



Travail de diplôme:

Validation microbiologique de la fabrication des cytostatiques injectables

Présenté le mercredi 27 juin 2007 par
Emmanuelle Agabu

Plan de la présentation

- Généralités
- Objectifs de l'étude
- Biocharge des emballages (et ustensiles)
- Efficacité microbiologique
- Analyse de risque
- Recommandations

Généralités

- La fabrication des cytostatiques à la pharmacie des HUG: 13'000 unités/an
- Toute fabrication doit être validée (5.21, 5.22, 5.23, 5.23 de la réglementation des médicaments dans l'union européenne 1999)
- Les cytostatiques sont
 - Médicaments fabriqués en petite quantité
 - Médicaments stériles fabriqués aseptiquement
 - Destinés à des patients immunodéprimés

Objectifs de l'étude

- Etablir la biocharge initiale des différents emballages les plus utilisés dans la fabrication des cytostatiques
- Etablir l'efficacité microbiologique de plusieurs méthodes de désinfection
- Faire une analyse de risque microbiologique sur les différentes étapes de la fabrication des cytostatiques

Biocharge des emballages

POCHE PLASTIQUE

- NaCl 0.9 % 50 ml
- Glucose 5% 500 ml
- Glucose 5% 1000 ml



Biocharge des emballages

BOUTEILLE EN VERRE

- Taxol 50 ml



Biocharge des emballages

SACHET PLASTIQUE

- Poubelle de l'isolateur



FOURRE EN PLASTIQUE

- Mini grip (fourre pour le protocole)



Biocharge des emballages

CELLOPHANE

- Côté plastifié de l'emballage d'un vigon mâle-mâle



Biocharge des emballages

PAPIER A IMPRIMANTE LASER

- Etiquettes pour les
cytostatiques
injectables



Biocharge d'éléments à l'intérieur de l'isolateur (classe A)

- Stylo indélébile
- Petit bac blanc
- Grand bac blanc



Biocharge : RESULTATS (1)

- Nb microorganismes pour les désinfections à l'isopropanol
- Nb microorganismes pour la désinfection au Klercide™ A (+ frottement), suivie de la désinfection à l'isopropanol
- Type microorganismes pour les désinfections à l'isopropanol
- Type microorganismes pour la désinfection au Klercide™ A (+ frottement), suivie de la désinfection à l'isopropanol

Biocharge : RESULTATS (2)

- PRELEVEMENT INITIALE: dans une salle à atmosphère non contrôlée
- APRES 1^{ère} DESINFECTIION: prélèvement dans la salle blanche (classe C)
- APRES 2^{ème} DESINFECTIION: prélèvement dans l'isolateur (classe A)

Nb microorganismes pour les désinfections à l'isopropanol

| Matériau | Initiale | | | Après 1 ^{ère} désinfection | | | Après 2 ^{ème} désinfection | | |
|-----------------------------------|------------------|----|-------------------|---|---|----|--|----|---|
| Poche glucose 5 % 50 ml | 12 | 48 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | ? |
| Poubelle de l'isolateur | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Pas de 2 ^{ème} désinfection, car les poubelles se trouvent déjà dans la salle blanche | | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| Etiquettes | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 12 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Taxol 50 ml | 0 | 48 | 4 | 16 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 |
| | 0 | ? | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ? | 0 |
| Cisplatine 50 ml | 20 | 20 | 20 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cellophane d'emballage stérile | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Pas de 2 ^{ème} désinfection, car le vigon mâle sous cellophane est pelé avant son entrée dans l'isolateur | | |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| PETIT Bac blanc stérile | 0 | 0 | 0 | Pas de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} désinfection car les petits bacs se trouvent dans l'isolateur, ils ne sont pas amenés par mes soins | | | | | |
| | 37 | 37 | 0 | | | | | | |
| GRAND bac blanc stérile | 0 | 70 | 0 | Pas de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} désinfection car les grands bacs se trouvent dans l'isolateur, ils ne sont pas amenés par mes soins | | | | | |
| | 0 | 70 | 70 | | | | | | |
| Stylo indélébile | 0 | 0 | 0 | Pas de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} désinfection car le stylo se trouve dans l'isolateur, il n'est pas amené par mes soins | | | | | |
| | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| Mini grip = fourre pour protocole | 58 ^{MA} | 0 | 0 | 0 | 0 | 58 | 0 | 0 | 0 |
| | 174 | 0 | 232 ^{MA} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Nb microorganismes pour la désinfection au Klercide™ A (+ frottement), suivie de la désinfection à l'isopropanol

| Matériau | Initiale | | | | | Après 1 ^{ère} désinfection | | | | |
|--|--|-----|--------|-----|-----|-------------------------------------|----|----|---|-----|
| | Après 2 ^{ème} désinfection | | | | | | | | | |
| 3 Etiquettes | 24 | 36 | 48 | 12 | 48 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| | 0 | 0 | 12 | 0 | 24 | 0 | 12 | 12 | 0 | 0 |
| | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | | | |
| Poche glucose 5 % 500 ml | 87 | 116 | 58-116 | 87 | 58 | 145 | 0 | 29 | 0 | 1** |
| | 87 | 0 | 0 | 29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 |
| | | | 0 | 0 | ? | 0 | 29 | | | |
| | | | 0 | 29 | 0 | 0 | 0 | | | |
| Poche glucose 5 % 1000 ml | 432 | 96 | 14 | 48 | 240 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 96 | 144 | 672 | 96 | 96 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | * 2 ou 4 ** gazon ? il y a une ou des colonie(s) qui font tout le bord du count-tact, comme si une colonie s'était dispersée dans un liquide pour contaminer que le bord. | | | | | | | | | |
| Mini grip = fourre pour protocole | 58 | 232 | 0 | 58 | 0 | 0 | 0 | 58 | 0 | 0 |
| | 58 | 0 | 58 | 116 | 290 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 58 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |

Biocharge : RESULTATS (3)

| Microorganisme type | Identification de microorganismes |
|---------------------|--|
| A | Germe de l'environnement (air) |
| B | <i>Sphingomonas paucimobilis</i> (<i>Pseudo. p.</i>) |
| C | Champignons filamenteux |
| D | Germe non fermentatif |
| E | Germe non fermentatif : <i>Rhizobium radiobacter</i> , un germe trouvé usuellement dans le sol, isolé parfois des patient avec cathéter de dialyse ou implants permanent |

Type microorganismes pour les désinfections à l'isopropanol

| Matériau | Initiale | Après 1 ^{ère} désinfection | Après 2 ^{ème} désinfection |
|-----------------------------------|----------------|---|-------------------------------------|
| Poche glucose 5 % 50 ml | A A A A A A | B | A |
| Etiquettes | A A A A A A | | |
| Taxol 50 ml | A A A | A | A B |
| Cisplatine 50 ml | A A A A | A | |
| PETIT Bac blanc stérile | A A | Pas de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} désinfection car les petits bacs se trouvent dans l'isolateur, ils ne sont pas amenés par mes soins | |
| GRAND bac blanc stérile | A D | Pas de 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} désinfection car les grands bacs se trouvent dans l'isolateur, ils ne sont pas amenés par mes soins | |
| Mini grip = fourre pour protocole | C A A A | A | |

Microorganismes trouvés lors des désinfections à l'isopropanol

| Germes | Prélèvement | | |
|----------------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| | Initiale | Après 1 ^{er} dés | Après 2 ^{ème} dés |
| Germes de l'environnement | OUI | OUI | OUI |
| <i>Sphingomonas paucimobilis</i> | | OUI | OUI |
| Champignon filamenteux | OUI | | |
| Germe non fermentatif | OUI | | |

Sphingomonas paucimobilis

- Septicémie chez leucémiques
- Infections récurrentes chez patients avec cathéters
- Bactériémie sur patients d'oncologie

Microorganismes trouvés lors de la désinfection au Klercide™ A (+ frottement), suivie de la désinfection à l'isopropanol

| Germes | Prélèvement | | |
|---------------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
| | Initiale | Après 1 ^{er} dés | Après 2 ^{ème} dés |
| Germes de l'environnement | OUI | OUI | OUI |
| <i>Sphigomonas paucimobilis</i> | | OUI | |
| Champignon filamenteux | OUI | OUI | |
| Germe non fermentatif | | OUI | |
| <i>Rhizobium radiobacter</i> | | OUI | |

Rhizobium radiobacter

- Bactériémie primaire chez un patient avec une tumeur
- Considéré comme ayant potentiellement une grande influence dans les infections futures en particulier chez les patients dont l'immunité est diminuée

Biocharge : CONCLUSION

- Germes en grande quantité sont tous des **germes de l'environnement**
- Aucune biocharge ne dépasse **10^3 UFC/surface totale**
- ***Sphingomonas paucimobilis*** et ***Rhizobium radiobacter*** sont les seules potentiellement dangereux
- Selon le **matériau** la biocharge varie

Effcacité microbiologique (1)

METHODES DE DESINFECTION TESTEES

- Isopropanol 70 %
- Isopropanol 70 % + action mécanique (chiffon stérile)
- Klercide™ B (dioxide de Cl + ammonium 4°)
- Klercide™ A (biguanide + ammonium 4°)
- Teinture de chlorhexidine 0.5 %

Efficacité microbiologique (2)

MATERIAUX TESTES

- Poche de 12 cm de Ø
- Sachet poubelle de 12 cm de Ø
- Etiquettes avoisinant les 12 cm de Ø
- Verre 12 cm de Ø (ou carré de 15/15 cm)

Effacité microbiologique (3)

MICROORGANISMES TESTES

- *Bacillus subtilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*
- *Candida albicans*
- *Aspergillus niger*

Effcacité microbiologique (4)

- 5 méthodes de désinfections
 - 4 matériaux
 - 5 microorganismes + 1 mélange de tous
 - 3 prélèvements (initialement, après la 1^{ère} désinfection et après la 2^{ème} désinfection)
 - 6 échantillons
- > minimum 2160 count-tacts

Effcacité microbiologique: RESULTAT

- PAR DESINFECTANTS
- Par microorganismes
- Par matériau

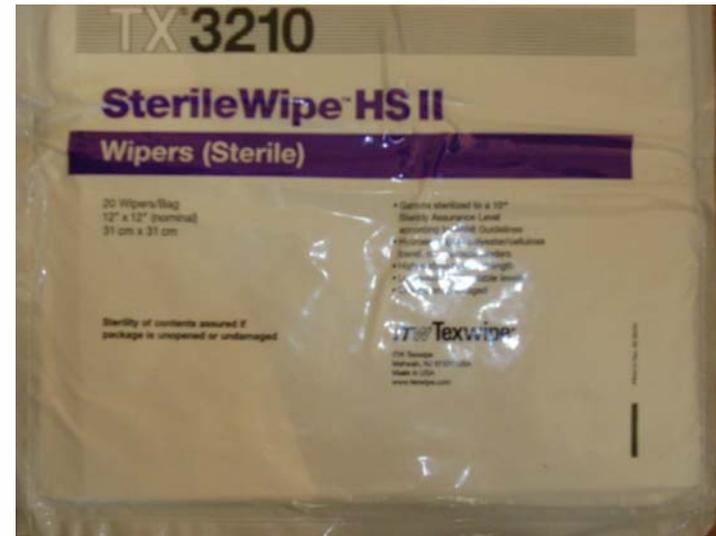
Efficacité microbiologique: ISOPROPANOL 70 %

| Microorganisme / Matériau | B. subtilis | P.aeruginosa | S.aureus | C.albicans | A.niger |
|------------------------------|-------------|--------------|----------|------------|---------|
| Poche | ✗ | ☑ | ☑ | ☑ | ✗ |
| Poubelle | ✗ | ☑ | ~ | ☑ | ✗ |
| Etiquette | ✗ | ☑ | ☑ | ~ | ✗ |
| Verre | ✗ | ☑ | ☑ | ☑ | ✗ |



Effacité microbologique: ISOPROPANOL + ACTION MECANIQUE

| Microorganisme / Matériau | <i>B. subtilis</i> (spores) | <i>P. aeruginosa</i> | <i>S. aureus</i> | <i>C. albicans</i> | <i>A. niger</i> |
|---------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| Poche | ✗ | ☑ | ✓ | ☑ | ✗ |
| Poubelle | ✗ | ☑ | ~ | ~ | ✗ |
| Etiquette | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ |
| Verre | ✗ | ☑ | ☑ | ☑ | ✗ |



Efficacité microbiologique: KLERCIDE B

| Microorganisme/Matériau | <i>B. subtilis</i> (spores) | <i>P.aeruginosa</i> | <i>S.aureus</i> | <i>C.albicans</i> | <i>A.niger</i> |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Poche | ✗ | ☑ | ~ | ✗ | ~ |
| Poubelle | ✗ | ~ | ☑ | ✓ | ✗ |
| Étiquette | ✗ | ~ | ✗ | ✗ | ✗ |
| Verre | ✓ | ☑ | ☑ | ☑ | ✗ |



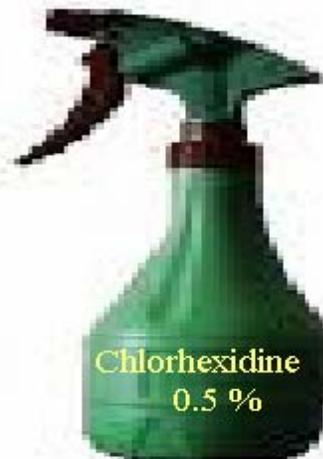
Effacité microbiologique: KLERCIDE A

| Microorganisme/Matériau | <i>B. subtilis</i> (spores) | <i>P.aeruginosa</i> | <i>S.aureus</i> | <i>C.albicans</i> | <i>A.niger</i> |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Poche | ☑ | ☑ | ☑ | ☑ | - |
| Poubelle | ☑ | ~ | ☑ | - | ☑ |
| Etiquette | ☑ | ✓ | ☑ | ✓ | ~ |
| Verre | ☑ | ☑ | ☑ | ☑ | ~ |



Efficacité microbiologique: TEINTURE DE CHLORHEXIDINE 0.5 %

| Microorganisme/Matériau | <i>B. subtilis</i> (spores) | <i>P.aeruginosa</i> | <i>S.aureus</i> | <i>C.albicans</i> | <i>A.niger</i> |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Poche | ~ | <input checked="" type="checkbox"/> | ✓ | <input checked="" type="checkbox"/> | ~ |
| Poubelle | ~ | ✓ | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | ~ |
| Etiquette | ✓ | ✓ | ✓ | <input checked="" type="checkbox"/> | ~ |
| Verre | ~ | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | ~ |



Efficacité microbiologique: MICROORGANISMES

- *B.subtilis* éradiqué par Klercide™ A et partiellement par la teinture de chlorhexidine 0.5 %
- *P.aeruginosa* éradiqué par tous
- *S. aureus* éradiqué par tous
- *C.albicans* éradiqué par tous
- *A.niger* éradiqué (poubelle) par Klercide™ A et partiellement par la teinture de chlorhexidine 0.5 %
- **Le mélange à 10³ UFC/ml** éradiqué par Klercide™ A et partiellement par la teinture de chlorhexidine 0.5 %

Mélange à 10^3 UFC/ml sur la poche (1)

| Numéro | Désinfectant |
|--------|--|
| 1 | Isopropanol 70 % |
| 2 | Isopropanol 70% + frottement mécanique |
| 3 | Klercide™ B |
| 4 | Klercide™ A |
| 5 | Teinture de Chlorhexidine 0.5 % |

Mélange à 10³UFC/ml sur la poche (2)

| Nb de répétition/ Désinfectant, Prélèvement | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
| 11 | +++ A.n 1Sa +Pa 3B.s | +++ A.n 4B.s | +++ A.n 6B.s | +++ A.n | +++ A.n 3B.s | +++ A.n 6B.s 3Sa |
| 12 | +++ A.n 1B.s | 12 A.n 1B.s | 10 A.n 5B.s | 9 A.n 1B.s | 9 A.n 5B.s | 6 A.n 5B.s |
| 13 | ++ A.n 4B.s | (+) A.n 2B.s 1/4 contour B.s | +(+) A.n | ++ A.n | +(+) A.n 1B.s | 3 A.n 3B.s |
| 21 | +++ A.n 4B.s | +++ A.n 5B.s | +++ A.n 8 B.s 1Sa | +++ A.n 5B.s | +++ A.n 4B.s | - |
| 22 | 3 Pa 8B.s | 3 A.n | 48 Ca + Pa 8B.s 18Sa | 1 A.n 5B.s | 0 | - |
| 23 | 1 A.n 1B.s 1/4 contour B.s | 0 | 1B.s | 2B.s et tout le contour B.s | 1 A.n | - |
| 31 | +++ A.n 6B.s | +++ A.n 9B.s | +++ A.n 2B.s | ++ A.n 8B.s | +++ A.n 2B.s | +++ A.n 9B.s 4Sa |
| 32 | 6 A.n | 4 A.n | 6 A.n | 11 A.n | 3 A.n | 6 A.n |
| 33 | 3 A.n | 1 A.n | 1 A.n | 1 A.n | 1 A.n | 1 A.n |
| 41 | 1 Ca ++ A.n 1B.s 3Sa | 1 Ca 20 A.n 1B.s 6Sa | +++ A.n 3B.s 3Sa | 5 Ca ++ A.n 4B.s 3Sa | ++ A.n 14 B.s 3Ca | ++ A.n 1 B.s 3Ca |
| 42 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 43 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 51 | (+) Ca (+) Pa (+) B.s (+) Sa | +++ A.n 6B.s 6Sa | +++ A.n 1 Ca | +++ A.n 3B.s 2Sa | +++ A.n | +++ A.n 4B.s 3Sa |
| 52 | 6 A.n | 3 A.n | 0 | 1 A.n | 2 A.n | 0 |
| 53 | 1 A.n | 0 | 0 | 0 | 1 A.n | 0 |

Effcacité microbiologique : MATERIAU

- Le verre est le plus facile à désinfecté
- La poche et l'étiquette donne les résultats les plus mitigé
- Le verre sera choisi comme matériau de référence pour un ensemencement optimal et une désinfection optimale.

Efficacité microbiologique :

CONCLUSION

- Le **Klercide™ A** est le seul à avoir une efficacité microbiologique sur tous les microorganismes
- La **teinture de chlorhexidine 0.5 %** donne des résultats honorables
- L'action du **Klercide™ B** doit être confirmée avec beaucoup d'échantillon et un seul matériau

Analyse de risque AMDEC (1)

- Analys des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

Analyse de risque AMDEC (2)

- Découpage du processus de la **fabrication des cytostatiques injectables** et établissement des types de défaillances
- Elaboration d'un diagramme cause-effet d'Ishikawa
- Quantification de la fréquence, la sévérité et la détectabilité des différents modes de défaillances
- Nouvelles analyses de risques en tenant compte de la biocharge, puis en tenant compte de la biocharge, des modifications recommandées (et de l'utilisation d'un autre désinfectant)

Analyse de risque: RESULTATS (1)

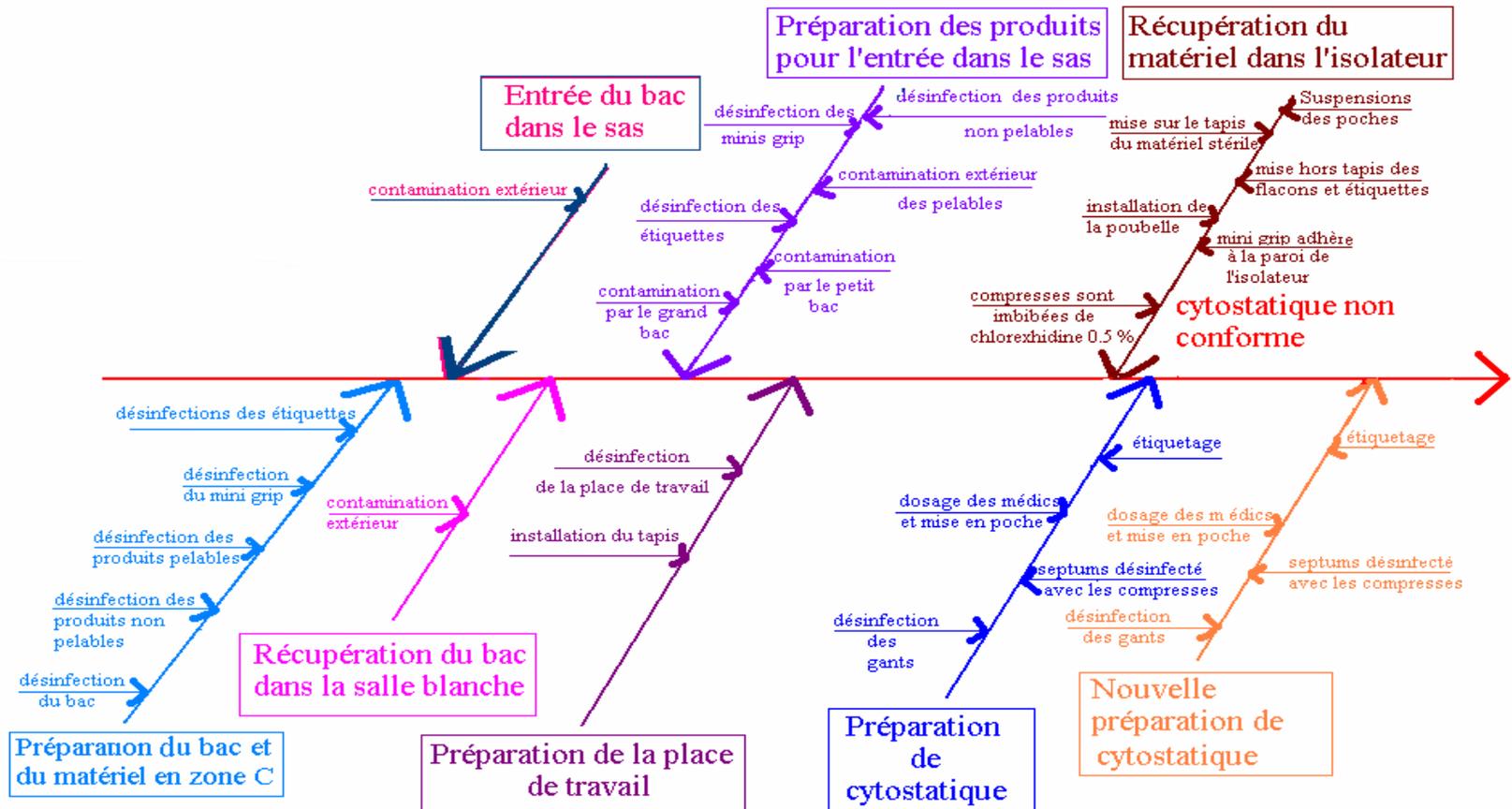
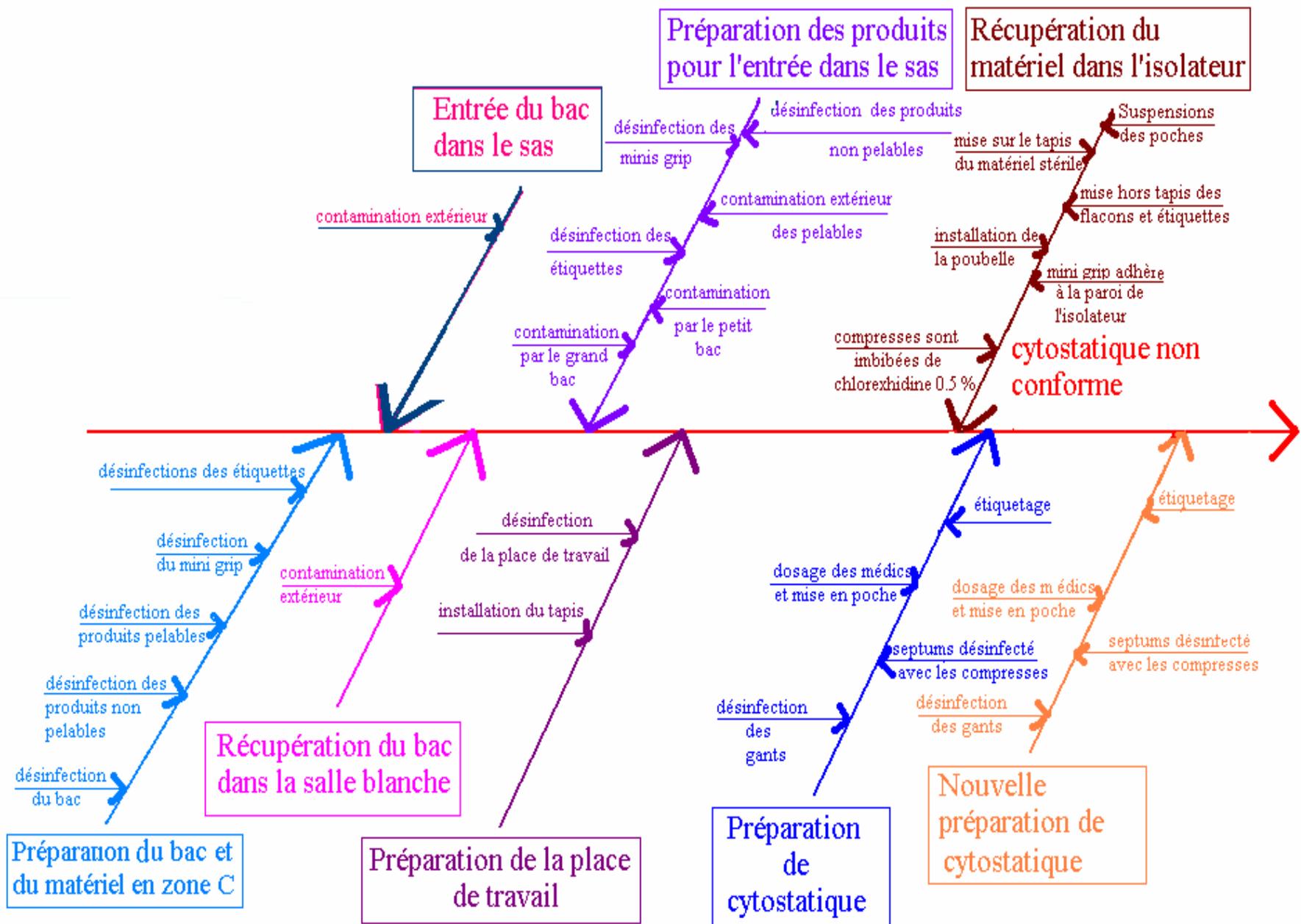


Diagramme d'Ishikawa



Analyse de risque: RESULTATS (2)

Etapes **les plus critiques** de la fabrication des cytostatiques injectables pour **l'analyse de risque absolue**

- Désinfection des septums (IC=567) lors de nouvelles préparations et lors de la 1^{ère} fabrication (IC=504)
- Mise sur le tapis de matériel stérile (IC=441)
- Bon dosage et bonne mise en poche (IC=441)

Analyse de risque: RESULTATS (3)

Etape critique **supplémentaire** pour l'**analyse de risque avec connaissance de la biocharge**

- Contamination des produits stériles par une transfert provenant du petit bac (IC=405)

Analyse de risque: RESULTATS (4)

MODIFICATIONS RECOMMANDEES

- **Utilisation de teinture de chlorhexidine colorée**
- **Limitation du nombre de matériel présent dans l'isolateur**
- **Tournus obligatoire des opérateurs (toutes les heures)**
- **Augmenter la fréquence journalière du changement des bacs du sas**
- **Présence continue d'aide préparateur**
- **Changer la classe de la salle blanche**

AUTRE DESINFECTANT

- **teinture de chlorhexidine 0.5 %**

Analyse de risque: RESULTATS (5)

Etapes **restant** les plus critiques de la fabrication des cytostatiques injectables lors de **l'analyse de risque avec les modifications recommandées + un autre désinfectant (teinture de chlorhexidine 0.5 %)**

- Contamination des produits stériles par un transfert provenant du petit bac (IC=243)
- Contamination des pelables par l'extérieur (IC=288)
- Mise sur le tapis de matériel stérile (IC=315)

Analyse de risque : CONCLUSION

RECOMMANDATIONS AVEC UNE REDUCTION DE FACTEUR SUPERIEUR A LA MOYENNE (2.1)

- Utilisation de teinture de chlorhexidine **colorée**
- Utilisation de la teinture de chlorhexidine 0.5 % comme **désinfectant**
- **Tournus** obligatoire des opérateurs (toutes les heures)

Recommandations

- Validation microbiologique de la fabrication des cytostatiques injectables avec la teinture de chlorhexidine 0.5 %
- Sensibilisation du personnel à la biocharge réelle (vs. mythe)
- Utilisation de teinture de chlorhexidine **colorée**
- Utilisation de la teinture de chlorhexidine 0.5 % comme **désinfectant**
- **Tournus** obligatoire des opérateurs (toutes les heures)
- (Etude du spectre d'action du Klercide™ B)