



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

BOUTEILLE EN VERRE
DANS UN GOBLET
PLASTIQUE

- Cisplatine « Ebewe »
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

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

Matériau	Initiale	Après 1 ^{ère} désinfection				
3 Étiquettes	C A A A A	Après 2 ^{ème} désinfection				
	A A A A A		E			
			A			
Poche glucose 5 % 500 ml	C C C C A	C		A		D
	A			C		D
			A		A	
			A			
Poche glucose 5 % 1000 ml	A A A A A					
	A A A A A					
	* 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	A A A A A			A		
	A A A A A					
		A				

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 %

Effcacité 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)

Efficacité 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

Effacité 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 microbiologique: 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 microbologique: 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 contourB.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 1/4contourB.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)

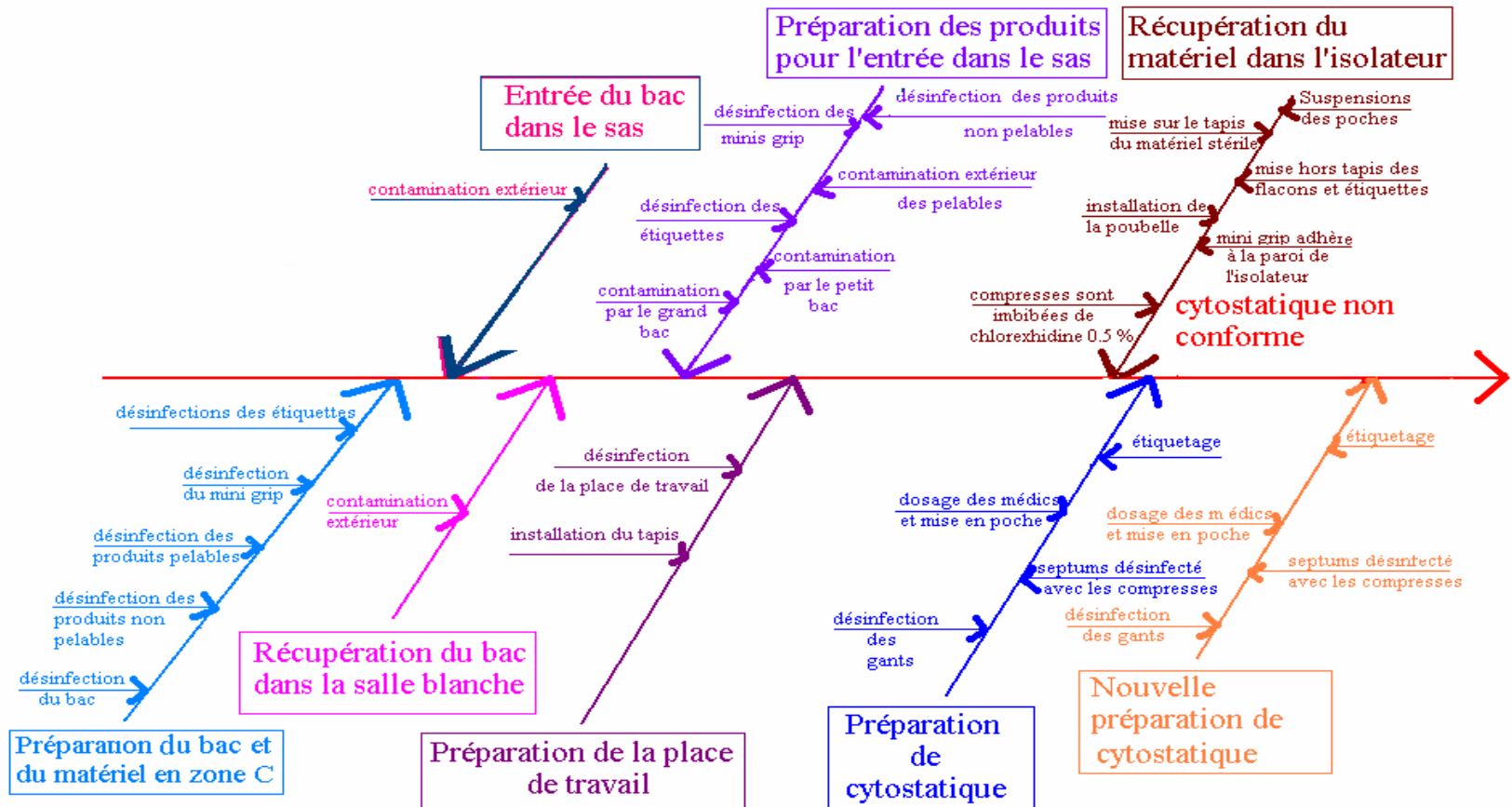
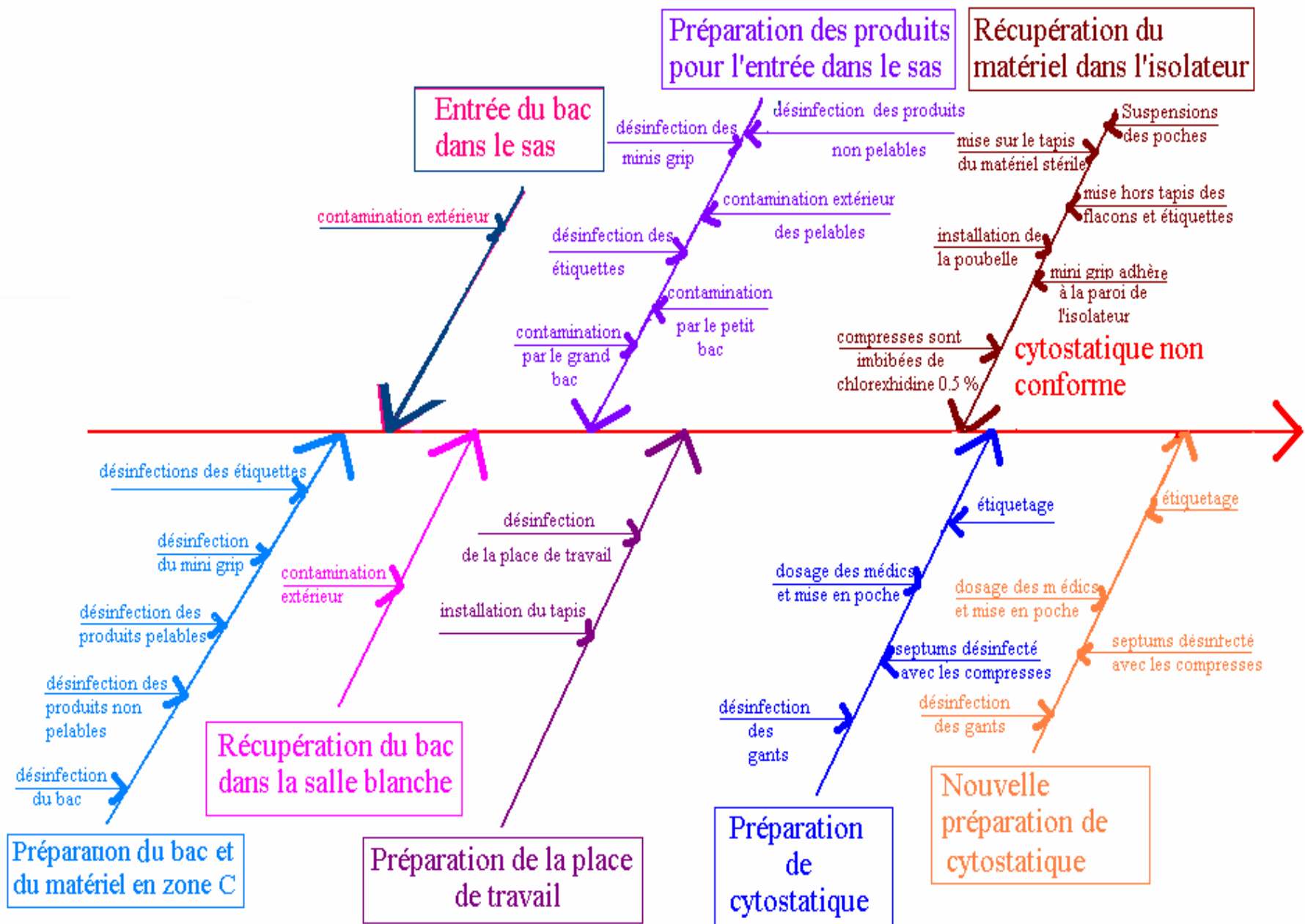


Diagramme d'Ishikawa



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)