

Certification de salles et d'enceintes de préparation en pharmacie – l'expérience d'un CHU

Julien Tourel, Emmanuelle Delage, Jean-Marc Forest, Roxane Therrien, Jean-François Bussières

Introduction : Il est nécessaire de certifier les équipements utilisés pour la préparation stérile de médicaments. L'Ordre des pharmaciens du Québec a récemment publié ses standards de pratique. Le pharmacien doit s'assurer que les préparations stériles et non stériles sont effectuées conformément aux normes établies.

Problématique : Le pharmacien oeuvrant en milieu hospitalier n'est pas exposé aux aménagements et aux bonnes pratiques de préparations stériles et non stériles pour superviser la certification de ses installations. L'objectif principal de cet article consiste à expliquer le processus de certification des salles et des équipements utilisés en pharmacie.

Résolution de la problématique : Compte tenu de ce cadre normatif, nous avons développé, avec un certificateur externe, un rapport de performance et de certification des installations et des contrôles environnementaux pour les préparations magistrales stériles au CHU Sainte-Justine. Avant d'amorcer ces travaux, nous nous sommes assurés de la qualification du certificateur. Le rapport de certification développé comprend sept critères de conformité et porte sur l'ensemble des zones et enceintes de préparation consacrées à la préparation stérile et non stérile de médicaments ou de médicaments dangereux.

Conclusion : De façon générale, nos installations sont conformes aux normes. Pour répondre au projet de norme de l'Ordre des pharmaciens du Québec, la certification des zones de préparation sera effectuée tous les six mois plutôt qu'annuellement. Les pharmaciens doivent comprendre les obligations relatives à la certification des salles et des enceintes de préparation en pharmacie.

Introduction

Depuis plusieurs décennies, les équipements utilisés pour la préparation stérile de médicaments doivent être certifiés. La norme 95.01 publiée par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) en 1995 mentionne que les politiques et procédures doivent inclure un programme de certification de l'équipement et de la surveillance environnementale (3.2.1), la certification des hottes à flux laminaire au moins une fois l'an par un entrepreneur agréé (12.2.1) et la conservation des données relatives à la certification¹.

En 2010, l'OPQ a publié ses standards de pratique². Le standard 2.2.6 précise que le pharmacien s'assure que les préparations stériles et non stériles sont effectuées conformément aux normes établies. Dans la foulée de la publication des chapitres 795 et 797 de la *United States Pharmacopeia* au cours de la dernière décennie³, l'OPQ a publié en 2012 une nouvelle norme sur les préparations magistrales non stériles⁴. Une nouvelle norme sur les préparations magistrales stériles suivra en 2013⁵.

Si la certification des enceintes de préparation en pharmacie par un certificateur agréé est une pratique courante depuis quelques décennies, la certification des salles de préparation est une nouvelle exigence qui mérite des explications. Ainsi, nous avons développé, en collaboration avec une société externe, une démarche de certification des hottes et des salles de préparation en pharmacie.

L'objectif principal de cet article consiste à expliquer le processus de certification des salles et des équipements utilisés en pharmacie. L'objectif secondaire vise à développer un rapport synthèse type pour en assurer le suivi.

Problématique

Durant sa formation, le pharmacien hospitalier québécois n'est pas exposé aux aménagements et aux bonnes pratiques de préparations pour encadrer la certification de ses installations. Dans la version de travail de la nouvelle norme de l'OPQ sur les préparations stériles en pharmacie publiée en 2011, on décrit la certification en

Julien Tourel, interne en pharmacie, Université de Montpellier et assistant de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Emmanuelle Delage, interne en pharmacie, Université de Montpellier et assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine

Jean-Marc Forest, B.Pharm, M.Sc., est pharmacien et responsable du secteur de préparation et fabrication au CHU Sainte-Justine

Roxane Therrien, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne et responsable du secteur de préparation en hématologie au CHU Sainte-Justine

Jean-François Bussières, B.Pharm., M.Sc., MBA, FCSHP, est chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine et professeur titulaire de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

conditions opérationnelles des installations et des enceintes de préparations stériles comme étant « la certification par un certificateur qualifié alors que le système de chauffage, de ventilation et de climatisation de l'air et les enceintes de préparations stériles sont en opération et que le personnel attitré aux préparations stériles effectue ou reproduit ou simule les activités habituelles de préparations stériles. Lors d'une simulation, le nombre de personnes admises dans les zones contrôlées doit être respecté, et le personnel doit respecter la procédure spécifique de la préparation stérile d'un médicament couramment préparé »⁵.

De façon spécifique, le projet de normes sur les préparations stériles (version finale attendue en 2013) précise notamment au critère 4.3.2 que « les préfiltres de la salle blanche et de l'antichambre doivent être inspectés et remplacés régulièrement selon les recommandations du fabricant. Les filtres à air à très haute efficacité (*High Efficiency Particulate Air*) du système de ventilation des installations doivent être certifiés lors de la certification des installations au moins deux fois par année et remplacés selon les recommandations du fabricant [...] La certification des enceintes de préparations stériles doit être effectuée deux fois par an et lorsqu'ils [les filtres] sont déplacés, lors de réparations majeures et lorsque des contrôles de stérilité positifs pourraient être reliés à l'enceinte de préparations stériles. Les préfiltres de l'enceinte de préparations stériles doivent être accessibles. Ils doivent être inspectés aux trois mois et remplacés si besoin ou selon les recommandations du fabricant »⁵.

Au critère 4.5, on précise aussi que « le registre d'entretien général regroupe tous les registres ou les formulaires où sont notées les informations relatives aux activités d'hygiène et de salubrité des installations, à la certification et à l'entretien des installations, des enceintes de préparations stériles et du matériel utilisé, aux vérifications effectuées du bon fonctionnement des appareils et instruments (étalonnage, température des réfrigérateurs, etc.) et des activités d'hygiène et de salubrité »⁵. En outre, le critère 8.2.1 confirme la nécessité de valider ou de calibrer périodiquement les équipements (p. ex. réfrigérateur, congélateur, incubateur, appareil de prélèvement d'échantillons d'air, etc.)⁵. Il dit en substance qu'un plan d'entretien tenant compte des recommandations du fabricant doit être mis en place et que la maintenance devrait être effectuée au moins annuellement par un technicien qualifié si aucune recommandation du fabricant n'est disponible. Il précise que le « rapport d'entretien doit être conservé au registre d'entretien »⁵.

Au critère 8.2.2 de la version de travail de la norme sur les préparations stériles, on précise que le pharmacien responsable du soutien devrait conserver les certificats des filtres à air à très haute efficacité et des enceintes de préparations stériles émis par les fabricants⁵. On indique aussi que ce pharmacien « doit s'assurer que le person-

nel en place maîtrise les instruments de mesures à utiliser, connaît les spécifications attendues et la procédure à suivre dans le cas d'une non-conformité de la pression, de la température ou de l'humidité des installations. La température et l'humidité des aires classifiées ISO7 et ISO8 doivent être vérifiées et [consignées au moins] une fois par jour. La pression différentielle entre les aires classifiées doit être maintenue constante selon les spécifications décrites précédemment. Les mesures doivent être prises en continu, et un système d'alarme doit être en place afin d'aviser immédiatement le personnel lors d'une non-conformité. Les indicateurs du bon fonctionnement d'un appareil [...] sont surveillés chaque jour et consignés au registre d'entretien »⁵. De plus, certains critères de la norme sur les préparations stériles précisent la nécessité de procéder à un échantillonnage par mètre cube d'air des particules non viables, des particules viables et des particules viables de surface pour les aires classifiées et de l'enceinte de préparations stériles⁵.

En outre, nous pensons qu'une autorité compétente (p. ex. un ordre professionnel, une association professionnelle ou le ministère de la Santé) doit déterminer les critères de qualification d'un certificateur externe chargé de certifier les zones de travail et les équipements, de manière à assurer un encadrement optimal du processus d'appels d'offres publics. Bien que chaque établissement de santé puisse élaborer ses propres critères de compétence pour l'octroi d'un contrat à un certificateur externe, les pharmaciens d'établissement ont besoin de ces recommandations externes.

Au CHU Sainte-Justine, le certificateur retenu actuellement est accrédité par le National Sanitation Foundation (NSF), le Control Environment Testing Association et la norme National Sanitation Foundation SF-49. À noter qu'il existe plusieurs autres sources de certification, notamment le National Environmental Balancing Bureau pour la certification des zones, la norme SEFA-1-2006 du Scientific Equipment Furniture Association pour les hottes chimiques, la norme IEST-RP-CC002.3 pour les hottes à flux laminaire et la norme Control Environment Testing Association CAG-002-2006 pour les isolateurs. Ces certifications peuvent être exigées; il est toutefois conseillé de vérifier les certifications détenues sur le marché au moment de procéder à l'appel d'offres pour éviter un exercice sans soumissionnaire.

L'établissement de santé devrait exiger les attestations d'accréditation et les certificats de calibration des équipements utilisés pour réaliser une certification accompagnée du rapport écrit consécutif à chaque certification. Notons que la norme NSF/ANSI 49-2011 (*Biosafety Cabinetry : design, construction, performance and Field Certification*) de l'American National Standard Institute propose aux fabricants d'enceintes de préparations stériles un cadre normatif international pour la construction, l'aménagement et l'évaluation de la performance

des enceintes de préparations stériles de type biologiques (p. ex. type A2 et B2, telles que celles du CHU Sainte-Justine)⁶. L'annexe F de la norme NSF-49 est conforme à la certification périodique des enceintes de préparations stériles en établissement de santé et inclut les éléments contenus dans le rapport type développé⁶.

En ce qui concerne les préparations non stériles, la norme 2012.01 de l'OPQ précise que « le fonctionnement des hottes chimiques devrait être vérifié annuellement. Les enceintes de sécurité biologique (une enceinte de sécurité biologique est un type d'enceinte de préparations stériles) servant, dans la majorité des cas, à préparer des médicaments dangereux (cytotoxiques, préparations de catégorie 3), doivent être certifiées deux fois par an et les filtres et préfiltres changés selon les recommandations du fabricant. La date de la prochaine certification devrait être notée sur une étiquette autocollante apposée sur l'enceinte de préparation. Les résultats de la certification des enceintes de préparations et les vérifications effectuées sur les hottes chimiques doivent être notés dans le registre de l'entretien »⁴.

Résolution de la problématique

Dans ce contexte, nous avons revu le cadre normatif proposé par l'OPQ ainsi que la documentation afin de bien comprendre le processus de certification des zones et des hottes. Par la suite, nous avons développé en 2008, avec un certificateur externe, un rapport de performance et de certification des installations et des contrôles environnementaux pour les préparations magistrales stériles au CHU Sainte-Justine. Avant d'amorcer ces travaux, nous nous sommes assurés de la certification du certificateur. Le rapport de certification développé porte sur l'ensemble des zones et enceintes de préparations consacrées à la préparation stérile et non stérile de médicaments ou de médicaments dangereux.

Le tableau I présente le profil des zones, des critères, des résultats et des conclusions qui s'est dessiné au cours de la certification de février 2012. En outre, le rapport comporte un schéma des zones, une copie détaillée des mesures, une liste des instruments, y compris la marque, le modèle, le numéro de série, les tests, les dates de calibration réalisées et planifiées et une copie des rapports d'étalonnage des instruments utilisés. Le rapport de certification précise la conformité des différentes zones de préparation.

De plus, avec l'aménagement de deux nouvelles zones pour les préparations magistrales non stériles de médicaments dangereux (p. ex. seringues orales d'immunosuppresseurs) et de poudres chimiques en 2011-2012, le certificateur certifie désormais les hottes chimiques et les zones. De façon générale, nos installations sont conformes, bien que le nombre de changements d'air de l'antichambre à la pharmacie principale soit légèrement inférieur à la cible (c.-à-d. 15 changements d'air par heure

c. 20 changements d'air par heure) et que le gradient de pression de cette antichambre par rapport à la zone de soutien soit inférieur à la cible (c.-à-d. 4,7 c. 10 pascals). Un gradient de pression inférieure à la cible peut nuire au maintien de l'intégrité de la salle. À noter qu'un pouce d'eau équivaut à 248,8 pascals.

Le certificateur fournit un rapport par enceinte (c.-à-d. type d'équipement, manufacturier, modèle, numéro de série, hauteur de fenêtre), y compris les critères de conformité, tels que la fonctionnalité des alarmes (p. ex. alimentation, évacuation, obstruction de filtres), les mesures, les valeurs moyennes et les conclusions. Les critères de conformité portent sur la vitesse d'alimentation en pieds linéaires par minute (*downflow velocity*, soit la mesure d'un flux laminaire à 10 cm en dessous du rebord de l'accès frontal au plan de travail – une hotte de 4 pieds de large nécessite 21 points de mesure tandis qu'une hotte de 6 pieds de large nécessite 33 points de mesure), la vitesse d'accès en pieds linéaires par minute (*inflow velocity*, soit la mesure de la volumétrie d'air externe [pieds cubes] amenée à l'accès frontal de la hotte, divisée par la surface de cet accès frontal [pieds carrés], l'intégrité des filtres, le test de fumée, le décompte particulaire par taille [0,3, 0,5, 1, 3, 5 et 10 microns] et le statut de l'enceinte [c.-à-d. conforme ou non conforme]. Les valeurs « normales » sont indiquées sur la fiche signalétique de chaque enceinte de préparations stériles lors de sa calibration initiale par le fabricant. À noter qu'il existe plusieurs techniques validées afin de mesurer ces différents paramètres. Comme pour les zones certifiées, le certificateur doit indiquer les instruments utilisés, les dates d'étalonnage passées et à venir.

Enfin, en tenant compte du projet de norme actuellement en discussion à l'OPQ, nous avons convenu de réaliser la certification de nos zones de préparation tous les six mois plutôt qu'annuellement. Afin de ne pas nuire aux opérations, la certification est effectuée en fin de journée alors que la production en cours est réduite; s'il semble préférable de la faire en pleine journée, au moment de la production maximale, l'opération demeure difficilement applicable, car elle nuirait à la prestation sécuritaire de soins. Enfin, nous continuons de monitorer quotidiennement dans nos registres, les valeurs des jauges magnéhéliques, qui donnent un historique du bon fonctionnement des filtres de chaque hotte.

Conclusion

Avec la publication prochaine de la nouvelle norme sur les préparations stériles en pharmacie par l'OPQ, les pharmaciens doivent connaître et comprendre les obligations relatives à la certification des salles et des enceintes de préparation en pharmacie. Cet article décrit l'expérience de développement et d'utilisation d'un rapport de certification externe d'un CHU. Le rapport proposé comporte sept critères clés de conformité.

Tableau I : Zones, critères de conformité et résultats de la certification

Critères de conformité ^a	Valeurs cibles	Pharmacie principale (antichambre : 865 pi ³)	Pharmacie principale (salle de préparation ^b : 2 290 pi ³)	Oncologie (vestiaire : 709 pi ³)	Oncologie (antichambre : 610 pi ³)	Oncologie (salle de préparation ^c : 1 830 pi ³)
		Résultats (Nombre de mesures)				
Changement d'air par heure (CAPH)	> 20 CAPH pour antichambre > 30 CAPH pour salle	209 pi ³ /minute, donc 15 CAPH (n = 1)	78 y compris la contribution des hottes (n = 3) sans évacuation externe	105 pi ³ par minute, soit 9 (n = 1)	479 pi ³ par minute, soit 47 (n = 1)	49 + 17 des hottes, soit 66
Intégrité des filtres à air à très haute efficacité avec au moins 10 ug/litre d'aérosol	Pénétration maximale < 0,01 %	Aucune fuite (n = 1)	Aucune fuite (n = 3)	Aucune fuite (n = 3)	Aucune fuite (n = 3)	Aucune fuite (n = 3)
Température et humidité	Entre 18 °C et 23 °C et moins de 60 % de taux d'humidité	18,6 °C et 38,3 % (n = 3)	Non disponible	20,5 °C et 18,5 % (n = 4)	20,7 °C et 18,3 % (n = 4)	21,6 °C et 16,7 % (n = 6)
Luminosité et bruit	Aucune	635 lx et 76,7 dB (A) (n = 3)	448 lx et 82,8 dB (A) (n = 7)	248 lx et 74,3 dB (A) (n = 4)	264 lx et 73,1 dB (A) (n = 4)	720 lx et 80,7 dB (A) (n = 7)
Différentiels de pression pour préparation de médicaments non dangereux	> 10 pascals entre salle de préparation et antichambre et salle de préparation et zone de soutien	+14,7 entre salle de préparation et antichambre +4,7 entre antichambre et zone de soutien +19,1 entre salle de préparation et zone de soutien Salle de préparation en pression positive		Non applicable		
Différentiels de pression pour préparation de médicaments dangereux	< 20 pascals entre salle de préparation et antichambre	Non applicable		-50 pascals entre salle de préparation et antichambre +45 pascals entre vestiaire et antichambre +60 pascals entre vestiaire et zone de soutien -10 pascals entre zone de validation des pharmaciens et salle de préparation Salle de préparation en pression négative		
Décompte particulaire selon ISO-14644-1 avec au moins 28 litres d'air échantillonné	< 3 520 000 particules de plus de 0,5 microns pour antichambre < 352 000 pour salle et antichambre en oncologie	119 677 ± 18 677 (n = 3)	35 265 ± 57 224 (n = 7)	117 402 ± 76 278 (n = 4)	33 962 ± 18 814 (max. 56 539) (n = 4)	11 305 ± 3313 (max. 14 011)

a : Le certificateur peut faire un test de récupération après l'augmentation de la charge particulaire simulée

b : Six hottes de type A2 et une hotte de type IIB3 évacuées à 70 %

c : Deux hottes de type IIB2 évacuées à 100 % sans recirculation et une hotte de type A2 pour les médicaments non dangereux

CAPH : Changement d'air par heure

dB(A) : décibels ajustés

Remerciements

Les auteurs remercient Chris Tzinevrakis de RD Service Nicram, technicien, pour sa relecture et ses commentaires.

Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Jean-François Bussières

Chef du Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Tél. : 514 345-4603

Télec. : 514 345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 95.01. La préparation des produits stérile en pharmacie. [en ligne] http://www.opq.org/cms/Media/801_38_fr-CA_0_norme_95_01_produits_steriles.pdf (site visité le 24 avril 2012).
2. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. [en ligne] <http://opq.org/fr-CA/publications/standards-de-pratique/> (site visité le 24 avril 2012).
3. United States Pharmacopeia. USP Compounding Standards and Resources. [en ligne] <http://www.usp.org/usp-healthcare-professionals/compounding> (site visité le 24 avril 2012).
4. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2012.01. Préparations magistrales non stériles en pharmacie. [en ligne] http://www.opq.org/cms/Media/1088_38_fr-CA_0_Norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf (site visité le 24 avril 2012).
5. Ordre des pharmaciens du Québec. Groupe de travail sur les préparations magistrales stériles et non stériles en pharmacie. Version de travail pré-publiée le 24 février 2011 [en ligne] <http://www.opq.org> (site visité le 24 avril 2011).
6. National Sanitation Foundation (NSF). International Standard – American National Standard for Biosafety Cabinetry – Norme 29-2011.

Certification of preparation rooms and fume hoods in pharmacy: the experience of a university health centre

Introduction: It is necessary to certify the equipment used for the preparation of sterile products. The *Ordre des pharmaciens du Québec* has recently published its standards of practice. The pharmacist must ensure that the preparation of sterile and non-sterile products is in compliance with established standards.

Problem: The pharmacist working in a hospital environment has little experience with the space arrangements and best practices of sterile and non-sterile product preparation enabling him or to better supervise the certification process. The main objective of this article is to explain the certification process of the rooms and equipment used in pharmacy.

Problem resolution: Considering this normative framework, at the *CHU Sainte-Justine* we developed along with an external certifying agent a performance and certification report of the premises and environmental controls for compounded sterile products. Prior to starting these tasks, we verified the qualifications of the certifying agent. The certification report consists of seven compliance criteria and deals with all zones and fume hoods dedicated to the preparation of sterile and non sterile drugs and for hazardous drugs.

Conclusion: In general, our premises comply with standards. In response to the *Ordre des pharmaciens du Québec* project on standards, the certification of zones of preparation will be done every six months instead of annually. Pharmacists should understand the duties related to the certification of rooms and fume hoods in pharmacy.