



LOCAUX POUR LA MANIPULATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

Pharmacie des Hôpitaux Universitaires
de Genève

Bérangère DESSANE – Pharmacienne
Sandrine VON GRUNIGEN – Pharmacienne
Pauline LE PAPE – Pharmacienne
Ludivine FALASCHI – Pharmacienne

20.03.2019
v 0.1



Objectifs d'apprentissage

Bonjour,
A la fin de cette leçon vous
serez capable de



01

Décrire les caractéristiques des
locaux pour la préparation des
chimiothérapies

02

Organiser et implémenter des règles
de circulation des matières, produits et
personnes

03

Garantir une utilisation et un nettoyage
appropriés des locaux

Table des matières

1. La Centralisation	3
2. Menu	6
3. Caractéristiques et conception d'une ZAC	6
3.1 Caractéristiques d'une ZAC	7
3.2 Flux du matériel et du personnel dans une ZAC.....	11
3.3 Gradient de pression	12
3.4 Exemple de ZAC.....	13
4. Classification des ZAC	16
4.1 classification air	17
4.2 Classification microbiologique.....	18
4.3 Classe selon l'équipement.....	18
5. Comportement en ZAC.....	21
6. Nettoyage et maintenance.....	22
6.1 Nettoyage	22
6.2 contrôles microbiologiques.....	23
Empreintes de gants.....	24
Plaques de sédimentation (Calque de diapositive)	24
Géloses contact	25
Échantillonnage de l'air	25
6.3 Autres contrôles	26
7. Conclusion	28
8. Références.....	29

1. La Centralisation

 Pharm-Ed | La centralisation 

La centralisation de la préparation des chimiothérapies est recommandée comme pratique de référence par les sociétés savantes.

Pour quelles raisons? *Plusieurs réponses possibles*

- Cela permet de confiner la contamination cytotoxique.
- Cela permet d'éviter toutes les erreurs de préparation.
- Cela permet de diminuer le personnel exposé aux cytotoxiques.
- Cela permet d'assurer une protection de l'environnement.

 Pharm-Ed | La centralisation 

La centralisation de la préparation des chimiothérapies est recommandée comme pratique de référence par les sociétés savantes.

Pour quelles raisons? *Plusieurs réponses possibles*

- Cela permet de confiner la contamination cytotoxique.
- Cela permet d'éviter toutes les erreurs de préparation.
- Cela permet de diminuer le personnel exposé aux cytotoxiques.
- Cela permet d'assurer une protection de l'environnement.

Correct !

Bravo! Vous avez sélectionné les bonnes réponses.

La centralisation dans des locaux confinés et dédiés à la préparation de cytotoxiques permet de **confiner la contamination**, de **diminuer le nombre de personnes exposées** et de **protéger l'environnement**.

Continuer



La centralisation consiste en :

- des **locaux dédiés** à la manipulation des cytotoxiques
- dans **un seul endroit de l'hôpital** généralement à la pharmacie

La centralisation permet de :

- **protéger l'environnement** contre la contamination chimique en confinant les cytotoxiques
- **réduire le nombre de personnes exposées** aux cytotoxiques

1.1 Unité de reconstitution centralisée



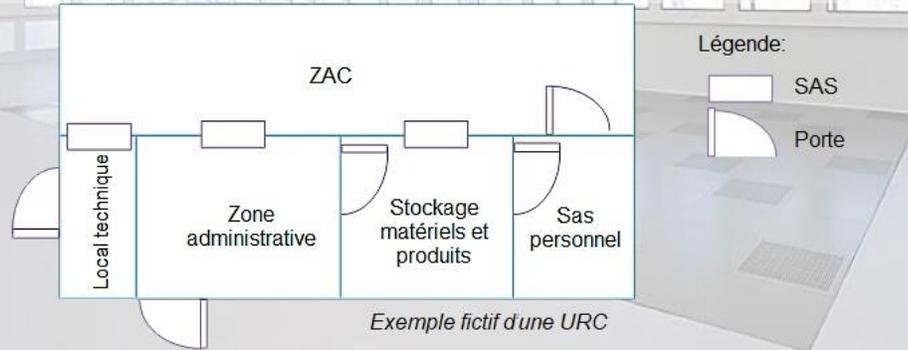
Dans le respect des bonnes pratiques, l'unité centralisée doit être organisée en plusieurs zone, lesquelles? *Plusieurs réponses possibles*

- Zone administrative
- Zone à atmosphère contrôlée
- Zone de stockage
- Sas personnel
- Blanchisserie



Une unité de reconstitution centralisée (URC) contient plusieurs zones dont :

- une zone administrative : pour l'analyse des prescriptions et l'archivage
- une zone de stockage des matériels et produits
- un sas personnel
- une **Zone à Atmosphère Contrôlée** = ZAC, où est réalisée la fabrication



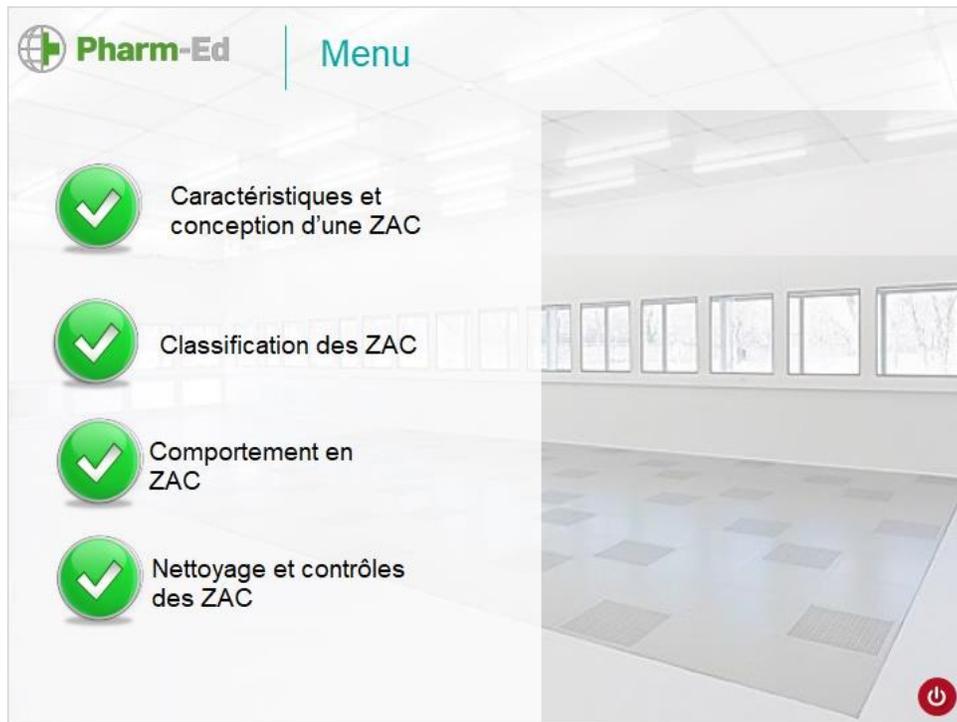
1.2 Définition ZAC



“Une **Zone à atmosphère Contrôlée** (ZAC) est une pièce dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini, et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance des substances contaminantes”.

(Bonnes Pratiques de Fabrication, 2017)

2. Menu



3. Caractéristiques et conception d'une ZAC



3.1 Caractéristiques d'une ZAC



Surfaces et rangements

- ⇒ Toutes les surfaces d'une ZAC doivent être lisses et lessivables : sol, murs et plafond.
- ⇒ Les fenêtres doivent être fermées de manière étanche.
- ⇒ Présence d'un réfrigérateur et de rangements adaptés au stockage de produits fragiles.
- ⇒ Minimum d'étagères possibles

BPF 2017

Fenner



Humidité

- ⇒ Il faut essayer de maintenir un taux d'humidité dans la ZAC pour le confort du personnel.
- ⇒ Une étape d'humidification de l'air est incluse avant la filtration terminale pour obtenir entre 35 et 65 % d'humidité.

Règle de conception sans obligation légale

Fenner



Lumière

- ⇒ La lumière doit être amenée de manière la plus naturelle possible.
- ⇒ Si c'est impossible alors l'éclairage doit ressembler à la lumière naturelle soit une intensité de 200 à 300 lux.

*Mentionnée dans BPF 2017
sans valeurs obligatoires*

Fenner



Température

- ⇒ Une température comprise entre 18 et 25°C doit être maintenue dans la ZAC.
- ⇒ Une climatisation doit donc être installée pour rafraîchir l'air en amont des filtres.

*Mentionnée dans BPF 2017
sans valeurs obligatoires*

Ferrier



Bruit

- ⇒ Le niveau sonore des appareils sans personnel présent dans la ZAC ne doit pas excéder 60 décibels.
- ⇒ C'est un point à prendre en compte lors de la conception des locaux de manipulation des cytotoxiques.

Règle de conception sans obligation légale

Ferrier



Contamination microbiologique

- ⇒ Le suivi de la contamination microbiologique permet d'assurer le respect de la classe de la ZAC.
- ⇒ Le suivi doit se faire de manière régulière par analyses des différents prélèvements.

BPF 2017

Fermer



Qualité de l'air

- ⇒ L'air entrant dans la ZAC est filtré par différents types de filtres : d'abord grossier pour retenir les plus grosses particules puis de plus en plus fins jusqu'au filtre HEPA.

BPF 2017

Fermer



2 caractéristiques sont **obligatoires** pour qualifier une salle de ZAC :

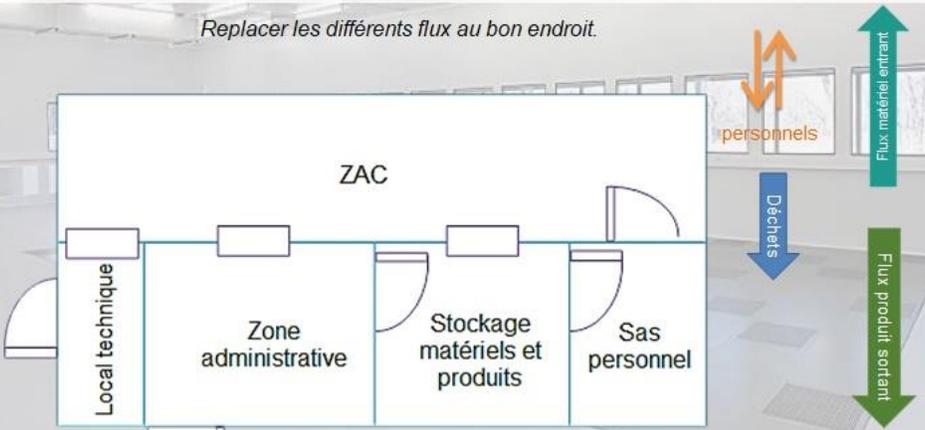
Qualité de l'air 
et
Contamination microbologique 

3.2 Flux du matériel et du personnel dans une ZAC

Pharm-Ed | Flux de matières et de personnes ?

L'entrée dans la ZAC doit se faire par des **SAS** réservés au personnel et/ou aux matériels et substances.

Replacer les différents flux au bon endroit.



The diagram shows a ZAC (Zone à Contrôle d'Accès) with the following zones: Local technique, Zone administrative, Stockage matériels et produits, and Sas personnel. It illustrates the flow of materials and personnel:

- personnels**: Indicated by an orange double-headed arrow.
- Flux matériel entrant**: Indicated by a green arrow pointing up.
- Déchets**: Indicated by a blue arrow pointing down.
- Flux produit sortant**: Indicated by a green arrow pointing down.

Exemple fictif d'une URC BPF 2017 et PIC/S



L'entrée dans la ZAC de
matériels et substances

Repla

Bravo! Vous avez sélectionné les bonnes réponses.

Les flux des produits, des déchets et des personnels doivent être différenciés physiquement.
Si un SAS dédié aux déchets n'est pas disponible, ils peuvent sortir par le SAS personnel.



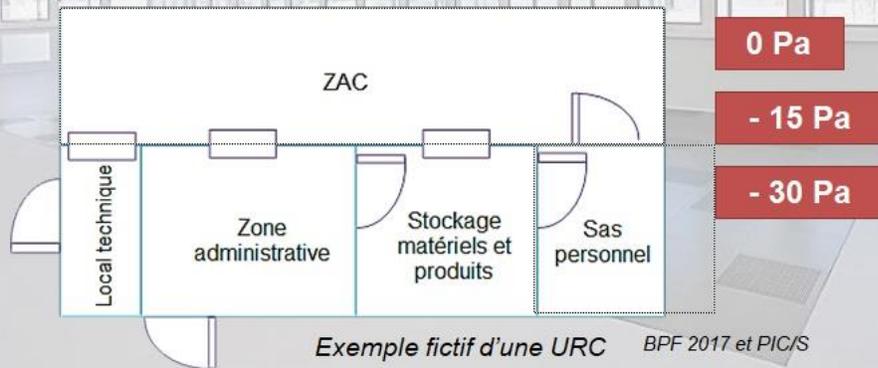
Continuer

3.3 Gradient de pression



Un **gradient de pression** doit être appliqué pour confiner la contamination chimique à l'intérieur de la salle de production et éviter que des contaminants microbiologiques extérieurs n'entrent dans la salle. Il peut être **positif** si la salle est en surpression **ou négatif** si la salle est en dépression.

Replacer les pressions dans les différentes salles en cas de salle en dépression



Exemple fictif d'une URC BPF 2017 et PIC/S

Pharm-Ed | Gradient de pression

Un gradient de pression à l'intérieur de la salle microbiologiques extérieurs en surpression ou négative.

Replacer les pressions

Bravo! Vous avez correctement placé les différentes pressions. L'objectif est de créer un gradient de pression et éviter que des contaminants extérieurs n'entrent dans la salle. Il peut être positif si la salle est en surpression ou négative si elle est en sous-pression. La différence de pression doit être de 15 Pa entre deux salles attenantes de classes différentes. (BPF 2011)

Exemple fictif d'une URC

Continuer

3.4 Exemple de ZAC

Pharm-Ed | Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) Exemple

plafond





Sas d'habillage du personnel

zone propre : uniquement équipements de protection individuelle (EPI) autorisés

zone sale : zone de changement des habits personnels en EPI 

4. Classification des ZAC

 **Pharm-Ed** | Zone à Atmosphère Contrôlée 

Quels autres noms peut-on donner à une Zone à Atmosphère Contrôlée ?

Plusieurs réponses possibles

- Salle propre
- Salle blanche
- Zone à environnement maîtrisé
- Salle de production

 **Pharm-Ed** | Classification des ZAC

Il existe 4 classes de ZAC déterminées en fonction de la **qualité de l'air** et de la **qualité microbiologique**.

Les locaux de manipulation appartiennent aux classes B, C et D en fonction de l'équipement de manipulation à disposition et du risque de la préparation.

Classification de l'air 

Classification microbiologique 

Classification en fonction de l'équipement 

Cliquez sur les icônes pour avoir les normes de classes

4.1 classification air

 **Pharm-Ed** | Qualité de l'air

Les ZAC sont classées selon les qualités d'air requises pour leur environnement. Voici un tableau qui présente la concentration maximale autorisée de particules en suspension dans l'air selon la classe de la ZAC :

Classe	ISO 14644	Au repos ?		En activité ?	
		0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
		Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
A	4.8	3 520	20	3 520	20
B	5	3 520	29	352 000	2 900
C	7	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	8	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

BPF 2017 et PIC/S

 **Pharm-Ed** | Qualité de l'air

En fonction de la classe, un taux de renouvellement de l'air ou une vitesse de soufflage doivent être respectés.

Classes	Taux de renouvellement (vol/h)	Vitesse de l'air (m/sec)
A	-	0,45
B	> 20	> 0,2 si flux laminaire unidirectionnel
C	> 20	-
D	> 10	-

BPF 2017 et PIC/S

4.2 Classification microbiologique

Pharm-Ed | Contamination microbiologique

On entend par biocontamination, "la contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables." (ISO 14644-1, 1999 et BPF)

Classe	Limites recommandées de contamination microbiologique			
	Echantillon d'air, UFC/m ³ ?	Boîtes de Pétri, UFC/4heures ?	Géloses de contact, UFC/plaque ?	Empreintes de gant, UFC/gant ?
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

BPF 2017 et PIC/S

4.3 Classe selon l'équipement

Pharm-Ed | Classification en fonction de l'équipement

Quelles sont les classes d'air respectant les conditions d'asepsie avec un poste à sécurité microbiologique?

Faites glisser la ou les classe(s) d'air de l'isolateur et de son environnement direct.



Poste à sécurité microbiologique

Environnement direct

- Classe A
- Classe B
- Classe C
- Classe D



Quelles sont les classes d'air respectant les conditions d'asepsie avec un poste à sécurité microbologique ?

Faites glisser la ou les classe(s) d'air de l'isolateur et de son environnement direct.



Poste à sécurité microbologique

Bravo! Vous avez sélectionné les bonnes réponses.

Un poste à sécurité microbologique est classé **A** et doit être placé dans un environnement classé **B** ou **C** pour respecter les règles d'asepsie stricte. L'environnement **D** n'est pas assez propre pour garantir l'asepsie.

Continuer



Quelles sont les classes d'air respectant les conditions d'asepsie avec un isolateur ?

Faites glisser la ou les classe(s) d'air de l'isolateur et de son environnement direct.



Isolateur

Environnement direct

Classe A

Classe B

Classe C

Classe D



Quelles sont les classes d'air respectant les conditions d'asepsie

Faites glisser la ou les classes



Isolateur

Bravo! Vous avez sélectionné les bonnes réponses.

Un isolateur est classé A et doit être dans un environnement C ou D pour respecter les règles d'asepsie stricte..

L'environnement B n'est pas nécessaire pour un isolateur.

Continuer



Pour manipuler dans des conditions aseptiques strictes, il faut respecter le tableau ci-dessous. L'équipement de manipulation doit se trouver dans une salle de classe adéquate.



Si ce n'est pas le cas alors les préparations doivent être utilisées extemporanément.

Equipement	Zone de préparation	Environnement immédiat
PSM	classe A	classe B ou C
Isolateur	classe A	classe C ou D

5. Comportement en ZAC

Pharm-Ed | Comportement en ZAC

- ✓ Respect de conditions d'hygiène strictes : Interdiction de fumer, manger ou boire dans cette zone.
- ✓ Exclure tous les bijoux et le maquillage.
- ✓ Accès à la zone de préparation limité aux personnes autorisées portant un équipement de protection individuelle. [Télécharger un exemple de signalisation](#)
- ✓ Des signes prévenant du danger doivent clairement être affichés à l'entrée

6. Nettoyage et maintenance

6.1 Nettoyage

 Pharm-Ed | Nettoyage 

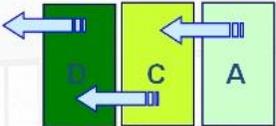
Le nettoyage est une **opération critique** et nécessite une **procédure écrite**.

Il doit être fait et maîtrisé par des **personnes formées**, habillées d'un **EPI approprié** (équipement identique que pour la préparation dans la ZAC). 

Le nettoyage doit être réalisé uniquement en utilisant du **matériel humidifié** qui **ne génère pas de particules** (pas d'aspirateur ou de balayage à sec).

 Pharm-Ed | Nettoyage : la technique 

L'opération de nettoyage est toujours faite :

- de la **zone la plus propre à la zone la plus sale** 
- du **haut vers le bas** 
- avec des **mouvements en S continus sans repasser 2 fois au même endroit**. 



Il n'existe **pas de produits obligatoires** pour réaliser le nettoyage des ZAC.

L'eau de javel n'est pas recommandée en raison des ses propriétés corrosives qui peuvent détériorer certaines surfaces.

Les **fréquences de nettoyage** recommandées (*Pharmacopée américaine*) :

- Le sol : tous les jours.
- Les plafonds, murs et armoires de stockage : une fois par mois

6.2 contrôles microbiologiques

Les principaux contrôles à réaliser dans une ZAC sont des contrôles microbiologiques.



Empreintes
de
gants



Plaques
de
sédimentation



Géloses
contact

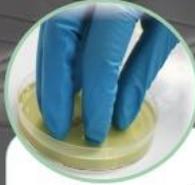


Echantillonnage
d'air

Cliquez sur les images pour connaître les contrôles microbiologiques de l'environnement et leur fréquence.

Empreintes de gants

 | **Contrôles microbiologiques**

 Les empreintes de gants :

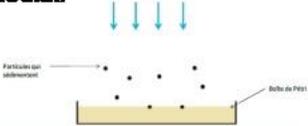
- Elles consistent à poser le bout des doigts de l'opérateur dans une boîte de Pétri par main.
- Réalisation quotidienne.
- A la fin d'une session de travail de production.
- Jeter les gants après avoir touché les géloses !

Plaques de sédimentation (Calque de diapositive)

 | **Contrôles microbiologiques**

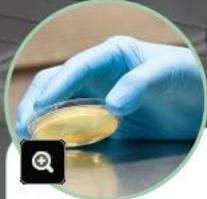
 Les plaques de sédimentation :

- Ce sont des boîtes de Pétri laissées ouvertes dans l'environnement.
- Quotidiennes sous l'équipement de manipulation des chimiothérapies.
- Hebdomadaires pour l'environnement immédiat.
- A laisser ouvertes au moins 30 minutes.



Géloses contact

 Pharm-Ed | Contrôles microbiologiques

 Les géloses contact :

- Ce sont des boîtes de Pétri (différentes des plaques de sédimentation) qui sont posées sur les surfaces des endroits à contrôler (points définis comme les plus à risque).
- Hebdomadaires pour l'équipement de manipulation des cytotoxiques (PSM ou isolateur).  Milieu gélosé à poser sur la surface
- Mensuelles pour l'environnement immédiat.
- Réalisé en fin de session de travail avant le nettoyage !

Échantillonnage de l'air

 Pharm-Ed | Contrôles microbiologiques

 Échantillonnage d'air :

- Ce sont des appareils qui aspirent un certain volume d'air.
- Ils permettent de mettre les particules en suspension en culture.
- A faire réaliser trimestriellement par le service d'hygiène.

6.3 Autres contrôles

Pharm-Ed | Autres contrôles

- Pressions
- Comptage particulaire
- Débit d'air
- Filtres

Cliquez sur les différents onglets afin de connaître les recommandations sur les contrôles

Pression

Pharm-Ed | Autres contrôles

- Pressions
- Comptage particulaire
- Débit d'air
- Filtres

Les pressions des différentes pièces sont à **contrôler tous les jours** et à noter pour suivi.

Comptage particulaire

Pharm-Ed | Autres contrôles

Pressions

Comptage particulaire

Débit d'air

Filtres

Les comptages particuliers des différentes zones :

- l'équipement de manipulation
- la salle de production
- les sas

Sont à réaliser **1 fois par an**.

Débit d'air

Pharm-Ed | Autres contrôles

Pressions

Comptage particulaire

Débit d'air

Filtres

Les différents débits d'air :

- taux de renouvellement d'air des locaux (par heure)
- la vitesse du flux d'air à l'intérieur des équipements de manipulation

Sont à contrôler **1 fois par an**.

Filtres

Pharm-Ed | Autres contrôles

- Pressions
- Comptage particulaire
- Débit d'air
- Filtres

Un contrôle de l'intégrité des filtres HEPA de la centrale de traitement de l'air (test de fuite) doit être fait **1 fois par an**.

7. Conclusion

Pharm-Ed | Conclusion

Des locaux dédiés à la manipulation des cytotoxiques permettent de réduire le nombre de personnes exposées et de protéger l'environnement en confinant la contamination chimique.

3 cas de figures peuvent se présenter :

- 1/ **une ZAC et un équipement de manipulation** : les conditions d'asepsie strictes peuvent être respectées
- 2/ **un équipement de manipulation sans ZAC** : les conditions d'asepsie ne sont pas respectées → **Préparation pour utilisation extemporanée**
- 3/ **pas d'équipement ni de ZAC** : les conditions d'asepsie ne sont pas respectées → **Préparation pour utilisation extemporanée**

Même si vous n'avez pas de ZAC

- essayez de réserver une pièce pour la préparation
- qui ferme correctement (fenêtre et porte)
- et qui peut être nettoyée facilement

Si les **conditions pour des manipulations aseptiques ne sont pas respectées** alors les préparations doivent être **utilisées extemporanément**.

8. Références

-  [Les bonnes pratiques de fabrication françaises \(BPF\), ANSM, 2017](#)
-  [les PIC/S](#)
-  [Bonnes pratiques de fabrication de produits pharmaceutiques : grands principes, OMS, 2014](#)
-  [General Chapter <800>Hazardous Drugs - Handling in Healthcare Settings, Pharmacopée Américaine USP, 2017](#)