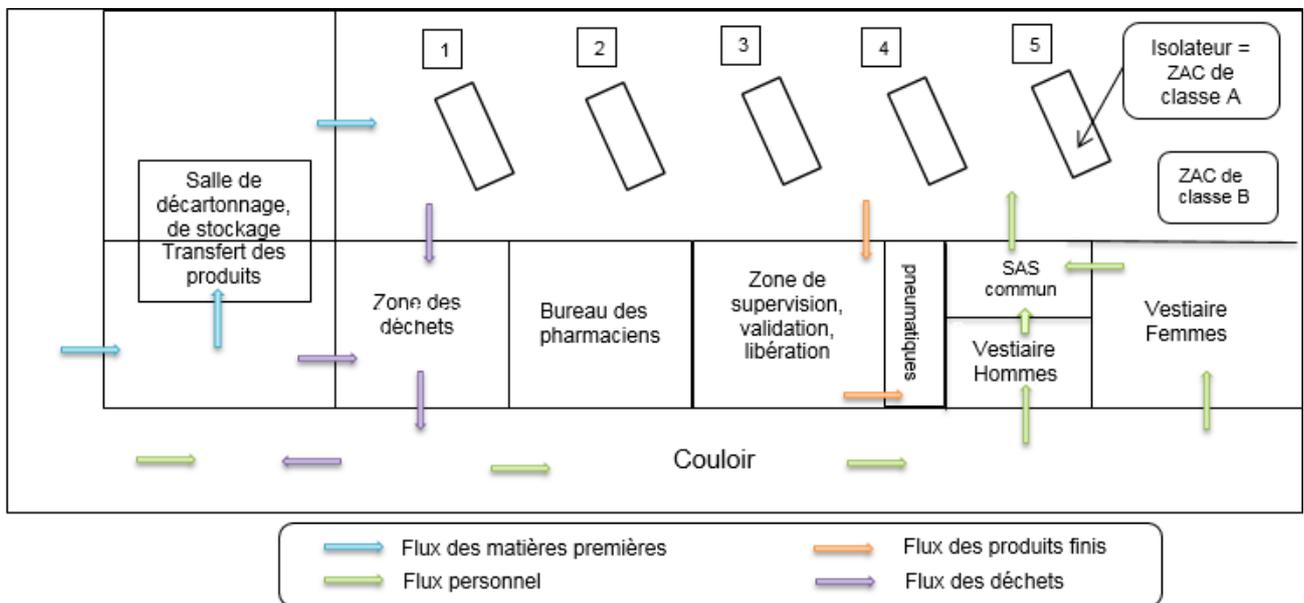


Figure 6 – Schéma de la CPC et présentation des différents flux au Centre Oscar Lambret

La gestion des flux de déplacement du personnel, des matières premières, du matériel et des déchets doit être préalablement définie lors de la conception des locaux pour éviter une contamination croisée.

b. Pression et température

Ces deux paramètres doivent être maîtrisés. En effet, la pression est un paramètre à ne pas négliger pour respecter les cascades de pression, dont le but ultime est de confiner les cytotoxiques du reste de la PUI.

De même, la température est à prendre en compte pour éviter le développement de micro-organismes.

c. Traitement de l'air d'une ZAC

Le bon fonctionnement d'une ZAC repose sur un traitement de l'air, rendu efficace par l'utilisation d'un système de filtration (**Figure 7**). En effet, le filtre va permettre de retenir les particules contenues dans le flux le traversant, d'après les BPF.

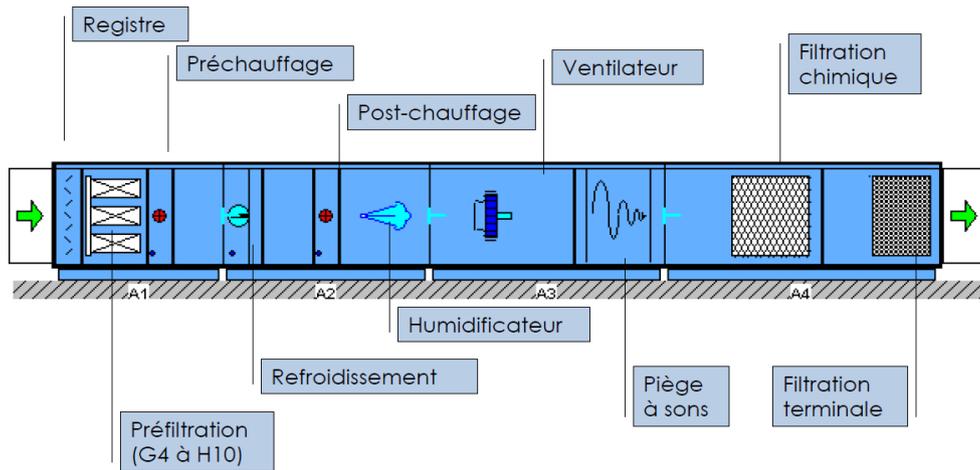


Figure 7 - Détails des composants de la Centrale de Traitement d'Air (CTA)
 (Source : C.Combet, CIAT, stage purification d'air, 2013)

Au COL, l'air utilisé dans la ZAC n'est pas recyclé, c'est un air neuf qui est renouvelé 30 fois par heure comme le montre le schéma (**Figure 8**).

Ce système de filtration va permettre d'atteindre deux objectifs principaux :

- Empêcher l'entrée de la contamination extérieure grâce notamment aux filtres HEPA (High Efficiency Particle Air) qui peuvent retenir 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égal à 0,3 μ m [35]. Tout ceci, afin d'apporter un air aussi propre qu'exigé par les BPP.
- Eliminer en continu la contamination produite par les manipulateurs et l'équipement.

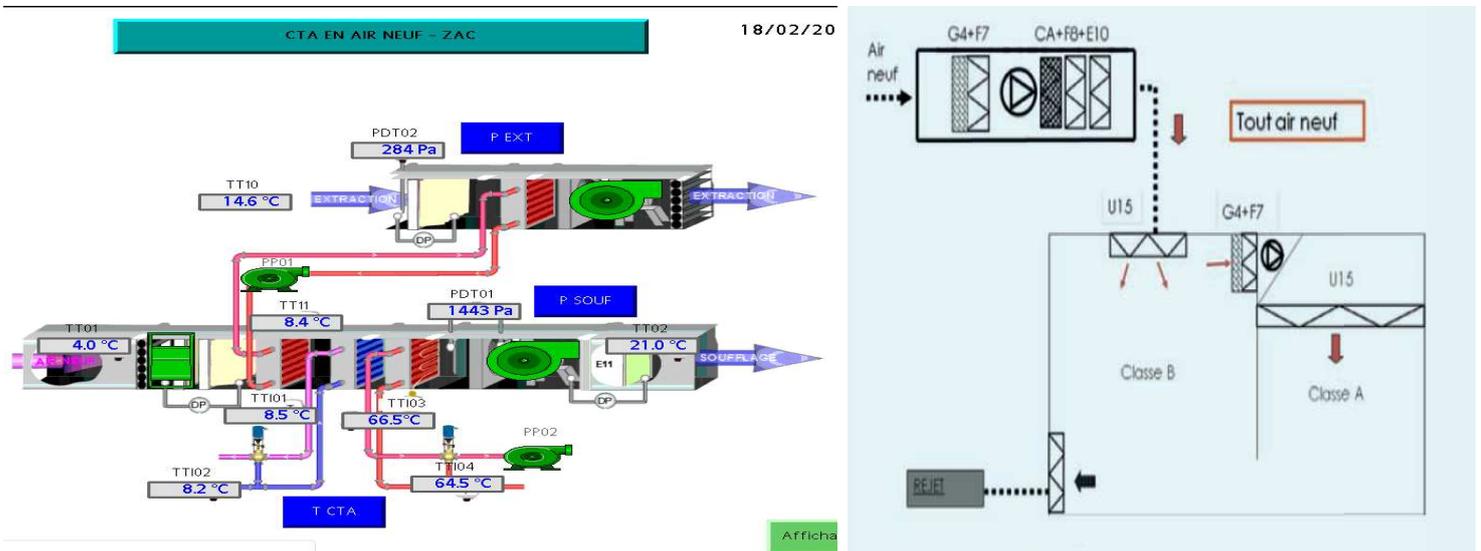


Figure 8 – Schémas de la chaîne de filtration utilisée en CPC au COL

(Source : <http://processpropre.fr/Archives-article/Fiche/1147/Filtration-de-l-air-en-salle-propre>)

La norme NF S 90-351 [36] guide la conception et la maintenance des installations de traitement d'air des salles propres, basée sur un certain nombre de critères dont la cinétique d'élimination des particules et les classes de propreté particulaire qui sera revue en détails dans les notions de qualification (IV).

La cinétique d'élimination des particules à un niveau de 0,5 μ m (cas de la norme actuelle NF S 90-

351) est définie par le temps (en minutes), nécessaire pour obtenir un abattement de 90% par rapport au pic de pollution initial [37].

La méthode consiste à émettre une quantité de polluants dans la salle au moment du contrôle puis de mesurer cette quantité émise. Enfin, le temps qu'il faut pour revenir à 10% de la quantité de polluants initiale est chronométré. La cinétique d'élimination particulaire CP10 par exemple signifie que moins de 10 minutes sont nécessaires pour décroître la décontamination de 90% comme indiqué à la **Figure 9**.

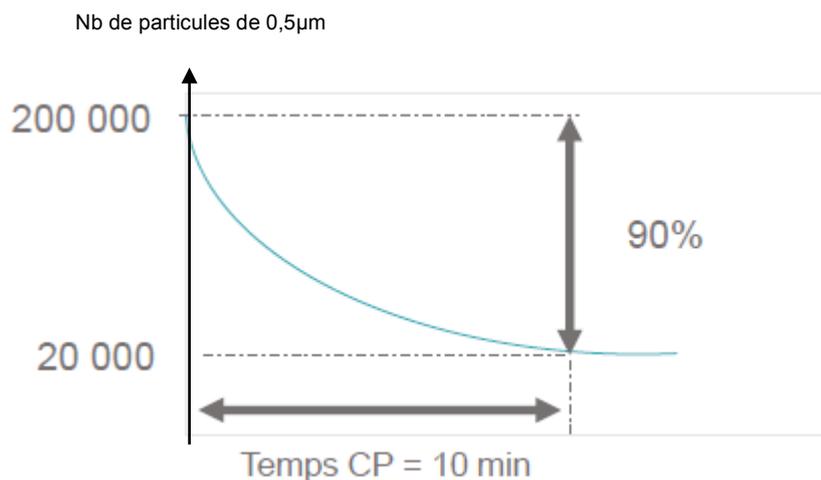


Figure 9 - Principe de la cinétique d'élimination particulaire

(Source : France Air)

Plusieurs paramètres sont à considérer dans le traitement de l'air d'une ZAC comme décrits par la norme ISO 14644-1: la filtration de l'air, le taux de brassage, la diffusion de l'air, les cascades de pression.

➤ La filtration de l'air

Elle assure la bonne qualité de l'air introduit dans la salle.

➤ Le taux de brassage

C'est le rapport entre le débit d'air soufflé et le volume de la zone considérée. Ce taux de brassage agit par dilution et permet de réduire la concentration des contaminants.

Le **Tableau I** suivant donne des taux de brassage indicatifs en fonction du classement particulaire souhaité :

Tableau I - Taux de brassage en fonction de la classe de ZAC

(Source : ISO 14644-1)

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

➤ La diffusion de l'air

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

Deux types de flux d'air se distinguent : le flux d'air turbulent ou non unidirectionnel et le flux d'air laminaire ou unidirectionnel. Ce dernier, retrouvé au niveau des isolateurs (ISO 5) est un flux d'air maîtrisé traversant l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière permettant de balayer l'ensemble de la salle propre et de pousser les particules vers l'extérieur.

➤ Les cascades de pression

Elles permettent d'éviter les introductions d'air non filtré provenant de l'extérieur, en direction de la salle propre. Un delta de 10-15 pascals de surpression doit être maintenu entre les différents locaux adjacents, du plus « propre » jusqu'au moins « propre ».

d. Processus de nettoyage et désinfection

Le nettoyage d'une salle blanche est essentiel pour maintenir des conditions de propreté optimales [38]. En effet, les salles blanches sont des environnements très complexes où le processus de nettoyage doit être contrôlé et maîtrisé compte tenu des enjeux des travaux qui y sont effectués et des risques auxquels sont soumis le personnel qui y officie.

Les deux étapes de nettoyage et désinfection sont complémentaires : les BPF imposent de nettoyer minutieusement les ZAC conformément à un programme écrit et d'avoir une surveillance microbiologique régulière en vue de détecter tout développement de souches résistantes.

2. L'isolateur : une ZAC particulière

a. Définition

Selon les BPP, l'isolateur est un « équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement ».

L'isolateur est considéré comme une ZAC de classe A.

b. Structure

Au COL, les isolateurs sont au nombre de 5 et sont en dépression. En effet, les pharmaciens font ce choix afin de protéger le manipulateur des risques toxiques liés à la reconstitution. Ils sont constitués d'une paroi rigide dont le maintien de l'intégrité (étanchéité, absence de fuites) est vérifié quotidiennement.

Chaque isolateur dispose d'un filtre d'air permettant la diffusion d'un air unidirectionnel, d'une boîte à gants où sont disposés les manchettes, d'un système de transfert DPTE® (double porte transfert étanche) pour l'entrée des paniers via un sas de stérilisation, d'un tubing (gaine de film

plastique stérile) pour la sortie de la préparation directement emballée, d'un plan de travail où se situent les éléments pour la manipulation, des portes permettant le confinement et des sondes de pression pour la surveillance et respect des recommandations des BPP.

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtres HEPA.

c. Manipulation sous isolateur et maintien de la stérilité

La manipulation sous isolateur repose sur deux principes fondamentaux [39]: le confinement et le transfert. Ce dernier représente le point le plus critique car il ne doit pas rompre l'étanchéité de l'enceinte. Le transfert consiste donc à faire entrer du matériel dans l'enceinte étanche et stérile par la connexion à une autre enceinte stérile sans jamais entrer en contact avec le milieu extérieur.

La préparation des cytotoxiques sous isolateur, ZAC de classe A, nécessite d'avoir un personnel formé. En effet, le manipulateur doit avoir des gestes maîtrisés, lents et calmes, pas de mouvements inutiles car les flux unidirectionnels sont fragiles : des turbulences peuvent se créer et provoquer la mise en suspension de particules dans l'air et leur dissémination dans la ZAC.

Le préparateur doit s'assurer de ne pas obstruer les reprises d'air car cela perturbe le flux unidirectionnel et le taux de renouvellement de l'air.

Parallèlement à la prévention de toute contamination dans l'isolateur, une désinfection régulière de celui-ci est effectuée afin de limiter tout développement de microorganismes.

La désinfection se définit comme l'élimination, la destruction ou l'inactivation de micro-organismes sur des objets ou des surfaces. Elle permet d'atteindre une réduction en micro-organismes considérée comme sûre en termes de sécurité [40].

Afin de rendre les différentes enceintes stériles, un agent stérilisant est utilisé. Au COL, il s'agit du peroxyde d'hydrogène [41]. La stérilisation des paniers pour la préparation des cytotoxiques est garantie par une stérilisation de 24 minutes.

d. Surveillance de routine de l'isolateur

Plusieurs paramètres sont à contrôler sur les isolateurs pour réaliser les préparations de cytotoxiques qui respectent les conditions décrites dans les BPF 2011, comme indiqué dans le tableau suivant (**Tableau II**):

Tableau II - Surveillance de routine de l'isolateur

(Source : BPF, 2011, LD1, n°8 et 9)

MONITORING EFFECTUÉ DANS L'ISOLATEUR	FREQUENCE RECOMMANDÉE
Biodécontamination	Au minimum à chaque ouverture des portes de l'isolateur ou incident remettant en cause la stérilité de l'enceinte
Monitoring microbiologique de l'air	
Prélèvement passif	Monitoring continu en cours de production 1 boîte est exposée au maximum 4h
Prélèvement actif	Aux étapes critiques de production prédéfinies
Monitoring microbiologique de surfaces	
Toute méthode confondue	Aux étapes critiques de production prédéfinies
Monitoring particulaire de l'air	
Compteur particulaire	Tous les ans pour la classe A (ISO 4.8)
Test d'efficacité du traitement d'air	
Débit d'air	En continu
Pression différentielle	En continu
Température	En continu
Test d'étanchéité de l'isolateur	
Test d'étanchéité des systèmes de transfert	Fréquence à définir par l'entreprise
Test d'étanchéité des boîtes à gants	Fréquence à définir par l'entreprise
Test de fuite de l'isolateur	Au minimum avant toute biodécontamination
Monitoring du personnel	
Gants	1 prélèvement de chaque main gantée par jour, par lot ou toute autre fréquence prédéfinie par l'entreprise

3. Classification des locaux

Afin de maîtriser et de suivre au mieux le risque de contamination particulaire, les BPP et les BPF, définissent des classes intégrant le respect de seuils limites en termes de contamination particulaire et de contamination microbiologique.

En terme quantitatif (nombre de particules et/ou de colonie), ces critères sont les mêmes pour les BPF et les BPP, mais l'obligation de mesures en activité rend les BPF plus drastiques sur ce point.

En effet, dans les BPP il est précisé :

« Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos » ».

Alors que dans les BPF il est précisé :

« Pour procéder à la qualification, il convient de mesurer les particules en suspension dans l'air d'une taille supérieure ou égale à 0,5 µm. **Cette mesure doit s'effectuer « au repos » et « en activité » ».**

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons uniquement à la composante particulaire de ces normes, les obligations liées à la microbiologie étant respectées.

Afin de maîtriser la stérilité des préparations, les BPP et BPF obligent l'acte de préparation des médicaments stériles dans une zone de classe A que l'on va retrouver dans les isolateurs et les hottes à flux laminaire. Cette classe est définie par un niveau de contamination particulaire extrêmement faible avec 3520 particules de 0,5µm / m³ et 20 particules de 5µm /m³ au maximum au repos et en activité.

La qualité de l'air au sein de cette zone de préparation étant extrêmement dépendante de l'air environnante, les BPP imposent aussi un contrôle de l'air autour de l'enceinte de préparation selon les conditions suivantes (**Tableau III**) :

Tableau III - Classification selon la localisation en ZAC
(Source : BPP ANSM 2007)

	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

Au COL, la salle blanche est équipée de 5 isolateurs en dépression, l'environnement immédiat est donc de classe C.

La qualification des classes des locaux repose sur un processus complexe et réglementé détaillé dans le chapitre suivant

4. Qualification des locaux

a. Généralités

La qualification est définie selon les BPF comme « l'action de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, travaillent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus ».

C'est donc une obligation réglementaire, régit par les BPP, les BPF/GMP et la norme ISO-14644. De plus, elle assure la qualité du produit fini en fiabilisant le processus et en assurant le résultat car les contrôles en cours de production et sur le produit fini ne sont pas suffisants.

b. Les différentes étapes de qualification

La majorité des référentiels définit 4 étapes de qualification qui sont les suivantes à la **Figure 10**:

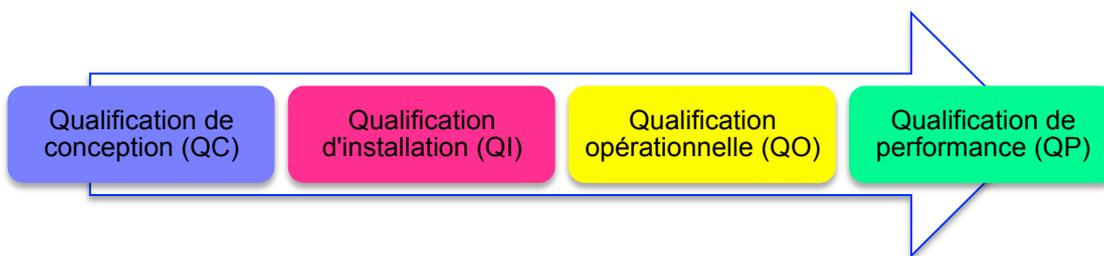


Figure 10 - Les différentes étapes de qualification

i. Les qualifications de conception, d'installation et opérationnelle

Ces trois premières étapes de qualification (QC, QI, QO) concernent le fabricant et doivent répondre aux exigences du client. Elles sont réalisées au repos c'est-à-dire sans la mise en activité de l'ensemble du système. Le fournisseur doit s'assurer que chaque élément fonctionne correctement individuellement, en condition normale d'utilisation.

ii. La qualification de performance

Cette dernière étape de qualification permet d'attester selon les BPF « que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit ». C'est l'étape qui nous intéresse le plus dans ce travail de thèse car elle se fait dans les conditions réelles de production c'est-à-dire en considérant l'activité en fonctionnement de routine, et valide entièrement le procédé. En effet, c'est lors de cette étape mais également pendant la qualification opérationnelle qu'est réalisée la classification particulière des ZAC.

c. La qualification d'un isolateur

Pour rappel, l'isolateur est une ZAC particulière : une ZAC de classe A ou ISO 4.8.

i. Essais de qualification des ZAC

Dans la norme ISO 14644-3, un certain nombre d'essais sont décrits et peuvent être mis en œuvre lors de la qualification d'une ZAC [42]. Cependant, d'après cette norme, ces essais sont facultatifs car ils peuvent ne pas être suffisants pour couvrir l'ensemble des besoins de qualification. Le choix de réaliser ou non ces essais est défini selon un accord entre le client et le fournisseur lors de la construction de la ZAC.

En revanche, le seul essai exigé par la norme ISO 14644-3 est décrit dans la norme ISO 14644-1 et il détaille le comptage des particules en suspension dans l'air, donnant lieu à la classification des ZAC qui sera développée au paragraphe IV.3.c.

Concernant l'aspect microbiologique avec la recherche de microorganismes, aucun essai de qualification n'est évoqué dans les différentes normes mais une surveillance microbiologique doit être réalisée. La relation entre les contaminations microbiologique et particulaire est étroitement liée comme décrit dans un précédent paragraphe (III.2). La maîtrise de ces deux paramètres est donc indispensable pour une maîtrise optimale de la stérilité du produit fini.

ii. Surveillance microbiologique

Les BPF exigent une mesure de la charge microbienne lors de la qualification des ZAC par une recherche de microorganismes sur les surfaces mais également dans l'air ambiant. Cette mesure doit nécessairement s'effectuer en activité, soit pendant les étapes de production. A cela, s'ajoute une surveillance microbiologique qui doit être réalisée en dehors des phases de production telles qu'après des opérations de nettoyage ou de désinfection.

Ces limites sont décrites dans le tableau suivant (**Tableau IV**):

Tableau IV - Limites recommandées de contamination microbiologique

(Source : BPF Mai 2019)

Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	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	-

Au COL, les empreintes de gant sont réalisées 1 fois par semaine et par isolateur le même jour que leur stérilisation. L'échantillon d'air, les boîtes de Pétri et les géloses de contact sont effectués par une entreprise extérieure (ISE Expertise).

iii. La classification de propreté particulière

En matière de classification particulière, la norme ISO 14644-1 constitue la norme de référence, elle-même reprise dans les BPF et les BPP.

Le principe de la classification particulière repose sur le calcul du nombre de particules d'un diamètre supérieur ou égal à une taille donnée, contenues dans un volume donné.

Ce paramètre est effectué dans la ZAC, selon des plans de prélèvements définis et un échantillonnage précis. L'interprétation des résultats obtenus va alors statuer la conformité de la salle à la norme.

Les classifications particulières doivent être réalisées dans trois différents états d'occupation distincts : installation après construction, au repos et en activité.

Comme évoqué dans un précédent paragraphe (IV.a.b), la classification « après construction » est effectuée lors de la qualification opérationnelle, en condition d'utilisation mais sans activité.

La qualification de performance quant à elle, est réalisée lors des états d'occupation « au repos » et « en activité » (i.e en situation de production).

Suivant la norme ISO 14644-2 [43], ces contrôles particuliers doivent être effectués tous les ans dans une ZAC de classe A, tel qu'un isolateur.

Au COL, ces prélèvements particuliers sont réalisés tous les 6 mois par une entreprise extérieure (ISE expertise).

L'essai de classification d'une ZAC va aboutir à un numéro de classification correspondant à la classe BPF, attribuée en fonction de l'activité prévue au sein de cette ZAC.

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

Les numéros de classification sont décrits dans le tableau suivant (**Tableau V**) :

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

(Source : BPF Mai 2019)

Classes BPF	Classe ISO	
	Au repos	En activité
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

Préparation de l'essai

Plusieurs paramètres sont à vérifier avant toute réalisation de comptages particuliers et doivent être conformes pour que le résultat soit représentatif : les vitesses et débit d'air, le respect des cascades de pressions différentielles, le test d'intégrité des filtres.

Un plan d'échantillonnage doit être établi en prenant en compte l'état d'occupation de la salle.

Le nombre et le choix des emplacements des sondes fixes de comptage particulaire doivent être établis sur la base d'une analyse de risques mettant en évidence les points critiques du procédé. La hauteur où s'effectue le prélèvement correspond à la hauteur où s'effectue l'activité.

Appareil de mesure

L'appareil de référence est le compteur optique de particules. Celui-ci doit être conforme à la norme ISO 21501-4, calibré une fois par an par un service de métrologie spécialisé et utilisé avec un certificat d'étalonnage valide, selon les normes ISO 14644-1, 2 et 3. Son principe repose sur la focalisation d'un faisceau laser sur un « volume optique » à travers lequel passe une à une les particules à analyser [44]. Chaque particule produit un signal qui sera utilisé pour le comptage, l'intensité du signal étant proportionnelle à la dimension de la particule comme le montre la **Figure 11** suivante :

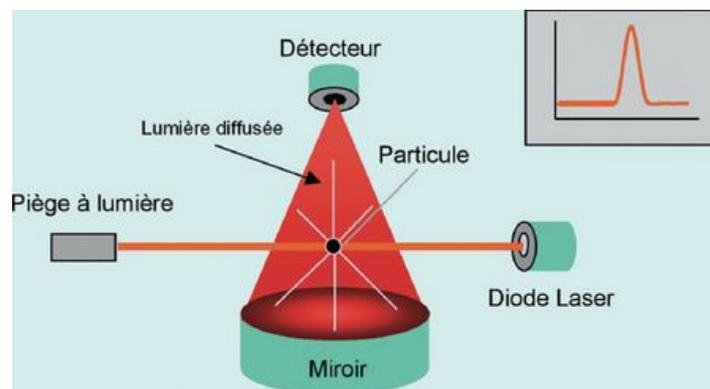


Figure 11 - Passage d'une particule dans le capteur optique
(Source : salles propres n° 70)

Nombre de points à échantillonner

La norme ISO 14644-1 définit le nombre de points d'échantillonnage suivant l'équation suivante :

Où

$$N_L = \sqrt{A}$$

N_L = nombre minimal des points d'échantillonnage (arrondi au nombre entier supérieur)

A = air de l'isolateur en m^2

Nombre de particules autorisées

La classification ISO 14644-1 donne les concentrations en fonction du numéro de classification selon le tableau suivant (**Tableau VI**):

Tableau VI - Nombre maximal autorisé de particules par m³

(Source : Norme ISO 14644-1 2015)

N° de la classification ISO	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³ d'air) pour les particules de tailles égales ou supérieures à celles données ci-dessous					
	0,1µm	0,2µm	0,3µm	0,5µm	1µm	5µm
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

En comparaison, les BPP retiennent uniquement deux seuils de particules : 0,5µm et 5µm. Pour chaque taille de particules, la concentration maximale de particules en suspension dans l'air est donnée dans le tableau suivant (**Tableau VII**):

Tableau VII - Nombre maximal autorisé de particules de 0,5µm et 5µm par m³

(Source : BPP 2007 [45]/ BPF 2015 [46])

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

Volume de prélèvement

La norme ISO 14644-1 définit le volume élémentaire V_s selon l'équation suivante :

$$V_s = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

Où

V_s est le volume élémentaire minimal, en litres, prélevé en chaque point (sous réserve de prélever au minimum 1 minute).

C_{n,m} est la limite de classe (en nombre de particules par m³) pour la plus grande taille particulaire prise en compte dans la classification visée, soit 5µm.

20 est le nombre de particules qui pourrait être compté si la concentration particulaire était celle de la limite de classe.

Ce volume d'air élémentaire représente le volume minimum à prélever pour chaque point d'échantillonnage.

Concernant l'isolateur de classe A, qui n'a qu'un seul point d'échantillonnage, un minimum de trois volumes élémentaires en ce point est requis d'après la norme.

Le débit de prélèvement le plus communément employé est le pied cube par minute (ft³/min) qui est égal à 28,3 L/min. Pour ce débit de prélèvement, les volumes de prélèvement sont les suivants au **Tableau VIII** :

Tableau VIII - Volume d'air requis au minimum en m³ pour différentes tailles de particules

(Source : Norme ISO 14644-1 2015 « NF EN ISO 14644-1 ».)

Taille Classe	0,1µm	0,2µm	0,3µm	0,5µm	1µm	5µm
ISO 1	20 000					
ISO 2	0,2000	0,8333	20 000			
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

Temps de prélèvement

En considérant un compteur à particules de débit 28,3 L/minute, la durée de prélèvement exigée par la norme ISO 14644-1, doit être supérieure ou égale à 1 minute.

Résultats : conformité à la classe spécifiée

La conformité à une classe ISO doit réunir les deux critères suivants :

-si les moyennes des concentrations particulières en chaque point de prélèvement et pour chaque diamètre ne sont pas supérieures aux limites de concentration déterminées par le tableau VII.

-si pour chaque diamètre, la limite supérieure de confiance à 95% est inférieure aux limites de concentration dans le cas où elle est appliquée.

A noter que pour un isolateur (ISO 5), cette qualification doit s'effectuer tous les 6 mois d'après la norme ISO 14644-1.

Dans le cas où les résultats obtenus sont non conformes, de nouveaux prélèvements sur de nouveaux points de prélèvements répartis de façon uniforme peuvent être réalisés et ces contrôles supplémentaires sont intégrés aux prélèvements déjà effectués, les nouveaux résultats seront alors considérés comme définitifs.

iv. Requalification

Selon la norme NF S 90351, la requalification correspond à « l'accomplissement de la série d'essais spécifiée pour l'installation, afin de démontrer le maintien de sa conformité avec la norme ISO 14644-1 à la classification spécifiée, comprenant la vérification des conditions préalables exigées pour les essais ».

Cette requalification doit s'effectuer soit tous les 6 mois pour un isolateur (classe ISO 5), soit après la réalisation de travaux ou après le changement de filtre terminal.

Les tests identiques à ceux de la QO sont exigés pour la requalification selon les conditions de mesure suivantes :

- après un délai au moins égal à trois fois la cinétique d'élimination des particules, hors présence humaine c'est-à-dire inférieur à 30 minutes pour un isolateur (ISO 5) pour les particules de 0,5 μ m (NF S 90 351).
- des locaux totalement équipés
- des portes maintenues fermées

PARTIE II : Évaluation pratique de la contamination particulaire au sein des isolateurs

I. Introduction

Les résultats de la contamination particulaire d'une précédente étude réalisée au sein de notre ZAC de classe C, ont démontré que celle-ci peut être définie comme une classe B. Ce paramètre est nécessaire mais non suffisant pour garantir la stérilité d'une préparation de chimiothérapie. En effet, la zone réellement à risque est l'enceinte de l'isolateur qui doit être en classe A. Ce travail est donc complémentaire au précédent et étroitement lié car l'air de l'isolateur provient de la zone finalement définie comme une classe B.

Suite au travail réalisé précédemment sur la qualité d'air dans la zone (classe C validé et surclassement en classe B possible), il nous semblait important d'étendre l'analyse à la qualité de l'air dans l'isolateur puisqu'il s'agit de la zone de préparation à proprement parler.

Dans un premier temps, nous avons ainsi souhaiter montrer la conformité de chacun de nos isolateurs aux norme BPP au repos mais surtout, en activité, afin de répondre aux critères des BPF plus drastiques sur ce point. Cette analyse en activité est très rarement retrouvé dans la littérature scientifique dans le cadre d'une activité hospitalière.

Dans un second temps, nous avons voulu montrer par le biais d'analyses statistiques, les facteurs impactant significativement l'augmentation du taux particulaire dans les isolateurs afin de mettre en place des actions correctives concluantes au sein de notre unité.

II. Matériels et méthodes

1. Matériels

a. Les isolateurs

Les isolateurs contenus dans la salle blanche du COL, sont de type monoposte, de la marque Eurobioconcept®, au nombre de 5, tous en pression négative. L'isolateur 1 est privilégié pour la reconstitution des anticorps monoclonaux et les autres sont destinés aux cytotoxiques. Ils sont en polyméthacrylate (PMMA) de méthyle rigide et la zone du plan de travail est une surface de 63,6 dm² et contient 316L d'air. L'étanchéité des portes est garantie par des joints gonflables. L'isolateur contient des filtres HEPA (H14) pour l'entrée et la sortie d'air. Chaque isolateur dispose d'un système de ventilation avec régulation automatique comme illustré **Figure 12**.

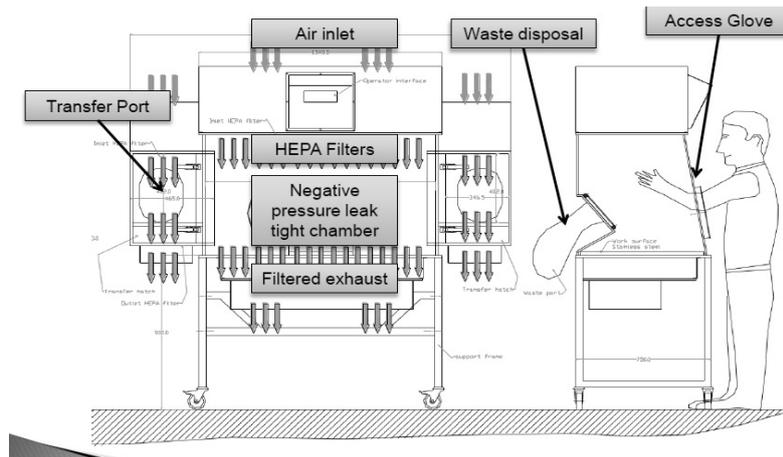


Figure 12 - Fonctionnement d'un isolateur
(Source : EBC hospital pharmacy isolators)

Au COL, le choix a été fait de travailler en flux tendu, c'est-à-dire de ne stériliser que le nécessaire à la reconstitution immédiate des chimiothérapies.

Chaque isolateur (**Figure 13**) peut stériliser 4 paniers à la fois par le biais du sas d'entrée de biodécontamination. Une stérilisation de 24 minutes au peroxyde d'hydrogène est réalisée au sein de ce sas. A un panier correspond une préparation à reconstituer (flacons, tubulure, poche, seringues, étiquette). Le COL utilisant le contrôle gravimétrique, chaque isolateur est donc équipé d'un écran permettant de scanner les datamatrix et d'une balance. Le plan de travail dispose également d'étagères de stockage (champs, gants, compresses, opabag, spikes) et des barres de suspension permettant d'y accrocher les paniers et les poches-poubelle. Puis, la préparation terminée sort par le tubing qui est une gaine d'emballage stérile thermo-soudable.

Il est possible de transférer des flacons de reliquats d'un isolateur à un autre, au moyen d'obus (au nombre de 3) stériles.

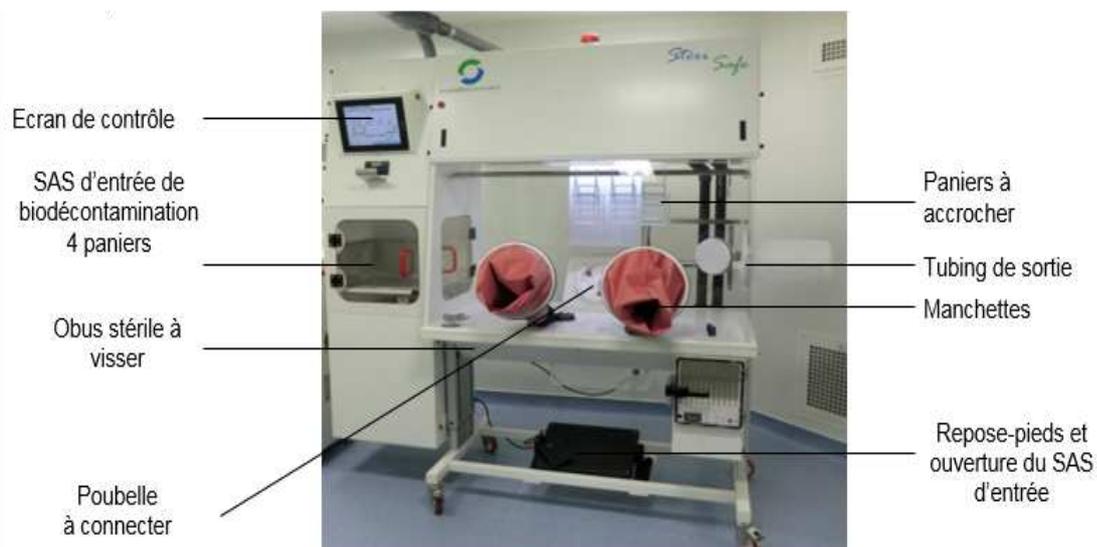


Figure 13 - Éléments d'un isolateur
(Source : EBC hospital pharmacy isolators)

b. Le compteur à particules

Le dénombrement des particules a été effectué au moyen du compteur à particules PMT Aérotrack Portable 9510-02 (**Figure 14**) qui a un débit de 28,3L/min, étalonné il y a moins d'un an, en Juillet 2019 (**Annexe 1 : Certificat d'étalonnage**).



Figure 14 – Compteur à particules PMT Aérotrack Portable 9510-012

L'air est aspiré par l'entrée d'air et passe à travers la chambre de mesure, un faisceau laser la traverse engendrant un phénomène de diffraction au passage des particules. Cette lumière diffractée est collectée par des optiques et convertie en impulsion électrique. L'amplitude de cette impulsion correspond à la taille de la particule. Le nombre d'impulsions correspond au nombre de particules. La particule ainsi détectée est alors placée dans la bonne tranche granulométrique pour être comptée. Après la mesure, l'air quitte la chambre de mesure en passant à travers la pompe et passe à travers un filtre absolu (filtre HEPA) qui va retenir 99,97% des particules supérieures ou égales à 0,3 μ m.

Afin de respecter la norme des BPP et des BPF, seules les particules de 0,5 μ m et 5 μ m ont été sélectionnées sur l'appareil de mesure. Néanmoins, ce compteur est capable de mesurer également les particules de 0,3 μ m, 1 μ m, 3 μ m et 10 μ m.

Une purge de 15 minutes du compteur ainsi qu'une mise à zéro au moyen d'un filtre absolu (2 cycles d'une minute) sont réalisées avant chaque début de journée de prélèvement. Selon la norme JIS, il ne devait pas y avoir plus d'une particule comptée sur toutes les tailles en 5 minutes.

Le transfert de données du compteur à particules à un ordinateur est réalisé à l'aide du port USB standard placé sur le compteur. Les fichiers sont alors transférés sur l'ordinateur au format XML puis enregistrés au format XLS.

c. Mise en place du compteur à particules

Dans l'isolateur, la sonde isocinétique du compteur est placée à l'aide d'un trépied et d'un premier tube noir à droite de la poubelle, verticalement, afin de respecter le flux d'air laminaire de l'enceinte (**Figure 15**).

Sonde isocinétique orientée verticalement en parallèle du flux d'air laminaire, reliée au tube noir et posée sur le trépied

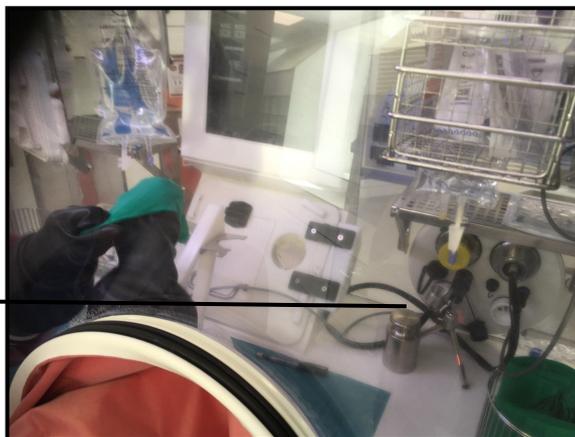


Figure 15 – Positionnement de la sonde isocinétique dans l'enceinte de l'isolateur et reliée au compteur à particules situé à l'extérieur de l'isolateur

Un second tube noir relie l'isolateur au compteur, placé à l'extérieur de l'isolateur comme indiqué sur la figure suivante (**Figure 16**):

Face postérieure de l'isolateur

Compteur à particules

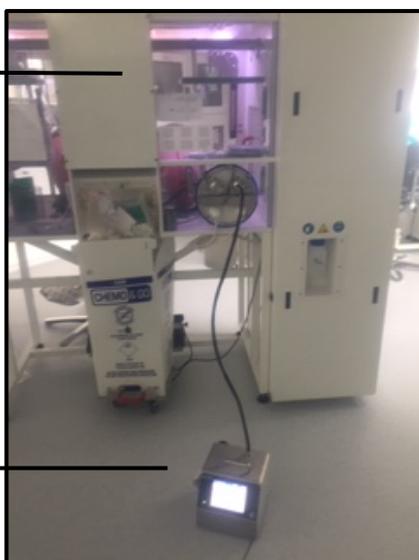


Figure 16 – Branchement du compteur à particules à l'isolateur au sein de la CPC du COL

Le trépied, la sonde et le tube noir placés à l'intérieur de l'isolateur ont d'abord été nettoyés avec du spray Perform[®] sterile PAA contenant de l'acide péracétique, dans la salle de transfert de stocks, puis passés en décontamination pendant 5 minutes et enfin sont stérilisés pendant 24 minutes à l'entrée de l'isolateur pour éviter toute contamination particulaire initiale de l'enceinte. Le second tube noir placé à l'extérieur de l'isolateur n'a pas subi de stérilisation de 24 minutes et l'appareil a été uniquement nettoyé au spray et transféré par le biais du SAS de transfert des

poches. (**Annexe 2 : Méthodologie du branchement du compteur à particules à l'isolateur et utilisation de l'appareil**).

Cette méthodologie nous a été transmise par l'entreprise ISE qui réalise nos prélèvements particuliers dans l'isolateur tous les 6 mois.

2. Méthodes

a. Conditions et lieu de prélèvements

Le comptage des particules est réalisé en continu sur une journée entière de production soit de 8h à 16h30.

L'appareil est réglé de façon à compter les particules toutes les 10 minutes, ce temps correspondant au temps moyen d'une préparation. De ce fait, les prélèvements d'air sont effectués en continu sur un point critique (au cœur de la production) : en activité lorsque le préparateur manipule mais également au repos en attendant la fin de la stérilisation des paniers.

A noter qu'une préparation débute lorsque le préparateur commence à peler le premier dispositif (poche) et se termine lorsqu'il met la poche dans le tubing.

Pour 10 minutes de prélèvement, l'appareil décompte le nombre de particules contenu dans 283 litres d'air de l'isolateur.

L'isolateur où sont effectués les prélèvements particuliers correspond à l'isolateur où est effectuée la stérilisation hebdomadaire, soit avec une antériorité de 6 jours d'activité dans l'enceinte. Deux journées de prélèvements par isolateur sont réalisées pour cette étude.

Chaque isolateur présente une surface de travail de 63,6 dm². Donc d'après l'équation vue précédemment concernant le nombre de points à échantillonner (paragraphe IV.4.c.iii), le nombre minimal de points est de 1 pour respecter la norme NF EN ISO 14644-1.

La sonde isocinétique est placée au niveau du plan de travail à droite de la poubelle, considérée comme une zone à risque d'après la littérature [47].

b. Validation en fonction des normes

Comme vu au paragraphe IV.4.iii avec le tableau VII, les normes d'une classe A comme dans le cas de nos isolateurs sont les mêmes au repos et en activité. Les normes BPP et BPF s'intéressent uniquement aux particules de 0,5 et 5 µm et reposent sur la norme ISO 14644-1.

Classe A : normes des particules de 0,5µm et 5µm au repos et en activité

Les normes de la classe A sont les suivantes (**Tableau IX**) :

Tableau IX - Normes de la classe A au repos et en activité des particules 0,5µm et 5µm

Taille des particules Classe	Au repos		En activité	
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
A	3 520	20	3 520	20

Classe B : normes des particules de 0,5 µm et 5 µm au repos et en activité

Les normes de la classe B au repos et en activité sont les suivantes (**Tableau X**) :

Tableau X - Normes de la classe B au repos et en activité des particules 0,5µm et 5µm

Taille des particules Classe	Au repos		En activité	
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm
B	3 520	29	352 000	2 900

En comparant aux normes de la classe A où elles sont identiques au repos et en activité, les normes particulières de la classe B en activité sont multipliées par un facteur 100 par rapport à celles au repos, ce qui laisse une marge importante pour valider cette classe B en activité.

Les normes de la classe B sont données à titre indicatif au cas où les mesures dépassent le seuil de la classe A permettant, ainsi, de se situer en terme de propreté particulaire.

c. Variables étudiées

Parallèlement aux prélèvements et après analyse de risques, les facteurs pouvant potentiellement avoir un impact sur l'augmentation du taux particulaire sont suivis (**Annexe 3 : Grille de recueil**), permettant ainsi de caractériser le prélèvement en identifiant un comportement à risque dans l'isolateur :

- Agitation / Reconstitution des flacons
- Entrée de 4 paniers correspondant à l'isolateur rempli au maximum
- Nettoyage / Rangement de l'isolateur
- Manipulation de l'obus : container permettant le transfert stérile de dispositifs et reliquats de flacons entre isolateurs
- Mise en place d'un Opabag® : emballage en plastique basse densité, photoprotecteur des préparations photosensibles

- Ouverture d'un sachet de spikes (trocarts avec prises d'air pour travail sans aiguille) en multiconditionnement (1 sachet contenant 25 spikes)
- Manipulation de la poubelle placée sous l'isolateur
- Préparation longue / Fin de préparation / Isolateur vide
- Emballage pelé
- Emballage arraché, non pelé
- Manipulation du tubing : système garantissant le transfert aseptique des poches de chimiothérapie sans rupture de confinement et secoué pour faire descendre la poche jusqu'à la soudeuse, une fois reconstituée.

A noter que tous les prélèvements dont l'activité ne pouvait pas être définie spécifiquement avec les critères précédents étaient qualifiés « d'activité standard ».

d. Analyse statistique

Pour la comparaison entre les isolateurs d'une part et par variable de risque d'autre part, un test de normalité est réalisé préalablement pour savoir si une analyse de variance paramétrique (ANOVA paramétrique) est réalisable. Dans la négative, une analyse de variance non-paramétrique par test de Kruskal Wallis est réalisée. En cas de non-homogénéité, le test est poursuivi par une comparaison multiple pour mettre en évidence les éventuels cas marquant la différence.

III. Résultats

1. Suivi de la contamination particulaire au repos et en activité : résultats par isolateur

Au total, 284 prélèvements ont été effectués au repos et en activité pour les 5 isolateurs (213 en activité ; 71 au repos).

Les effectifs étant différents en fonction des horaires d'ouverture et d'activité de chacun des isolateurs.

a. Au repos : particules de 0,5µm

Au repos, les prélèvements par isolateur concernant les particules de 0,5µm sont regroupés dans le tableau suivant (**Tableau XI**) et synthétisés sous forme de graphique (**Figure 17**) :

Tableau XI - Prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 0,5µm

Particules de 0,5µm / Au repos	Isolateur 1	Isolateur 2	Isolateur 3	Isolateur 4	Isolateur 5
Effectif (n)	9	8	13	24	17
Minimum (en nombre de particules / m ³)	0	0	0	0	0
Médiane (en nombre de particules / m ³)	0	31	3	1,5	0
Maximum (en nombre de particules / m ³)	64	2739	3065	2842	156

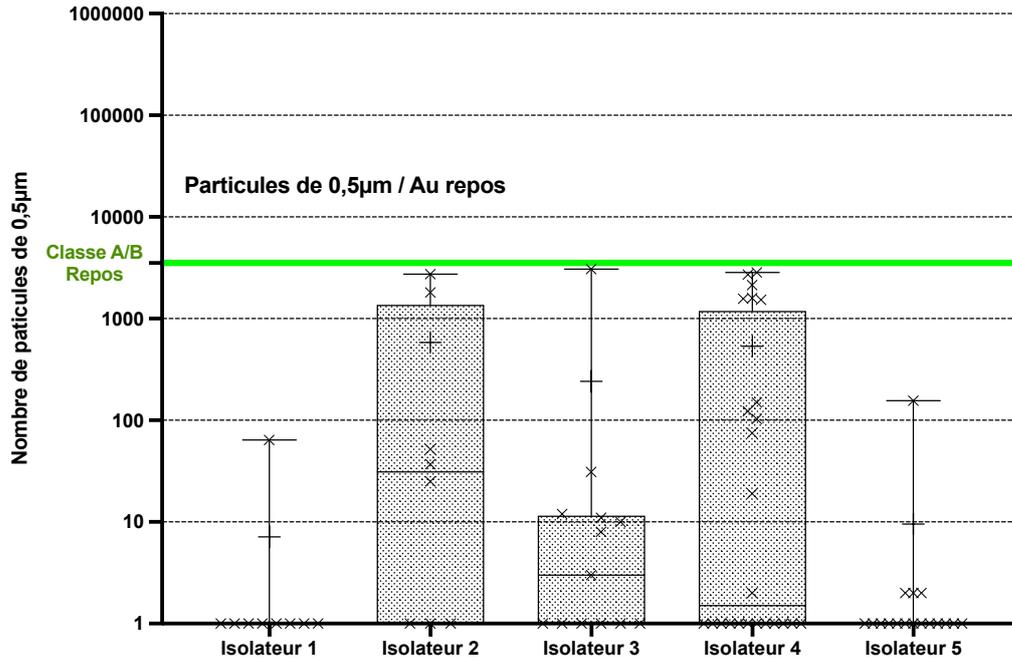


Figure 17 – Résumé de l'ensemble des prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 0,5µm

b. Au repos : particules de 5µm

Les prélèvements pour les particules de 5µm sont regroupés dans le **Tableau XII** et résumés graphiquement dans la **Figure 18**.

Tableau XII - Prélèvements au repos par isolateur pour les particules de 5µm

Particules de 5µm / Au repos	Isolateur 1	Isolateur 2	Isolateur 3	Isolateur 4	Isolateur 5
Effectif (n)	9	8	13	24	17
Minimum (en nombre de particules / m ³)	0	0	0	0	0
Médiane (en nombre de particules / m ³)	0	0	0	0	0
Maximum (en nombre de particules / m ³)	1	20	2	17	1

c. En activité : particules de 0,5 µm

Les prélèvements effectués en activité sont retrouvés dans le **Tableau XIII** et mis en évidence par le graphique de la **Figure 19** pour les particules de 0,5 µm.

Tableau XIII - Prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 0,5µm

Particules de 0,5µm / En activité	Isolateur 1	Isolateur 2	Isolateur 3	Isolateur 4	Isolateur 5
Effectif (n)	37	52	38	45	41
Minimum (en nombre de particules / m ³)	169	741	1828	274	5726
Médiane (en nombre de particules / m ³)	15034	5620	17529	11178	16524
Maximum (en nombre de particules / m ³)	53739	186584	42900	107879	43716

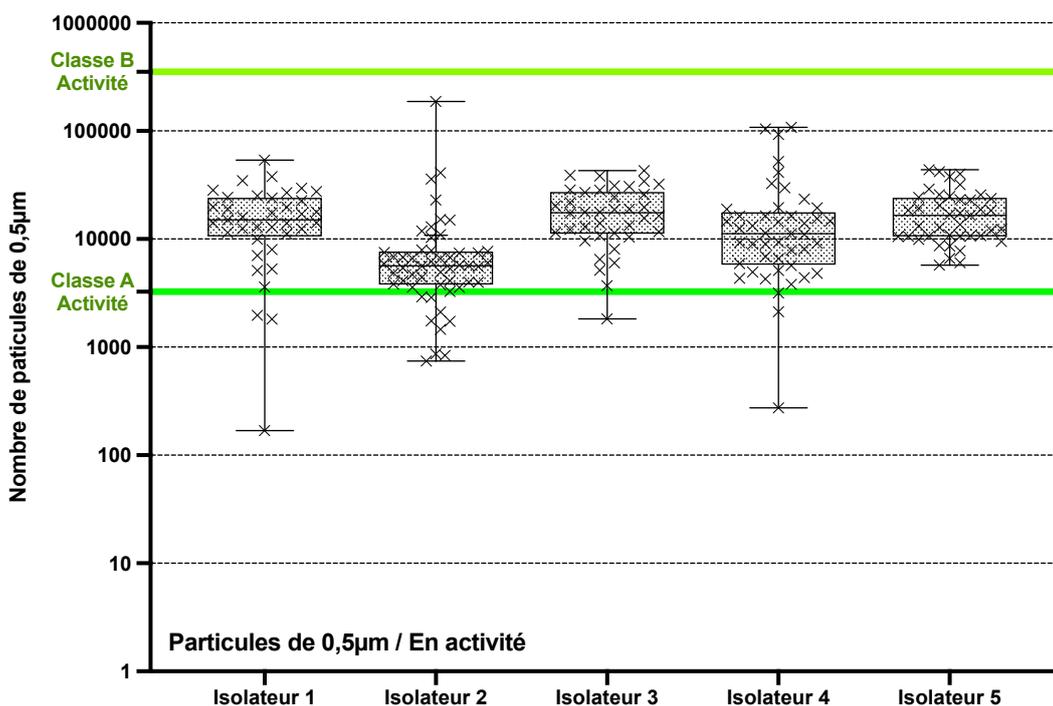


Figure 19 - Résumé de l'ensemble des prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 0,5µm

d. En activité : particules de 5 µm

Concernant les particules de 5 µm, les prélèvements relevés sont regroupés dans le **Tableau XIV** et retrouvés graphiquement à la **Figure 20**.

Tableau XIV - Prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 5µm

Particules de 5µm / En activité	Isolateur 1	Isolateur 2	Isolateur 3	Isolateur 4	Isolateur 5
Effectif (n)	37	52	38	45	41
Minimum (en nombre de particules / m ³)	3	9	24	4	86
Médiane (en nombre de particules / m ³)	281	51	220,5	83	242
Maximum (en nombre de particules / m ³)	751	1030	565	1348	724

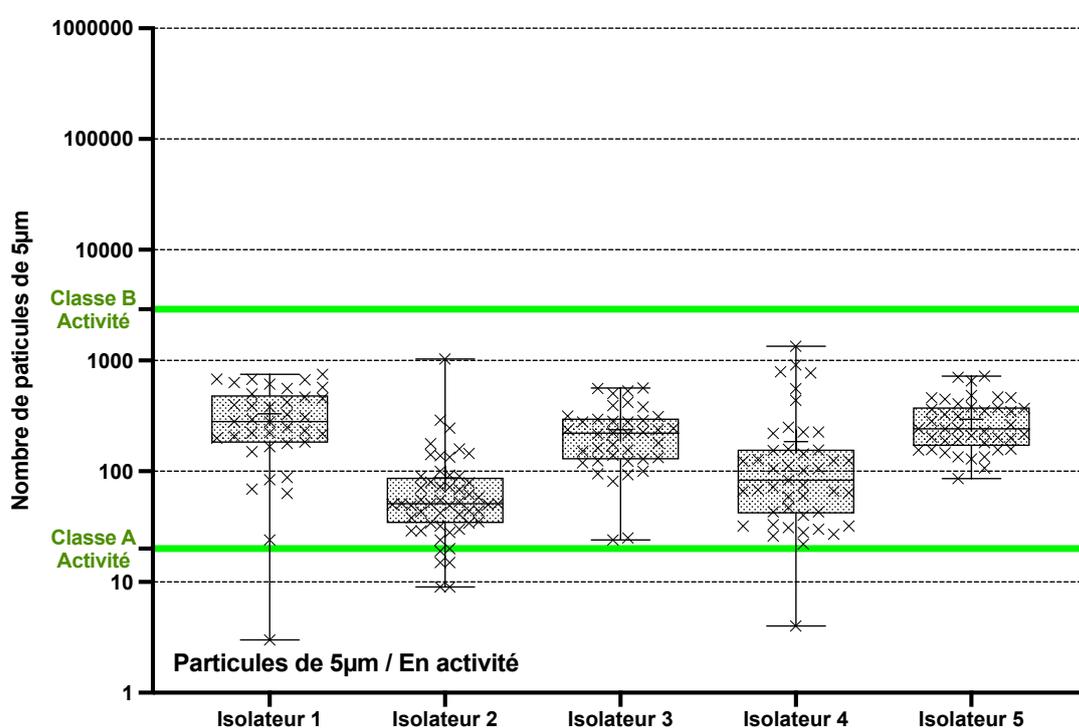


Figure 20 - Résumé de l'ensemble des prélèvements en activité par isolateur pour les particules de 5µm

Concernant les périodes d'activité, la médiane de tous les isolateurs est au-dessus des critères de la classe A, que ce soit pour les 5µm et les 0,5µm mais en dessous des critères de la classe B.

L'analyse de variance, réalisée par test de Kruskal Wallis (normalité non démontrée) montre une non-homogénéité entre les isolateurs (pour les 2 tailles de particules, $p < 0,0001$).

Les analyses de comparaison multiples mettent en évidence une contamination plus faible pour l'isolateur 2 pour les particules de 0,5µm et pour l'isolateur 2 et 4 pour les 5µm.

Ces 2 conclusions (non-respect de la classe A en activité et différence entre les isolateurs) laissent supposer des variables impactant (à la hausse ou à la baisse) le nombre de particules.

Ces variables ont fait l'objet d'une analyse dans un second temps.

2. Suivi de la contamination particulaire en activité : résultats par variable

Suite aux résultats particuliers concluant à un non-respect de la classe A en activité, nous avons voulu mettre en évidence les variables impactant le nombre de particules.

a. **Particules de 0,5µm**

Les prélèvements de 0,5µm effectués en activité ont été regroupés par variables impactant potentiellement la contamination particulaire dans le **Tableau XV** et mis en évidence graphiquement par la **Figure 21**.

Tableau XV - Nombre de particules de 0,5µm en fonction de la variable étudiée

	Activité standard	Agitation Reconstitution	Emballage arraché non pelé	Emballage pelé	Entrée de 4 paniers	Obus
Effectif (n)	52	6	9	11	5	26
Minimum	1811	7978	4831	3763	11346	5662
Médiane	6587	14474	14382	11155	22610	18976
Maximum	41949	37876	26836	28300	37830	40707

	Opabag®	Ouverture sachet de spikes	Poubelle	Préparation longue/ Fin de préparation	Tubing
Effectif (n)	10	7	14	16	57
Minimum	3170	29779	7871	169	3704
Médiane	9034	35679	30290	1783	12820
Maximum	18407	53739	186584	8588	92675

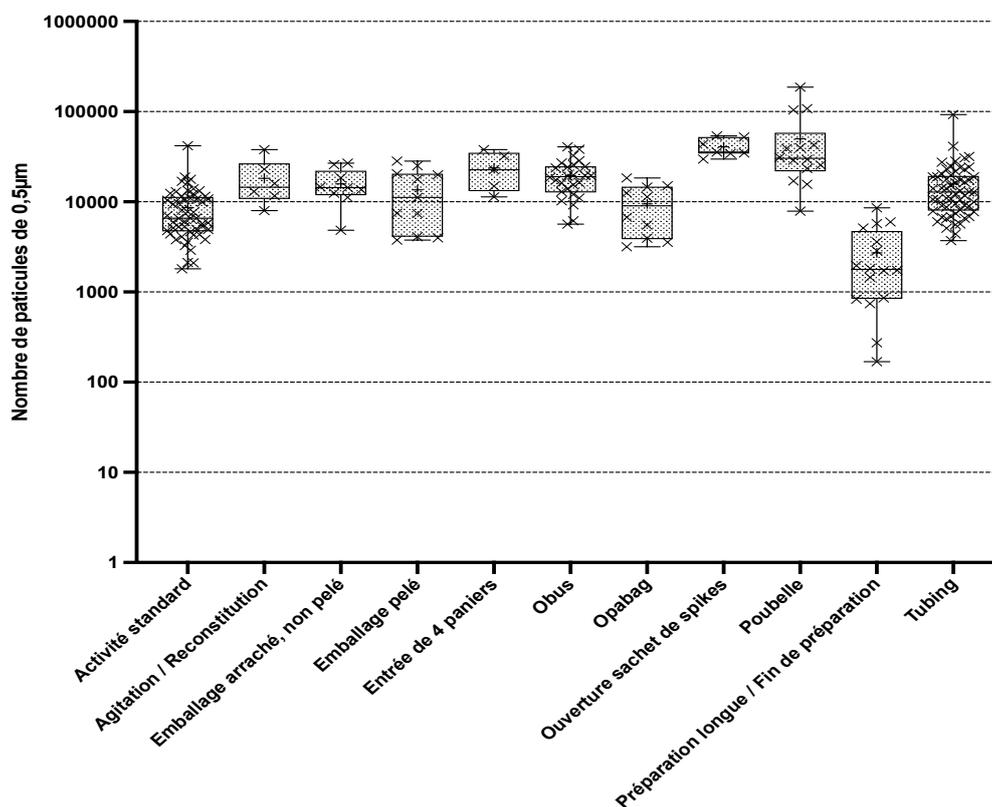


Figure 21 - Résumé de l'ensemble des prélèvements par variable analysée pour les particules de 0,5µm

b. Particules de 5µm

De même, les prélèvements pour les particules de 5µm sont regroupés par variables pouvant impacter la contamination particulaire et retrouvés dans le **Tableau XVI** et la **Figure 22**.

Tableau XVI - Nombre de particules de 5µm en fonction de la variable étudiée

	Activité standard	Agitation Reconstitution	Emballage arraché non pelé	Emballage pelé	Entrée de 4 paniers	Obus
Effectif (n)	52	6	9	11	5	26
Minimum	22	175	24	34	123	50
Médiane	94	312,5	83	223	500	235,5
Maximum	326	705	381	670	565	558

	Opabag®	Ouverture sachet de spikes	Poubelle	Préparation longue Fin de préparation	Tubing
Effectif (n)	10	7	14	16	57
Minimum	28	245	55	3	24
Médiane	82	557	475,5	22,5	180
Maximum	468	751	1348	129	911

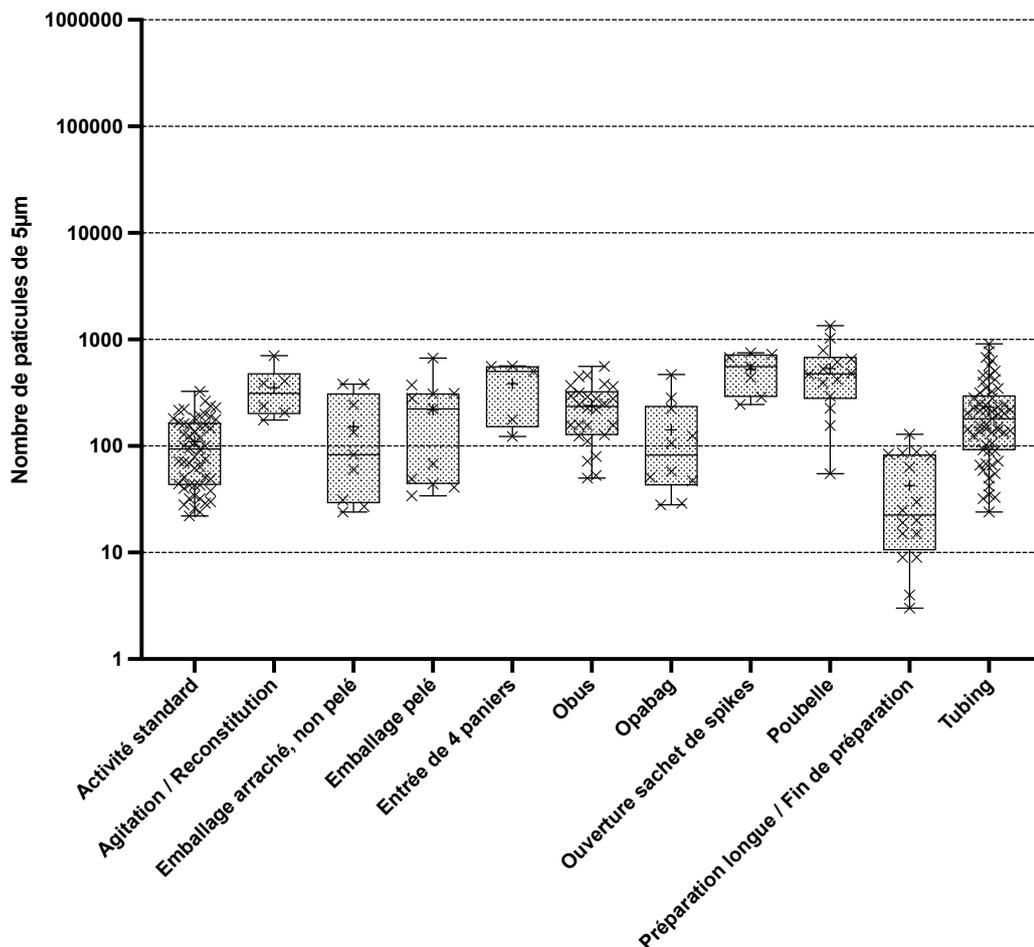


Figure 22 - Résumé de l'ensemble des prélèvements par variable analysée pour les particules de 5µm

En ce qui concerne les particules de 5µm et 0,5µm, les résultats ne sont pas homogènes entre les variables étudiées ($p < 0,0001$) validant l'impact positif ou négatif de certaines d'entre elles.

En effet, et pour les 2 tailles de particules, nous avons observé un impact péjoratif des facteurs suivants sur la contamination particulaire :

- Présence de 4 paniers dans l'isolateur ($p=0,0431$ pour les particules de 5µm et $p=0,0221$ pour les particules de 0,5µm)
- Manipulation des obus ($p=0,0022$ pour les particules de 5µm et $p < 0,0001$ pour les particules de 0,5µm)
- Ouverture des sachets de spikes ($p < 0,0001$ pour les 2 tailles de particules)
- Manipulation des poubelles ($p < 0,0001$ pour les 2 tailles de particules)
- Manipulation du tubing ($p=0,0046$ pour les particules de 5µm et $p=0,0014$ pour les particules de 0,5µm)

Certains impacts ne sont significativement visibles que sur une taille précise de particules : c'est le cas de l'agitation des flacons qui impacte surtout les particules de 5µm.

Finalement et en accord avec le temps très court de remise en condition de repos (pour rappel environ 10 minutes) les préparations longues ou lors des fins de préparation, le taux de particules de 0,5µm est significativement plus faible qu'en condition normale de travail (en médiane, 1783 particules/m³ de 0,5µm vs 6587 particules/m³ en condition normale ; p=0,0406).

IV. Discussion – Conclusion

1. Méthodologie

Dans l'étude de nos variables, il est vrai que les « conditions standards » ne sont pas clairement définies. Cette condition est basée sur une absence des critères que nous avons voulu identifier. En conséquence, aucun paramètre préalablement défini ne prouve qu'il s'agissait effectivement d'une « activité standard » mais cette condition est plutôt définie sur des critères d'exclusion.

Concernant l'analyse statistique, les effectifs, malgré un nombre important de relevés, sont trop faibles pour valider la normalité et donc pouvoir faire des tests paramétriques. Afin de s'affranchir des conditions d'application usuelles des tests paramétriques (normalité des distributions, égalité des variances, etc), nous avons donc dû utiliser des tests non paramétriques (test de Kruskal Wallis). Cependant, contrairement aux tests statistiques paramétriques qui se basent sur les valeurs des observations et la notion de barycentre (moyenne des observations), les tests non paramétriques se basent sur les rangs des observations et s'intéressent à l'ensemble de la distribution (somme des rangs). En conséquence, les tests non paramétriques entraînent une perte de puissance (1-β) pour déceler un effet faible sur la variable étudiée. La puissance représentant la probabilité de trouver une différence si elle existe [48].

En d'autres termes, en utilisant des tests paramétriques avec des effectifs plus grands (n ≥ 30), la probabilité de mettre en évidence différents facteurs impactant le taux particulaire est donc plus grande.

2. Résultats

Concernant la condition de « repos », définie comme l'état où l'isolateur est opérationnel sans que les préparateurs soient à leur poste, 100% des prélèvements sont conformes aux normes des BPP pour la classe A en termes de nombre de particules de 0,5µm et 5µm : ceci peut s'expliquer par un renouvellement d'air par un air neuf. En effet, aucun air n'est recyclé au sein de l'isolateur. De plus, nous avons pu constater qu'à partir du moment où un isolateur n'est plus utilisé, 10 minutes suffisent à retrouver une atmosphère sans particule (conforme à la classe A). Ce constat est très certainement lié une nouvelle fois à notre centrale d'air.

Ces résultats peuvent être appuyés par ceux d'une précédente étude surclassant la ZAC environnante en classe B (et non en C). L'air de l'isolateur étant prélevé dans la salle, il semble plus facile d'atteindre une classe A à partir d'une zone classée B que C.

A noter que les BPF mentionnent « **Les limites particulières indiquées dans le tableau « au repos » doivent être atteintes après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide) en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production** ». Notre unité est donc en accord avec ce critère.

Pour ce qui est des périodes « d'activité », correspondant à l'état où l'isolateur fonctionne selon le mode opératoire défini et en présence du préparateur à son poste, dans les manchettes ; la médiane de tous les isolateurs est au-dessus des critères de la classe A, que ce soit pour les 5µm et les 0,5µm mais en dessous des critères de la classe B. Dès que l'opérateur se mettait dans les manchettes, le taux particulaire augmentait immédiatement, il est donc difficile de s'aligner sur l'industrie pharmaceutique. Néanmoins ce cas semble prévu dans les BPP qui mentionnent :
« **En activité, il peut être admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau requis de contamination particulaire, lors de manipulation de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) générant des particules ou des gouttelettes.** »

Nous avons finalement observé un impact péjoratif de différents facteurs ayant entraîné une augmentation du taux de particules. Des corrections ont été envisagées et doivent être évaluées :

- Appliquer des temps de repos entre les mouvements délétères pour la contamination particulaire et l'acte de préparation en tant que tel :
 - Repos après la sortie du SAS de stérilisation
 - Repos après l'ouverture des multiconditionnements
- Séparer les actes de mouvements de l'acte de préparation en tant que tel :
 - Pas de manipulation des obus en cours de préparation
 - Anticipation des pelages des sachets avant la manipulation
 - Mise des déchets en zone tampon avant de les jeter à la poubelle quand la préparation est terminée (la poubelle reste fermée pendant la préparation)
 - De même pour le tubing de sortie qui reste fermé le temps de la préparation et n'est ouvert que quand toutes les préparations sont finies.
- Pour les obus, grouper les transferts
- Remise en question des multiconditionnements si génération de trop de particules (évaluation à réaliser sur les spikes par exemple)

CONCLUSION GENERALE

Au sein de notre unité, les critères de qualité particulaire sont respectés au repos pour 100% de nos prélèvements : nos isolateurs sont donc conformes aux normes des BPP/GMP. De plus, nos résultats montrent que nous pouvons estimer qu'à partir du moment où un isolateur n'est plus utilisé, 10 minutes suffisent à retrouver une atmosphère sans particules (donnée appuyée par les résultats des préparations longues). Ces résultats pourraient s'expliquer par la spécificité de notre centrale d'air (air neuf, aucun air recyclé) mais également dus au fait que notre ZAC soit finalement définie en classe B et non en classe C.

En activité, bien que notre analyse statistique présente une perte de puissance concernant la mise en évidence des facteurs péjoratifs impactant le taux particulaire de nos isolateurs, ce travail de thèse nous a néanmoins permis de réfléchir à des axes d'amélioration et de faire évoluer les pratiques de notre unité. En effet, nous allons limiter au maximum l'utilisation des obus, du tubing et des poubelles pendant l'acte de préparation. Par ailleurs, une réflexion sera portée sur les multi-conditionnements (spikes) et la nécessité d'une période de repos après ouverture. Finalement, une meilleure répartition de la charge des isolateurs sera étudiée.

Afin de valider nos actions correctives et de s'assurer de leur impact positif sur notre ZAC, il conviendrait donc de réaliser dans un second temps, une comparaison des taux particulaires de nos isolateurs avant et après la mise en place de nos axes d'amélioration.

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Les cancers en France : L'essentiel des faits et des chiffres [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>
2. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1999;41(8):632-8.
3. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier - AHPH DAJ [Internet]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-n-678-du-3-mars-1987-relative-a-la-manipulation-des-medicaments-anticancereux-en-milieu-hospitalier/>
4. ANSM. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/6](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/6)
5. Crauste-Manciet et Germain - Bonnes pratiques de fabrication.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/1999_01.pdf
6. 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 [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/08b8ce65-deaa-4b2c-9028-4a9978a8a194>
7. Code de la santé publique - Article L4211-1. Code de la santé publique.
8. 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.
9. Les autorisations de traitement du cancer - Traitements du cancer : les établissements autorisés [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>
10. Code de la santé publique - Article L5126-1. Code de la santé publique.
11. Société Française de Pharmacie Oncologique [Internet]. Société Française de Pharmacie Oncologique. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/>
12. OMÉDIT Nord Pas de Calais [Internet]. Disponible sur: <http://omeditnpsc.free.fr/>
13. GERPAC [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.gerpac.eu/>
14. Oncology Pharmacy Practitioners | ISOPP [Internet]. Disponible sur: <https://www.isopp.org/>
15. Sessink PJM, Cerná M, Rössner P, Pastorková A, Bavarová H, Franková K, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antieoplastic agents. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 1 sept 1994;309(2):193-9.
16. Chimiothérapie: une erreur aboutit au décès d'un enfant à Gustave-Roussy [Internet]. 2019 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/une-erreur-aboutit-au-deces-d-un-enfant-a-gustave-roussy/>
17. HAS. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2013 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_outil_securisation_autoevalusation_medicaments_complet_2011-11-17_10-49-21_885.pdf
18. ANSM. Pharmacopée française. 2013 [cité 3 avr 2020];4. Disponible sur:

- https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/568b83018662537aff724f53a9c10c59.pdf
19. EDQM. Guide de rédaction de la Pharmacopée Européenne [Internet]. 2014 [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.edqm.eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/>
 20. ANSM. Bonnes pratiques de préparation - Chapitre 6. 2007.
 21. Kawamura K, Abe H. Consideration of Media Fill Tests for Evaluation and Control of Aseptic Processes: A Statistical Approach to Quality Criteria. PDA J Pharm Sci Technol [Internet]. 2002;56(5):235-41. Disponible sur: <https://journal.pda.org/content/56/5/235>
 22. Larousse É. Définitions : contamination - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/contamination/18548>
 23. Revol - 2015 - L'hygiène alimentaire.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: https://ensaia.univ-lorraine.fr/sites/ensaia.univ-lorraine.fr/files/users/telechargements/rapport_final_hygiene_alimentaire.pdf
 24. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) - 2004 - Preventing occupational exposures to antineoplasti.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.escoglobal.com/resources/pdf/2004-165sum.pdf>
 25. Yu E. Occupational Exposure in Health Care Personnel to Antineoplastic Drugs and Initiation of Safe Handling in Hong Kong: A Literature Review. J Infus Nurs [Internet]. 2020 [cité 4 avr 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: http://journals.lww.com/journalofinfusionnursing/Abstract/publishahead/Occupational_Exposure_in_Health_Care_Personnel_to.99991.aspx
 26. Boufercha DR, Martin F. Évaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de La Timone. :34.
 27. Toure AI. Impact de la nutrition parentérale associée à la chimiothérapie intraveineuse sur l'incidence des infections aux cathéters veineux chez les patients ayant un cancer digestif [Internet] [phdthesis]. Université Claude Bernard - Lyon I; 2012. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00976860>
 28. Ortu S, Aspec D. Les salles propres selon la nouvelle norme ISO 14644 : Conception & surveillance. :70.
 29. ECSS-Q-ST-70-50C – Particles contamination monitoring for spacecraft systems and cleanrooms (4 October 2011) | European Cooperation for Space Standardization [Internet]. Disponible sur: <https://ecss.nl/standard/ecss-q-st-70-50c-particles-contamination-monitoring-for-spacecraft-systems-and-cleanrooms-4-october-2011/>
 30. Mulkerrin M. « Industry perspectives for solution » D1. 2010.
 31. Ayres JD. Conducting Clinical Risk Assessments for Visible Particulate Matter in Parenteral Preparations. PDA J Pharm Sci Technol [Internet]. 2018;72(6):626-39. Disponible sur: <https://journal.pda.org/content/72/6/626>
 32. Descote P-Y. Relations architecturales, faciologiques et diagénétiques des carbonates bioclastiques du bassin miocène rhodano-provençal (SE France). 2010;
 33. Isabelle T-P. Maîtriser les risques industriels de contamination. Lavoisier; 2014. 242 p.
 34. Desplat L. Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux. 2016;63.
 35. Özen M, Yılmaz G, Coşkun B, Topçuoğlu P, Öztürk B, Gündüz M, et al. A Quasi-Experimental Study Analyzing the Effectiveness of Portable High-Efficiency Particulate Absorption Filters in Preventing Infections in Hematology Patients during Construction. Turk J Hematol [Internet]. 2016 [cité 9 sept

2020];33(1):41-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805340/>

36. France Air - 2019 - La Norme NFS 90-351.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.france-air.com/wp-content/uploads/2018/06/Livre-blanc-hygi%C3%A8ne-hospitali%C3%A8re-norme-NFS-90-351.pdf>
37. Schoenleber T. Exigences relatives à la maîtrise de la contamination aéroportée. 2008 [cité 8 avr 2020];2008:15. Disponible sur: http://www.cpias-auvergnerhonealpes.fr/Reseaux/ISO/Journee/2014/4_Norme_NFS_90_351_TS.pdf
38. Anastasi M, Rudaz S, Queruau Lamerie T, Odou P, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficacy of Two Cleaning Solutions for the Decontamination of 10 Antineoplastic Agents in the Biosafety Cabinets of a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg.* août 2015;59(7):895-908.
39. Touroude P, Gosso F. Centralisation des préparations de cytostatiques. La technologie des isolateurs. *RBM-News* [Internet]. 1999;21(4):76-83. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0222077699800492>
40. ANSM. Guides des bonnes pratiques de fabrication - LD1,57,77,78,81 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.md.ucl.ac.be/didac/hosp/cours/HH5.htm>
41. Bactericidal Efficacy of Hydrogen Peroxide-Based Disinfectants Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria on Stainless Steel Surfaces - Ríos-Castillo - 2017 - *Journal of Food Science* - Wiley Online Library [Internet]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1111/1750-3841.13790>
42. Takahashi M. ISO 14644-3:2005 [Internet]. ISO. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/03/72/37261.html>
43. Takahashi M. ISO 14644-2:2015 [Internet]. ISO. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/33/53393.html>
44. Thaveau B, Boulaud D. L'étalonnage en nombre des compteurs de particules dans l'air et des compteurs de noyaux de condensation (cnc). :6.
45. 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.
46. ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. 2015.
47. Isabelle T-P. Maîtriser les risques industriels de contamination. Lavoisier; 2014. 242 p.
48. Ancelle T. Statistique - Epidémiologie. 2017. (4eme édition).

ANNEXE 1 : Certificat d'étalonnage du compteur à particules Aérotrack portable 9510-02 (PMT)



www.pmtfrance.fr

CERTIFICAT D'ETALONNAGE N°19072433

Client CENTRE OSCAR LAMBRET **Contact** M.Hervé SZYMCZAK

Adresse 3 rue Frédéric Combemale , BP 307 **Téléphone** .

59020 LILLE CEDEX

Etalonné le 24 Juillet 2019 **Date d'expiration** 24 Juillet 2020

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	MAJ firmware en 3.3 Conforme avant et après étalonnage.		

Matériel utilisé:

Désignation	Modèle	Numéro de série	Date d'expiration
Débitmètre	TSI 4045 F	40451316001	29 Aout 2019
Compteur de référence	TSI 7201-02F	72011539003	21 Février 2020

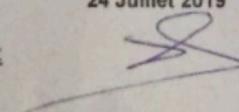
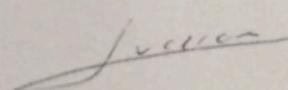
Particules utilisées: Type microsphère de polystyrene et polystyrene divinylbenzene (traçable par le NIST).

Diamètre nominal	Diamètre réel	N° de lot	Date d'expiration
0.5 µm	496 nm	196367	Avril 2021
0.7 µm	702 nm	179741	Janvier 2020
1.0 µm	0.994 µm	193291	Janvier 2021
3.0 µm	3.007 µm	185943	Juin 2020
5.0 µm	5.3 µm	183484	Avril 2020
10.0 µm	9.7 µm	203900	Octobre 2021

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 **Vérifié par :** M. MERCERON Guillaume

Fait le : 24 Juillet 2019 **Fait le :** 24 Juillet 2019

Signature :  **Signature :** 

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



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		
TEMPERATURE	82.4 (28.0)	°F (°C)
RELATIVE HUMIDITY	44	%RH
BAROMETRIC PRESSURE	29.50 (999.0)	inHg (hPa)

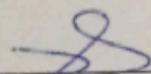
MODEL	9510-02
SERIAL NUMBER	95101546004
CUSTOMER INST ID	CENTRE O.LAMBRET

<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	08/29/2018	08/29/2019
TSI 7201	72011539003	02/21/2019	02/21/2020

PARTICLE STANDARDS				
PARTICLE SIZE	STANDARD UNCERTAINTY	STANDARD DEVIATION	LOT NO.	EXPIRATION DATE
0.496 µm	0.004 µm	0.0086 µm	196367	04/30/2021
0.702 µm	0.003 µm	0.0049 µm	179741	01/31/2020
0.994 µm	0.0075 µm	0.0100 µm	193291	01/31/2021
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
9.7 µm	0.2 µm	1.000 µm	203900	10/30/2021

PMT France certifie que l'instrument ci-dessus a fait l'objet d'une vérification et d'un étalonnage respectant la norme ISO 21501-2:2007. Tous les équipements de référence utilisés sont traçables vis-à-vis des standards internationaux (COFRAC, UKAS, NIST, etc.). Notre appareil répond à cette date, à toutes les caractéristiques du constructeur.



VERIFIED

July 24, 2019

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	PREVIOUS DIGITAL CUTPOINT	AS FOUND DIGITAL CUTPOINT	MEASURED PARTICLE SIZE	SIZE ERROR	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL	EXPANDED UNCERTAINTY
0.5 µm	A	576	596	0.49 µm	-1.5%	± 10%	Pass	3.9%
0.7 µm	A	1320	1320	0.70 µm	0.0%	± 10%	Pass	3.7%
1 µm	A	1880	1940	0.97 µm	-2.6%	± 10%	Pass	3.9%
3 µm	B	955	975	2.96 µm	-1.2%	± 10%	Pass	3.7%
5 µm	B	2300	2000	5.35 µm	6.9%	± 10%	Pass	6.7%
10 µm	B	8900	8700	10.71 µm	7.1%	± 10%	Pass	5.4%

COUNTING EFFICIENCY			
PARTICLE SIZE	ACTUAL	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
0.5 µm	44%	50% ± 20%	Pass
1.0 µm	93%	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	426	0	0.00	7.0	≤ 7.0	Pass

SAMPLING FLOW RATE (L/MIN)				
NOMINAL	ACTUAL	ERROR	ALLOWABLE RANGE	PASS/FAIL
28.3	28.4	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

ANNEXE 2 : Méthodologie du branchement du compteur à particules à l'isolateur et utilisation de l'appareil

1. Branchement du compteur à particules à l'isolateur.

Dans l'isolateur :

- Réaliser un cycle de décontamination : tube noir, tulipe, trépier
- Brancher le tube noir à la tulipe
- Le bouchon reste fermé, connecter le tube noir
- Enlever le cache jaune et laisser ouvert jusqu'à la fin de la décontamination

A l'extérieur de l'isolateur :

- Brancher l'appareil au filtre absolu et réaliser une **purge** (Dans **Config** sur l'écran du compteur : cliquer sur **purge**)
- Puis connecter le 2^{ème} tube noir sur le petit bouton noir situé à l'arrière de l'isolateur
- Dans **Config** sur l'écran du compteur : cliquer sur **purge**

NB : bien vérifier avant la purge que dans l'onglet **Principal**, la zone définie soit **Aucun**
Lancer le compteur 30 secondes, il se mettra en alarme puis enlever le cache jaune.

2. Utilisation de l'appareil.

- Dans l'onglet **Config**, cliquer sur **Recettes**
- Cliquer sur **Ajouter** :
 - Onglet **Recette** : entrer le nom de la recette (ex : Prv1)
 - Mode comptage = Auto
 - Onglet **Temps**
 - Définir le **temps Echant** (ex : temps de la préparation)
 - Cycles : **infini**
 - Volume : **liters**
 - Onglet **Canaux**
 - Choisir **0,5 et 5**
 - Unités = **#/m³**
- **Enregistrer**
- Dans l'onglet **Config**, cliquer sur **Zones**
- Puis sur **Ajouter** :
 - Onglet **Définition**
 - Entrer le nom de la zone
 - Standard : **EUGMP-ISO :1999**
 - Classe : **A**
 - Statut : **opérationnel**
 - Surface : **1 m²**
 - Débit d'air : **unidirectionnel**
 - Onglet **Emplacements**
 - **Emplacement 1**
 - Onglet **Recette**
 - **Sélectionner Recette** définie à l'étape précédente
- **Enregistrer** et revenir à l'écran de départ
- Dans l'onglet **Principal**
 - En haut à droite, choisir **la zone et l'emplacement**
 - Puis appuyer sur **Play**

NB : pour le mettre en pause, attendre le dernier point de prélèvement avant de cliquer sur pause

ATTENTION : penser à modifier la recette avant tout début de prélèvement en cliquant sur **Editer** s'il le faut

- Pour **extraire les données** sur la **clé USB (NB : 1 Go max)** : dans l'onglet **Données**
- Cliquer sur **la clé USB**
- Définir le **nom du fichier**
- Sélectionner les dates, exporter les données puis **transférer** à l'ordinateur

ANNEXE 3 : Grille de recueil des prélèvements particulières

								N° de préparation
								Heure début
								Heure fin
								Initiales opérateur
								Nb de personnes ZAC
								Nb seringues
								Nb poches
								Spiros ? (O/N)
								Nb de reliquats
								Nb de flacons
								Nb de spikes
								Nb de tubulures
								Nb de gants
								Nb de champs
								Nb d' étiquettes
								Arrachage (1)/ netabilité (2)
								Activité (1)/ Renos(2)
								Si (1), décrire gestes
								Obus ouvert ? (O/N)
								Tubbing ouvert (O/N)
								Si tubbing ouvert, gestes
								SAS de sté ouvert (O/N)
								Poubelle ouverte (O/N)
								T°
								P

Date :
N° de l'isolateur :
Point de prélèvement : 1 2

Grille de recueil prélèvements particulières

IX de brassage :
T0 (conta initiale) =
Date de stérilisation :

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : TASSAT Louisa..... INE : 42509266.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 18 / 10 / 2020 à 13h00... Amphithéâtre ou salle : 6256.....
jour mois année

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 : FEUTY..... Prénom : Julien.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/08/2020

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : DÉCAUDIN..... Prénom : Bernard.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 2/8/2020
Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable



Le Doyen


B. DÉCAUDIN

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 : ISTASSE

Prénom : Laureen

Titre du mémoire / thèse : Qualité particulière des isolateurs : respect des Bonnes Pratiques de Préparation et mise en évidence des facteurs impactant la contamination particulière d'une zone à atmosphère contrôlée de classe A.

Mots-clés : Isolateurs, Contamination particulière, Zone à atmosphère contrôlée de classe A, Bonnes Pratiques de Préparation, Préparations magistrales d'anticancéreux, Oncologie.

Résumé :

Introduction: La contamination microbiologique (risque pour la stérilité de nos préparations) est intimement liée à la contamination particulière, les particules étant des vecteurs possibles de micro-organismes. Pour maîtriser la qualité de l'air, les Bonnes Pratiques de Préparations imposent ainsi la qualification en classe A de l'air à l'intérieur de la zone de travail. En milieu hospitalier, cette qualification est faite au repos et de manière périodique (1 fois par an *a minima*). Nous ne savons donc pas ce qu'il se passe dans l'enceinte de l'isolateur au fur et à mesure de la journée.

Objectif : Réaliser un suivi en continu du nombre de particules dans l'isolateur afin de connaître la qualité réelle de l'air en période de production. En parallèle, les actes potentiellement générateurs de particules étaient suivis pour évaluer leur impact.

Matériels et méthodes : Au moyen d'un compteur à particules (0,5 et 5 μ m), des prélèvements ont été réalisés toutes les 10 minutes dans l'enceinte de l'isolateur (monoposte ; en dépression ; travail par paniers en flux tendu) pendant toute la journée de production. Ces analyses ont été répétées 2x (soit 2 jours) pour les 5 isolateurs de la zone de préparation.

Parallèlement, les critères suivants ont été suivis et notifiés pour caractériser le prélèvement : isolateur au repos (ex : pause du préparateur) ; agitation/reconstitution d'un flacon ; emballage arraché et/ou pelé ; entrée de 4 paniers (= isolateur rempli au maximum) ; manipulation de l'obus, du tubing ou de la poubelle ; mise en place de l'opabag® ; ouverture du sachet de 25 spikes, préparation longue/fin de préparation.

La significativité de l'impact de ces critères a été objectivée par un test de Kruskal Wallis.

Résultats : 284 prélèvements ont été réalisés, 213 pendant des phases de préparation, 71 en phase de repos. Au repos, 100% des prélèvements valident les critères de la classe A. En activité, l'air de l'isolateur est systématiquement en classe B. Pour les particules de 0,5 et 5 μ m, 5 critères impactent péjorativement la qualité de l'air de manière significative : isolateur chargé au maximum ; manipulation des obus, des poubelles et du tubing ; ouverture des sachets de spikes.

Conclusion/Discussion : Cette étude nous a permis de mieux appréhender la contamination particulière au sein de nos isolateurs et notamment la capacité de nos systèmes de ventilation à systématiquement revenir en classe A dans les 10 min après la mise au repos de l'enceinte.

En période d'activité et en accord avec les critères identifiés comme impactant le nombre de particules, nous allons limiter au maximum l'utilisation des obus, du tubing et des poubelles pendant l'acte de préparation. Une réflexion sera portée sur les multi-conditionnements (spikes) et la nécessité d'une période de repos après ouverture. Finalement, une meilleure répartition de la charge des isolateurs sera étudiée.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,

Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

Asseseurs:

Monsieur le Docteur Aurélien MARY,

Maître de Conférence des Universités Faculté de Pharmacie

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Monsieur le Docteur Simon ROUTIER,

Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Saint-Quentin