# Revue sommaire de la stérilisation en pharmacie hospitalière, principalement par la filtration (y compris la technique du point de bulle)

Iliass Madraoui[1], Hélène Boyer[2], B.Pharm., M.Sc, Gilles Marc-Aurèle[3], B.Pharm., M.Sc, Feriel Boumedien[4], MD, Jean-Marc Forest[5], B.Pharm., D.P.H., M.Sc.

[1]Candidat au programme de doctorat en pharmacie au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

[2]Pharmacienne, Santé Québec Montérégie-Ouest, Centre hospitalier Anna-Laberge, Châteauguay, Montréal (Québec) Canada;

[3]Pharmacien, Santé Québec - Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

[4]Médecin de famille et stagiaire en pharmacie au début du projet, Santé Québec - Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

[5]Pharmacien, Santé Québec - Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

*Soumis le 13 avril 2025; accepté après révision le 6 juin 2026*

## Résumé

**Objectif :** Exploration des différentes techniques de stérilisation de médicaments liquides applicables en milieu hospitalier, et plus particulièrement de celle qui est la plus souvent utilisée, soit la filtration, y compris la vérification de l'intégrité du filtre post-utilisation grâce à la technique du point de bulle.

**Mise en contexte :** Dans certaines situations, il peut être nécessaire de stériliser un médicament liquide non stérile au départ, ou dont la stérilité est mise en doute pour une raison quelconque, comme un septum de fiole défectueux, avant de l'injecter à un patient. Plusieurs méthodes de stérilisation sont décrites dans la littérature, mais elles ne sont pas toutes accessibles au quotidien en pharmacie d'hôpital.

**Résultats :** Différents procédés de stérilisation utilisables en milieu hospitalier sont comparés. Le tableau I montre les points de bulle de différents filtres disponibles afin d'en valider l'efficacité post-utilisation. Le tableau II décrit la filtrabilité de certains médicaments injectables utilisés en centre hospitalier. Il peut servir d'outil de référence pour les pharmaciens désignés au soutien du service des préparations magistrales stériles afin qu'ils puissent trouver rapidement la filtrabilité d'un médicament injectable ainsi que le type de filtre à privilégier. Des figures complètent la description de la technique du point de bulle.

**Conclusion :** La filtration de médicaments peut s'avérer utile en pharmacie d'hôpital dans certaines conditions. Malheureusement, les données sur la filtration stérilisante manquent pour plusieurs médicaments et d'autres travaux seront requis pour les compléter.

**Mots-clés :** filtration, filtre, point de bulle, stérile, stérilisation hospitalière

## Introduction

La stérilisation est définie comme la destruction ou l'élimination complète de microorganismes à la surface d'un objet ou dans un fluide pour prévenir la transmission de maladies causées par l'utilisation de l'objet ou par l'administration du fluide[1]. En milieu hospitalier, le respect des normes de pratique est essentiel lors de la préparation de médicaments stériles, surtout s'ils sont destinés à être injectés. C'est dans cette optique que la question de la vérification suivant la préparation d'un médicament injectable afin d'en assurer la stérilité est explorée. Il incombe souvent au pharmacien désigné au soutien du service des préparations magistrales stériles, de prendre les mesures nécessaires à cet égard. Une exploration des différentes techniques de stérilisation des médicaments liquides est proposée et met l'accent sur la filtration, soit la méthode la plus souvent utilisée en milieu hospitalier au Québec. L'article aborde aussi la vérification du processus de filtration par la vérification de l'intégrité du filtre post-utilisation, grâce à la technique du point de bulle. Il est à noter qu'il ne s'agit pas alors d'un mode de stérilisation dit « terminal », puisqu'il faut encore procéder à l'étape du transfert du produit filtré dans un contenant qui se veut stérile, ce qui comporte encore des risques de contamination.

*Pour toute correspondance : Jean-Marc Forest, Santé Québec - Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada; Téléphone : 514-345-4931 (poste 5220); Télécopieur : 514-345-4820; Courriel : jean-marc.forest.hsj@ssss.gouv.qc.ca*

 © A.P.E.S. tous droits réservés

## Méthode

Dans le cadre de ce projet, plusieurs activités ont été réalisées telles qu'une recherche sur la stérilisation hospitalière dans la littérature (par exemple, sur les sites web du *Center for Disease Control and Prevention* et de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux), la consultation de nombreux articles de la revue *International Journal of Pharmaceutical Compounding* et la réalisation d'une recherche sur *PubMed*. Inclus également lors de la recherche : revue de *Google Scholar*, consultation de monographies, consultation de travaux réalisés à Santé Québec – Centre hospitalier de l'Université de Montréal (soit un tableau des médicaments filtrables, qui sera bonifié dans le présent article), consultation de la bibliothèque de Santé Québec - Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHU Sainte-Justine) et de livres de référence de la pharmacie du CHU Sainte-Justine, et exploration des différentes techniques de stérilisation (discussion avec des membres du personnel de chez Galenova). Des visites ont également eu lieu au secteur fabrication du département de pharmacie et au département de restérilisation (URDM, unité de retraitement des dispositifs médicaux) du CHU Sainte-Justine. Enfin, une exploration du test du point de bulle, appliqué aux différents filtres à la pharmacie du CHU Sainte-Justine, a également été réalisée.

Différentes méthodes de stérilisation applicables en milieu hospitalier ont également été explorées afin de déterminer lesquelles sont utiles pour un médicament injectable en fonction du centre hospitalier. Certaines techniques ne sont pas systématiquement accessibles partout, mais sont tout de même mentionnées à titre indicatif.

Enfin, la filtration stérilisante est plus particulièrement examinée, puisqu'il s'agit de la technique la plus courante. Sa validation par le test du point de bulle est ensuite expliquée. Cette technique est en application au CHU Sainte-Justine. Une recherche dans la littérature a été effectuée pour déterminer si des filtres de 0,22 micron ou de 5 microns peuvent être utilisés pour une majorité des médicaments injectables, soit plus d'une centaine au CHU Sainte-Justine. La valeur nominale théorique du test du point de bulle est aussi mentionnée en fonction du filtre utilisé.

## Résultats

### Procédés de stérilisation

La revue de la littérature a permis de retracer deux grandes catégories de techniques de stérilisation, soit physiques et chimiques, toutes deux étant plus ou moins applicables en milieu hospitalier. En voici un tour d'horizon succinct :

#### *Stérilisation physique*

##### Filtration[1-4]

Tout d'abord, il faut mentionner que la filtration de l'air en zone de préparation stérile est importante en pharmacie hospitalière, mais qu'elle ne fera pas partie de cette revue qui porte exclusivement sur les médicaments.

Les fluides peuvent être filtrés grâce à différents types de filtres. Il est considéré qu'un filtre de 0,22 micron stérilise les fluides, puisqu'il en retire tous les microorganismes vivants. Plusieurs tailles et types de filtres existent sur le marché, et ils représentent de bons choix pour les préparations qui deviennent instables lorsqu'elles sont exposées à la chaleur, à un gaz ou à des radiations. La filtration ne requiert aucune demande énergétique, sauf la force physique de la personne qui filtre et effectue le test du point de bulle. Ce test permet de vérifier l'intégrité du filtre après son utilisation et est facilement accessible en pharmacie hospitalière, lorsque requis par la formulation. À noter toutefois que les virus, endotoxines et mycotoxines ne sont habituellement pas retenus par un filtre de 0,22 micron. Plusieurs facteurs peuvent influencer la filtration et elle n'est pas considérée comme une technique de stérilisation terminale.

##### Chaleur humide[1,5]

Un autoclave peut stériliser les instruments (récipients ou produits) en générant de la vapeur, ce qui fait augmenter la pression dans l'appareil. La vapeur humide chaude se condense à l'intérieur pour dénaturer les enzymes et les protéines, avec des cycles de 18 minutes (à 132 °C), 30 minutes (à 121 °C) ou autres. Ce processus demande moins d'énergie que la chaleur sèche. À noter que les contenants fermés, avec le produit à stériliser à l'intérieur, peuvent être stérilisés s'ils contiennent de l'eau uniquement, quelques gouttes pouvant suffire. C'est un procédé non toxique, possiblement validable, mais les parties non exposées à l'humidité ne sont pas stérilisées. Le processus peut laisser les instruments humides.

Pour les contenants fermés qui sont vides, la vapeur chaude doit entrer en contact avec la surface pour une stérilisation efficace. Un centre hospitalier qui serait équipé d'un autoclave pourrait l'utiliser notamment pour les préparations à risque élevé.

##### Chaleur sèche[5,6]

Ce procédé consiste à mettre les instruments, récipients ou produits qui résistent à la chaleur dans un four dans lequel l'air est filtré. Une température entre 150 °C et 250 °C est utilisée pour une durée de 60 à 180 minutes. Ce procédé élimine les endotoxines à une température de 230-250 °C et peut servir à stériliser les huiles, les poudres, les verres, les céramiques et les métaux. Le tout est non toxique, validable et demande plus d'énergie et plus de temps que la chaleur humide. Ce procédé est non compatible avec les matériaux qui ne résistent pas à la chaleur, d'où une applicabilité moins large que le processus de chaleur humide.

##### Radiations ionisantes – rayons gamma[1,7-9]

Les objets à stériliser tournent autour d'une source de cobalt 60 ($Co^{60}$) qui émet des radiations ionisantes. La formation de radicaux libres dans la matière irradiée produit des peroxydes à partir des molécules d'eau qui s'y trouvent. L'eau et l'oxygène favorisent cette activité ionisante. Les matériaux soumis aux rayons gamma sont très peu chauffés. La pénétration des rayons est élevée dans toutes les substances sauf les métaux épais, comme le plomb ou le fer. Cette technique est très toxique pour les humains, causant des modifications de l'ADN par suite de l'exposition au $Co^{60}$ radioactif. Il y a aussi un coût élevé pour les installations. Puisque peu de centres offrent ce service de stérilisation

© A.P.E.S. tous droits réservés

pour des raisons financières, les délais d'utilisation peuvent être longs et l'accessibilité est faible. Au moins une compagnie l'utilise au Québec[8].

### Radiations ionisantes – rayons X[7,10]

Dans ce procédé, des photons sont accélérés et envoyés vers un objet pour le stériliser par radiation ionisante. Si l'appareillage est bien entretenu, la dose émise reste constante avec le temps. Il n'y a aucune source radioactive et la pénétration est moindre qu'avec les rayons gamma, mais les rayons X traversent quand même le bois et le papier. Certains matériaux peuvent s'oxyder avec son utilisation.

### Radiations ionisantes – rayons alpha et bêta (e-beam)[7,11]

Dans ce procédé, cette fois ce sont des électrons qui sont accélérés et concentrés sur l'objet à stériliser. Il y a possibilité d'exposition à des doses importantes rapidement et la dose émise reste constante avec le temps si l'appareillage est bien entretenu. Il n'y a pas non plus aucune source radioactive et les cycles d'utilisation sont plus courts qu'avec les rayons X et gamma. Le taux de pénétration est relativement faible, mais les rayons bêta traversent néanmoins le papier. À noter que la surface à stériliser doit souvent être exposée directement au faisceau d'électrons et que certains matériaux peuvent s'oxyder.

### Radiations non ionisantes – rayons UV[1]

Les rayons UV entre 210 nm et 328 nm (254 nm idéalement) ont une toxicité et une pénétration faibles et sont utilisés pour désinfecter les surfaces et l'air, mais ils éliminent difficilement les spores. Leur efficacité dépend de plusieurs facteurs : longueur d'onde et intensité de la lumière, temps de contact, température et microorganismes à éliminer. À noter que la lampe utilisée peut garder la même couleur avec le temps même si son intensité, et donc son efficacité, diminue. Les nombreuses limites des rayons UV restreignent son utilisation à la désinfection plutôt qu'à la stérilisation.

### Radiations non ionisantes – micro-ondes[1]

Les micro-ondes sont des ondes radio généralement utilisées à 2450 MHz qui entraînent la friction des molécules d'eau dans un champ électrique alternatif. Ces ondes peuvent faire fondre certains matériaux. Le temps requis pour que la stérilisation soit complète n'est pas clairement défini dans la littérature. De plus, l'énergie n'étant pas distribuée uniformément sur la cible à stériliser, il est difficile de vérifier si l'ensemble de la zone a été stérilisée. Cette technique est parfois utilisée pour la désinfection, mais d'autres études sont nécessaires pour considérer son utilisation en stérilisation.

## *Stérilisation chimique*

La désinfection chimique des surfaces peut être effectuée avec des liquides, mais ces agents ne sont pas abordés dans la présente revue des procédés de stérilisation car difficilement applicable aux médicaments.

### Gaz - oxyde d'éthylène[1,12,13]

L'oxyde d'éthylène (OE) est un agent alkylant puissant qui détruit les protéines, l'ADN et l'ARN des cellules en inhibant le métabolisme et la réplication cellulaires normaux. Il pénètre plusieurs types de matériaux tels les polymères ou la cellulose. Il peut stériliser les matériaux sensibles à la chaleur et à la radiation. Sa surveillance et la vérification de son efficacité au moyen d'indicateurs chimiques et biologiques sont faciles. Cependant, il est cancérigène et neurotoxique chez l'humain, et des traces d'OE, d'éthylène glycol et de chlorhydrine d'éthylène peuvent se retrouver dans le produit stérilisé, d'où l'importance de bien le nettoyer post-utilisation et de respecter les procédures d'élimination (*wash-out*). Les cycles de stérilisation peuvent être long, de l'ordre de 1 à 7 jours, et les coûts d'utilisation sont élevés. Cette méthode de stérilisation était auparavant largement utilisée, mais est de plus en plus considérée comme hors normes.

### Gaz - plasma de peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$)[1,13]

Dans certains dispositifs de stérilisation, une fréquence radio génère un champ électrique qui entraîne la formation d'un plasma. Les radicaux libres générés pendant la phase plasmatique du cycle ont une action stérilisante. Certains matériaux comme la cellulose, le zinc, le cuivre, le nickel et l'argent ne peuvent tolérer ce procédé. Ce gaz irrite les yeux au contact. Des travaux sont encore nécessaires afin de généraliser sont emploi mais la technique gagne en popularité.

### Gaz - ozone ($O_3$)[12-15]

L'ozone se transforme, par réaction chimique, en oxygène au contact de l'eau ou de métaux, devenant un puissant oxydant qui détruit les microorganismes. Un taux d'humidité supérieur à 80 % est idéal pour son bon fonctionnement. Ce procédé possède une moins bonne pénétration que l'oxyde d'éthylène et est incompatible avec la cellulose, le latex et les polyuréthanes. De commercialisation récente, il est encore peu utilisé.

### Gaz - acide peracétique[1]

L'acide peracétique est un agent oxydant qui dénature les protéines, enzymes et métabolites, et affecte la perméabilité cellulaire. Son action est rapide, de l'ordre de 30 à 45 minutes, et est compatible avec plusieurs matériaux. Les métabolites issus de la dégradation sont non dangereux pour l'environnement, se transformant en acide acétique, en oxygène et en eau. Non compatible avec l'aluminium, l'acide peracétique peut aussi causer des dommages aux yeux et à la peau. Il est d'utilisation courante dans certains hôpitaux européens, surtout avec des isolateurs pharmaceutiques (communément appelés « bulles »).

### Gaz - aldéhyde vaporisé[1]

Ce gaz inactive les microorganismes en alkylant les groupements amine et sulfhydryle des protéines et les atomes d'azote du cycle des bases puriques. Le glutaraldéhyde 2 % est le plus souvent utilisé. Il est compatible avec plusieurs matériaux tel le métal, le plastique et le caoutchouc. Peu coûteux et reposant sur des cycles rapides, de l'ordre de 20 à 90 minutes, il est toutefois irritant pour les voies respiratoires et peut causer des réactions allergiques au contact de la peau. Certaines mycobactéries y résistent.

En somme, plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour stériliser un médicament. Citons entre autres la filtration


© A.P.E.S. tous droits réservés

stérilisante, la chaleur humide (en respectant la compatibilité du médicament avec les matériaux de son contenant, la résistance à la chaleur du médicament et la présence d'eau) et les rayons gamma (selon la disponibilité de la technique). Plusieurs de ces techniques demandent toutefois une collaboration avec d'autres départements et ne sont pas réalisées de routine et quasi jamais en urgence. La technique la plus simple et la plus accessible pour une majorité de départements de pharmacie hospitalière au Québec demeure la filtration stérilisante.

**Filtration stérilisante**

*Généralités*

La filtration stérilisante consiste à faire passer un liquide dans un filtre possédant des pores de 0,22 micron ou moins dans le but de retirer les particules indésirables par trois mécanismes : piégeage dans les canaux du filtre, adsorption sur le filtre par attraction chimique ou électrique et par tamisage, ou exclusion en fonction de la taille des particules[2]. Ainsi, un filtre de 0,22 micron ne devrait pas laisser passer des particules de taille supérieure à 0,22 micron. C'est une filtration stérilisante, car elle permet d'éliminer tous les organismes vivants, même si les endotoxines et les virus peuvent passer au travers de ce type de filtre[3]. C'est d'ailleurs pourquoi les normes demandent les mesures d'endotoxines avant la libération d'un lot de médicaments pour injection préparés par filtration. A noter que l'industrie utilise parfois aussi l'appellation 0,2 micron, dépendamment du mode de fabrication et du résultat obtenu. En pratique, les filtres 0,2 et 0,22 micron sont quasi identiques et leur résultat de filtration est équivalent. C'est la raison pour laquelle ces deux valeurs sont présentes dans les différents tableaux de cet article.

*Vérifications préfiltration*

Avant la filtration, il est suggéré d'irriguer le filtre avec de l'eau stérile ou avec la solution à filtrer pour limiter le volume du médicament qui sera retenu par le filtre et pour se défaire des particules résiduelles indésirables, comme de la poussière, qui pourraient se retrouver du côté stérile du filtre[3]. En pratique, cette manœuvre est rarement effectuée pour éviter les pertes de médicament dans le processus.

Il faut aussi s'assurer que le filtre est compatible avec la solution en vérifiant que celle-ci n'affecte pas les propriétés de rétention des pores du filtre, ce qui libérerait des impuretés dans la préparation filtrée[3]. Par exemple, lors de la filtration d'une solution de phénol avec un filtre constitué de polyéthersulfone hydrophile, le filtre échoue le test d'intégrité post-filtration, puisque la solution de phénol le dissout lors de son passage. Cependant, un filtre de polyfluorure de vinylidène hydrophile réussira le test du point de bulle, toujours après avoir filtré cette même solution.

Certains utilisateurs effectuent un test d'intégrité du filtre avant la filtration[4]. L'idéal reste de se fier aux recommandations du fabricant du filtre et des compagnies pharmaceutiques au cas par cas.

Selon le volume et la nature de la solution à filtrer et le type de filtre, l'utilisation de préfiltres peut rendre le processus de filtration plus rapide. Ils sont ajoutés pour empêcher le filtre de 0,22 micron de se bloquer trop rapidement, ce qui ralentit le processus de filtration. La technique consiste à superposer plusieurs filtres, du plus gros diamètre de pore au plus petit, pour éviter que de grosses particules bloquent trop rapidement le filtre utilisé pour la stérilisation. Sinon il y a risque d'abîmer ce filtre, car la pression va augmenter sur ce dernier[5]. Par exemple, la filtration de certaines solutions sera plus efficace et rapide avec trois filtres consécutifs, soit de 5 microns, de 0,45 micron et de 0,22 micron, plutôt qu'avec un seul filtre de 0,22 micron.

*Types de filtres*

Plusieurs types de filtres existent. Les filtres hydrophiles, les plus courants, permettent de filtrer des solutions, alors que les filtres hydrophobes sont utilisés pour filtrer un gaz, une huile, un solvant ou des solutions hautement acides ou alkalines[3]. Les filtres hydrophobes sont aussi utilisés comme cheminée sur les médicaments injectables de chimiothérapie pour limiter le contact entre l'air et le médicament, et surtout, limiter les déversements[16,17].

Les filtres sont aussi classés selon la taille de leurs pores. Les microfiltres (0,1 à 10 microns) sont utilisés pour filtrer des liquides. Les filtres de 0,22 micron sont utilisés pour une filtration stérilisante (en retirant toutes les bactéries, les levures et les colloïdes), mais ne permettent pas d'éliminer certaines toxines produites par les bactéries et les virus[5]. Les filtres de 0,45 micron sont utilisés pour éliminer plusieurs bactéries[3]. Ces filtres ne permettent pas d'éliminer les bactéries dont la taille est inférieure à 0,45 micron, mais servent souvent de préfiltre pour assainir une solution en retirant les particules grossières avant une filtration plus fine. Les filtres de 5 microns sont utilisés pour la séparation de particules, pour retirer les débris de verres, le pollen ou les grosses particules de la solution, mais ils ne permettent pas d'éliminer la contamination microbienne[3]. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les ultrafiltres et les nanofiltres n'ont que peu d'utilité, car le risque de capturer le médicament filtré est grand, rendant la solution résultante inutile.

La membrane des filtres peut être constituée de plusieurs matériaux, souvent des esters de cellulose, de nylon, de polycarbonate, de téflon, de polyfluorure de vinylidène ou de polyéthersulfone. Ces deux derniers matériaux se lient faiblement aux polypeptides, et sont donc favorisés pour la filtration de solutions contenant des protéines telles que les médicaments des familles des enzymes « ASE » et les immunomodulateurs de réponses biologiques « MAB »[3]. Ce sont les filtres « *low protein binding* ».

*Filtrabilité des médicaments injectables*

Il n'a pas été possible de trouver des informations quant à la filtrabilité pour tous les médicaments recherchés, et si la filtration pouvait se faire avec un filtre de 0,22 micron. Le tableau en annexe de cet article présente les résultats de recherche de filtrabilité stérilisante avec un filtre de 0,22 micron retrouvés pour différents médicaments injectables, avec une recherche élargie aux filtres de 5 microns à l'occasion. Par exemple, au CHU Sainte-Justine, de routine, les solutions injectables suivantes sont filtrées au moyen d'un filtre de 0,22 micron : alcool 100 %, benzoate de sodium et méthadone. Des échantillons sont toujours analysés en microbiologie, avec quarantaine, pour vérifier l'absence de

© A.P.E.S. tous droits réservés

croissance, conformément à la norme OPQ 2014.01. Certains sont aussi envoyés au laboratoire de santé publique du Québec, si requis, pour contrôler la présence d'endotoxines, bien qu'un projet soit en cours pour réaliser les tests d'endotoxines à l'interne[24].

Ce ne sont pas tous les médicaments cependant qui peuvent subir une filtration. Par exemple, comme le montre le tableau en annexe de l'article, la filtration de l'insuline donne des résultats erratiques, entraînant une perte allant à plus de 20 % de sa concentration nominale, non acceptable cliniquement.

En résumé, il faut rappeler que les filtres de 5 microns sont utilisés pour la séparation de particules et qu'ils ne permettent donc pas d'éliminer la contamination microbienne. Les filtres 0,45 micron sont, quant à eux, utilisés pour éliminer plusieurs bactéries, dont le *Serratia marcescens*. Ces filtres ne permettent toutefois pas l'élimination du *Pseudomonas diminuta* et d'autres bactéries dont la taille est inférieure à 0,45 micron. De leur côté, les filtres de 0,22 micron sont utilisés pour la filtration stérilisante, mais ne permettent pas d'éliminer certaines toxines produites par les bactéries et les virus.

*Vérification post-filtration (point de bulle)*

Pour confirmer la réussite du processus de filtration et que le filtre n'a pas été endommagé, il faut vérifier l'intégrité du filtre après son utilisation[3]. Pour ce faire, la technique du point de bulle est très utile pour les petits filtres, car elle est rapide et facile[5]. Le principe du test est qu'un filtre mouillé, comportant de très petits pores, devrait opposer une résistance inversement proportionnelle à la taille des pores et à la taille du filtre si on y pousse de l'air à l'aide d'une seringue[2]. La pression à laquelle des bulles commencent à se former à l'autre extrémité du filtre indique la valeur du point de bulle, c'est-à-dire le point de rupture du filtre en question. La pression nécessaire est unique à chaque modèle de filtre et variera selon l'agent mouillant utilisé, comme décrit au tableau I.

La figure 1 présente le montage nécessaire pour procéder au test de point de bulle classique. À noter que le test d'écoulement direct ou le test de maintien de la pression peuvent être utilisés pour les plus gros filtres et que la réussite de ce test n'exclut pas la réalisation d'un test de stérilité subséquent si une date limite d'utilisation prolongée est souhaitée[2].

Un appareil automatisé disponible sur le marché est équipé d'un réservoir d'air comprimé pour vérifier le filtre automatiquement, limitant la force physique nécessaire pour exécuter le test[2].

Le test du point de bulle classique est effectué en appliquant le protocole présenté à la figure 2 et en respectant le montage de la figure 1. Ce test est entre autres recommandé avec le protocole proposé pour le manomètre *QI medical tester*[MD] *(numéro PG005)* pour tester un filtre de 0,22 micron[18,19].

En pratique, le test du point de bulle au CHU Sainte-Justine a été simplifié afin d'en faciliter l'exécution et de ne pas devoir utiliser d'erlenmeyer ou de bécher d'eau, surtout sous hotte à flux laminaire (procédure présentée à la figure 3).

Les points de bulle de différents filtres sont présentés, par fabricant, au tableau I. Les valeurs peuvent servir à valider l'intégrité du filtre utilisé de façon plus formelle post-filtration.

**Tableau I.** *Points de bulle de différents filtres utilisés en pharmacie, notamment au CHU Sainte-Justine*

| Filtre (µm ou micron) | Point de bulle (≥ livres-force par pouce carré ou PSI)[a] |
|---|---|
| 0,2 en polyéthersulfone hydrophile (bleu) | 51[20] |
| 0,2 en polyéthersulfone hydrophile (gros blanc) | 48[21] |
| 0,22 en polyfluorure de vinylidène (bande jaune) | 50[19] |
| 0,45 en polyéthersulfone hydrophile | 36[20] |
| 5 en copolymère acrylique hydrophile (vert) | 2[22] (difficilement mesurable) |

[a] *Données du fabricant selon le contexte d'utilisation*

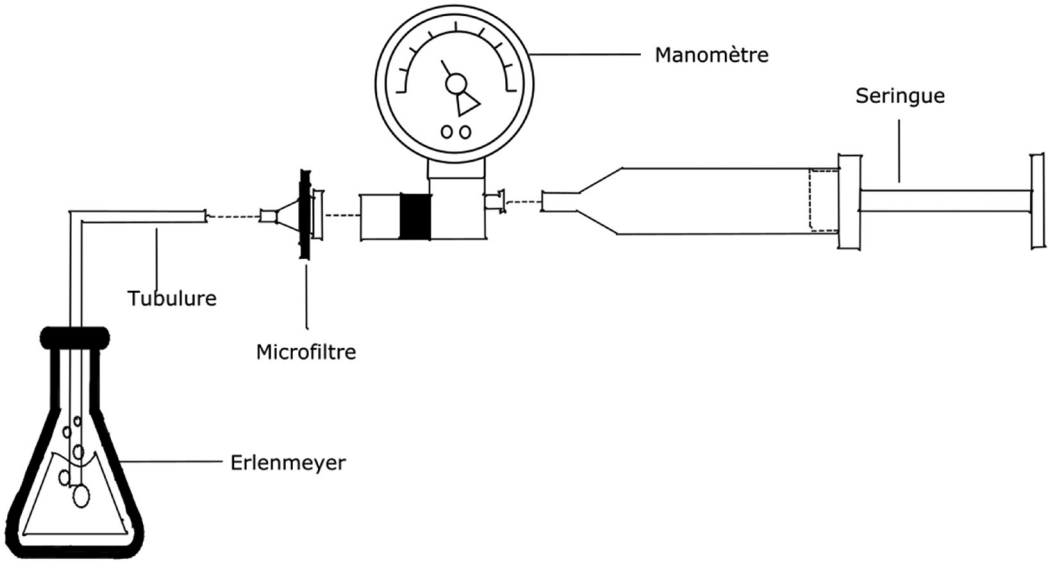



**Figure 1.** *Montage du test du point de bullea*

[a] *L'image est l'œuvre de l'auteur principal de l'article et a été produite à l'aide de l'application Inkscape*[MD]

 © A.P.E.S. tous droits réservés

**Protocole classique pour le test du point de bulle**

1. Remplir une seringue de 20 mL avec environ 10 mL d'eau fraîche et propre (cette eau ne doit pas nécessairement être stérile).
2. Attacher la seringue au filtre et irriguer l'entièreté du filtre.
3. Détacher le filtre à tester de la seringue, puis fixer ce filtre sur le manomètre du point de bulle.
4. Remplir une seringue avec environ 20 mL d'air.
5. Attacher cette seringue sur le manomètre du point de bulle à l'autre extrémité.
6. Relier l'autre côté du filtre à une tubulure dont l'extrémité se trouve dans un erlenmeyer contenant de l'eau.
7. Appuyer sur la seringue en augmentant la pression graduellement jusqu'à apparition de bulles d'air dans l'erlenmeyer d'eau.
8. Arrêter d'augmenter la pression vers 45 à 50 PSI. Cette étape demande une certaine force manuelle avec une bonne pression sur le piston de la seringue.
9. S'il n'y a pas de bulles à 45 PSI, le filtre passe le test. S'il y a des bulles avant 45 PSI, le filtre échoue le test.
10. À noter qu'il faut calibrer la jauge de pression aux intervalles recommandés par le manufacturier de manomètre.

**Figure 2.** *Protocole classique pour le test du point de bulle*[18]

**Protocole simplifié pour la technique du point de bulle au CHU Sainte-Justine**

1. Détacher le filtre utilisé et l'attacher sur le manomètre du point de bulle.
2. Remplir une seringue avec environ 20 mL d'air.
3. Attacher cette seringue sur le manomètre du point de bulle, à l'opposé du filtre.
4. Apposer une pression d'au moins 30 PSI en poussant sur le piston. Cette étape demande une certaine force manuelle.
5. Si au moins 30 PSI sont obtenus en quelques secondes, la filtration est conforme et est probablement réussie.
6. Si moins de 30 PSI sont obtenus, surtout sans pression notable, c'est que le filtre est percé et que la filtration est déficiente.

**Figure 3.** *Protocole simplifié pour la technique du point de bulle au CHU Sainte-Justine*

En l'absence de manomètre, il est possible de relier une seringue avec 20 mL d'air au filtre utilisé et d'appuyer sur le piston. Au relâchement du piston, ce dernier devrait revenir à la position initiale, ou presque, pour des filtres de 0,22 ou même de 0,45 micron. L'inverse est aussi vrai, c'est-à-dire qu'il est possible de tirer le piston et voir si ce dernier revient à sa position initiale. Ce test n'est pas aussi précis que celui du point de bulle, mais permet d'avoir une idée de l'intégrité du filtre en l'absence d'un manomètre. Dans tous les cas, une absence de pression ou une faible pression indiquera un filtre percé, et donc une filtration potentiellement déficiente. À noter que cette technique ne peut pas s'appliquer aux filtres de 5 microns ou aux aiguilles filtrantes, puisque leurs pores sont trop larges pour retenir du liquide et ainsi bâtir une pression suffisante pour être facilement détectée.

## Discussion

Différents procédés de stérilisation sont utilisables en milieu hospitalier. Par exemple, au CHU Sainte-Justine, le département de re-stérilisation utilise la chaleur humide et la stérilisation au plasma de peroxyde d'hydrogène. La chaleur humide peut aussi servir à stériliser certains médicaments liquides s'ils contiennent de l'eau. Les rayons gamma sont une autre option envisageable, mais il faut expédier les médicaments à un centre qui dispose de l'équipement nécessaire et prévoir un délai d'envoi et de traitement avant de récupérer le médicament ou le matériel stérilisé. De plus, de nombreux médicaments ne résistent pas à la chaleur ou aux radiations[5].

En pharmacie, la filtration stérilisante est la méthode la plus accessible et rapide pour assurer la stérilité d'un médicament liquide. Il faut d'abord savoir si le liquide est compatible avec le filtre. Ne pas oublier que la filtration stérilisante n'est pas une technique parfaite : plusieurs facteurs peuvent influencer la filtration et le test du point de bulle. Il n'est pas toujours possible de trouver d'information sur la possibilité de stériliser un médicament par filtration. Le tableau en annexe de l'article contient moins d'information qu'espéré, la littérature mentionnant rarement si un médicament est stérilisable par filtration.

### Facteurs qui influencent la filtration et le test du point de bulle

Les facteurs suivants influencent la filtration d'un liquide et le test d'intégrité suivant la filtration :

- Matériau de la membrane du filtre[2,3]
- Taille du filtre[2]
- Épaisseur de la membrane du filtre[3]
- Taille des pores du filtre[2,3]
  - Il est possible qu'un filtre de 0,22 micron comporte des pores supérieurs à 0,22 micron, car le processus de fabrication du filtre n'est pas parfait (par exemple, l'étirement de la membrane ne se fait pas toujours de manière homogène).
- Température[2,3]
- Type de fluide ou de liquide à filtrer[2,3] : poids, taille, forme de la molécule à filtrer, viscosité, tension de surface, force électrostatique
- Force appliquée lors de la filtration, débit de filtration et temps d'application de la pression[2,3].

Bref, il faut s'appuyer sur les études du fabricant et la littérature pour savoir quel filtre utiliser pour stériliser un médicament précis (voir le tableau en annexe). La filtration peut également être utilisée à d'autres fins que la seule stérilisation, par exemple pour filtrer les médicaments qui seront injectés et permettre d'en retirer des particules afin que l'administration soit moins douloureuse pour les patients. C'est le cas avec le mannitol, pour lequel il faut

© A.P.E.S. tous droits réservés

utiliser un filtre de 0,22 micron pour éviter l'administration de cristaux fréquemment produits par celui-ci[23].

## Conclusion

Cet article se veut un outil pour vérifier la filtrabilité de différents médicaments injectables. Il est fortement recommandé d'appliquer le test du point de bulle, ou minimalement le test d'intégrité sans manomètre, après chaque filtration. Malgré ses limites, la filtration stérilisante peut permettre de stériliser un médicament et est très accessible en pharmacie hospitalière. C'est d'ailleurs bien souvent le seul mode de stérilisation facilement praticable pour les pharmaciens hospitaliers québécois. Il est important de vérifier, dans la littérature ou auprès du fabricant, la filtrabilité du médicament qu'on veut stériliser. Ces informations sont parfois difficiles à trouver puisque les fabricants préparent les médicaments injectables sous forme stérile et qu'ils n'ont souvent pas besoin d'inclure des informations sur la filtrabilité dans la monographie du médicament. C'est là un point qu'il faudrait améliorer dans l'avenir afin de pouvoir mieux desservir les patients.

## Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).


## Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.


## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Recours à l'intelligence artificielle

Les auteurs n'ont pas utilisé d'outil d'intelligence artificielle dans le travail soumis.


## Remerciements

Les auteurs remercient Monsieur Guy Gendron et Madame Nassima Ammar Khodja, qui leur ont permis de visiter le département de stérilisation du CHU Sainte-Justine (URDM), ainsi que des membres du personnel chez Galenova pour la discussion enrichissante sur les méthodes de stérilisation utilisées dans leurs installations. Les personnes nommées ont donné leur autorisation écrite.


## Références


1. CDC. Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities (2008). [en ligne] https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf (site visité le 11 novembre 2020).
2. Thoma L. Basics of sterile compounding: bubble point testing. Int J Pharm Compd 2014;18:54-7.
3. Akers MJ. Sterile filtration. Int J Pharm Compd 2015;19:393-401.
4. Madsen RE, Meltzer TH, Jornitz MW. The Importance of Pre-Use Integrity Testing in Sterilizing Filtration (2007). [en ligne] https://www.pharmtech.com/view/importance-pre-use-integrity-testing-sterilizing-filtration (site visité le 11 novembre).
5. Allen LV, Okeke CC. Considerations for implementing United States pharmacopeia chapter <797> pharmaceutical compounding – sterile preparations, part 5: verification of accuracy, sterility, and sterilization of compounded preparations. Int J Pharm Compd 2008;12:54-60.
6. Radhakrishna ST. Dry heat sterilization. United States Pharmacopeia (USP). Rockville: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2020. 3 p.
7. Radhakrishna ST. Radiation sterilization. United States Pharmacopeia (USP). Rockville: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2020. 5 p.
8. Nordion. Sterilization Services. [en ligne] https://www.nordion.com/services/sterilization-services/ (site visité le 15 novembre 2020).
9. STERIS AST. Traitement par rayonnement gamma. [en ligne] https://www.steris-ast.com/fr/services/irradiation-gamma/ (site visité le 15 novembre 2020).
10. STERIS AST. Traitement par rayons X. [en ligne] https://www.steris-ast.com/fr/services/rayons-x/ (site visité le 15 novembre 2020).
11. STERIS AST. Traitement par faisceau d'électrons. [en ligne] https://www.steris-ast.com/fr/services/faisceau-delectrons/ (site visité le 15 novembre 2020).
12. Radhakrishna ST. Gaseous sterilization. United States Pharmacopeia (USP). Rockville: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2020. 4 p.
13. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Évaluation de solutions de rechange à l'oxyde d'éthylène en stérilisation: plasma de peroxyde d'hydrogène et ozone. Note informative préparée par Raymond M.H. Mayot. AETMIS NI-2009-01:1-66.
14. De Souza Botelho-Almeida T, Lourenço FR, Kikuchi IS, Awasthi R, Dua K, De Jesus Andreoli Pinto T. Evaluating the potential, applicability, and effectiveness of ozone sterilization process for medical devices. J Pharm Innov 2018;13:87-94.
15. Sousa CS, Machado Torres L, Facetto Azevedo MP, De Camargo TC, Uchikawa Graziano K, Lacerda RA et coll. Sterilization with ozone in health care: an integrative literature review. Rev Esc Enferm USP 2011;45:1238-44.
16. Chaperon J, Bérard G, Madore P, Benoît B, Cardinal S, Berger Y. Manuel des politiques et procédures. Pour la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux au CHUS. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; 2008 (révision 22 juin 2011). 121 p.
17. Healthmark. Perforateurs de transfert pour chimiothérapie. [en ligne] https://www.healthmark.ca/fr/produit/perforateurs-et-accessoires-de-transfert-de-medicament-intraveineux/4403-1824-perforateurs-de-transfert-pour-chimiotherapie.html (site visité le 15 novembre 2020).
18. QI Medical. Wizard™ Bubble Point Test – PG005. [en ligne] https://www.qimedical.com/portfolio-items/wizard-bubble-point-test-pg005/ (site visité le 12 novembre 2020).
19. Millipore Sigma. Millex Syringe Filter, Durapore$^{MD}$ (PVDF), Non-sterile. [en ligne] https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/mm/slgv033n?lang=fr&region=CA&cm_sp=InsitecaContent_prodMerch_gruCrossEntropyprodMerch101&fbclid=IwAR2mmbJKq6laZh4u_qwtuYBZz9RyorQvDc5Ylr1-qAC_WHIhaUf4lZv9EF0 (site visité le 7 novembre 2020).
20. Pall Corporation. Supor$^{MD}$ PES Membrane Disc Filters. [en ligne] https://shop.pall.com/us/en/laboratory/microbiological-qc/spoilage-organisms/zidgri78lid (site visité le 9 novembre 2020).
21. Pall Corporation. Supor$^{MD}$ EKV Membrane Filters: Cost-Effective Filtration of Buffers, Tissue Culture Media, and other Biological Fluids. [en ligne] https://shop.pall.com/us/en/laboratory/sterile-filtration-and-clarification/sterile-filtration/zidgri78ma2 (site visité le 9 novembre 2020).
22. Pall Corporation. Versapor$^{MD}$ Acrylic Copolymer Membrane Disc Filters. [en ligne] https://shop.pall.com/us/en/laboratory/sterile-filtration-and-clarification/clarification-and-prefiltration/zidgri78lph (site visité le 9 novembre 2020).
23. Giudice M, Grégoire N, Massicotte A. Manuel de pharmacothérapie parentérale. 4$^{e}$ éd. Ottawa: L'Hôpital d'Ottawa; 2019.
24. Pilon MO, Sullivan T, Forest JM. Exploration d'un test de détection des endotoxines pour les préparations magistrales stériles à risque élevé en Centre hospitalier universitaire. Pharmactuel 2022;55:256-62.


 © A.P.E.S. tous droits réservés

**Abstract**

**Objective:** To explore the different techniques for sterilizing liquid medications that can be applied in hospital settings, with a particular focus on the most commonly used method, filtration, including post-use filter integrity testing using the bubble point technique.

**Background:** In certain situations, it may be necessary to sterilize a liquid medication that was not initially sterile, or whose sterility is in question for any reason, such as a defective vial septum, before administering it to a patient. Several sterilization methods are described in the literature, but not all are readily available for routine use in hospital pharmacy practice.

**Results:** Various sterilization processes applicable in hospital settings are compared. Table I presents the bubble point values of different commercially available filters to validate their post-use performance. Table II describes the filterability of selected injectable medications used in hospital practice. It may serve as a reference tool for pharmacists responsible for supporting sterile compounding services, enabling them to quickly identify the filterability of an injectable medication and determine the most appropriate filter type. Figures are included to further illustrate the bubble point testing technique.

**Conclusion:** Filtration of medications can be a useful practice in hospital pharmacy under certain conditions. Unfortunately, data on sterilizing filtration are lacking for many medications, and additional studies will be required to fill these gaps.

**Keywords:** bubble point, filter, filtration, hospital sterilization, sterile

*This abstract was translated using Microsoft 365 Copilot and subsequently reviewed by the editorial team.*

© A.P.E.S. tous droits réservés