

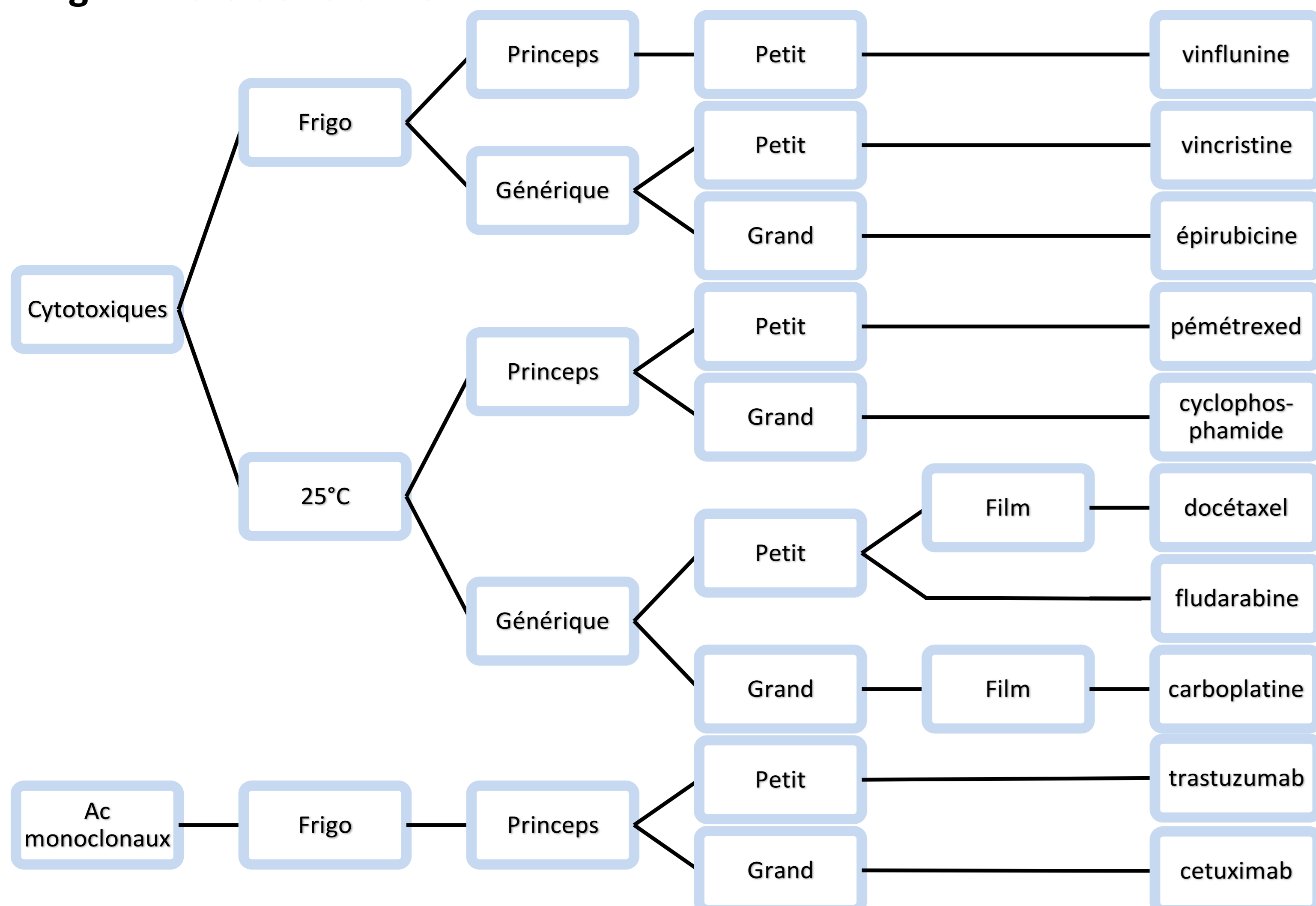
**Introduction** : La production en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) impose l'introduction de matériels avec une contamination microbiologique et chimique maîtrisées. Ainsi, la plupart des unités de préparation des chimiothérapies ont instauré un essuyage de l'ensemble des flacons des spécialités pharmaceutiques avec un désinfectant-détergent. Le manque d'efficacité de la décontamination chimique par essuyage a déjà été démontré dans un travail précédent [1]. L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'intérêt de la décontamination microbiologique de surface des flacons des spécialités pharmaceutiques.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### I) Matériels : Critères de choix des flacons

- Le travail a porté sur **8 spécialités cytotoxiques** (vinflunine, vincristine, épirubicine, pémétréxed, docétaxel, fludarabine, carboplatine, cyclophosphamide) et **2 anticorps monoclonaux** (trastuzumab et cetuximab).
- Les critères de choix ont été (Fig.1) :
  - Conditions de conservation des spécialités : température ambiante versus froid (+2 ° - +8 °C),
  - Taille des flacons : petit (< 25 mL) versus grand (≥ 25 mL),
  - Nature de la spécialité : Princeps versus Générique,
  - Présence versus absence de film protecteur autour du flacon.

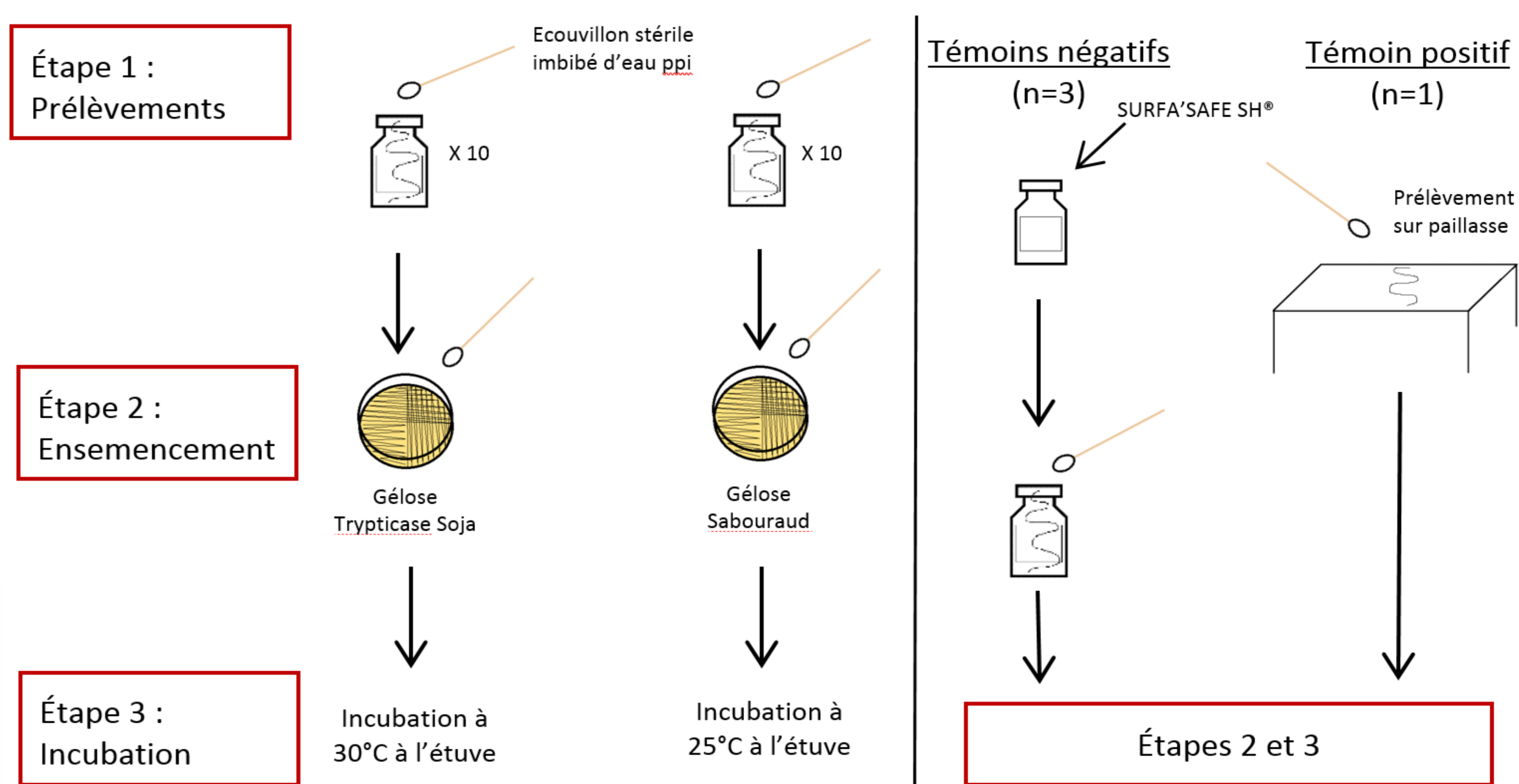
Fig.1. Arbre décisionnel



### II) Méthode de contrôle

Pour chaque spécialité :

- 10 flacons numérotés de 1 à 10 ont été prélevés sous hotte à flux d'air laminaire, à l'aide d'écouvillon stérile (Copan®) imbibé de 50 µL d'eau ppi, successivement ensemencé sur **gélose Trypticase Soja** et **gélose Sabouraud**.
- Pour chaque milieu : **3 flacons témoins négatifs** préalablement nettoyés au détergent-désinfectant à base d'ammonium quaternaire et de tensio-actif cationique (SURFA'SAFE SH®) et **un témoin positif** prélevé sur une paillasse de laboratoire.



- L'ensemble des milieux de culture est incubé à l'étuve : milieux Sabouraud à 25 °C et Trypticase Soja à 30 °C, respectivement pour le développement des champignons et des bactéries.
- Un dénombrement des germes est réalisé à J3 et J7.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

- Sans décontamination microbiologique préalable des flacons, **4 flacons sur les 100 testés ont présenté des cultures bactériennes positives à J7** : **vinflunine** (1 flacon avec 5 UFC), **carboplatine** (2 flacons avec 1 UFC chacun), **docétaxel** (1 flacon avec 1 UFC).
- Compte tenu du seuil fixé de contamination microbiologique de surface dans une ZAC de classe C (ISO 7) en activité : 25 UFC/gélose de contact de 55 mm, la contamination microbiologique des flacons n'est pas significative (ensemble des flacons ont une surface ≥ 2,4 cm<sup>2</sup>).
- Aucune présence de fongique** n'a été mise en évidence à la surface des flacons.
- La contamination microbiologique des flacons n'est pas fonction des conditions de conservation, de la taille des flacons, de la nature de la spécialité et de la présence ou non d'un film protecteur.
- Cette contamination microbienne résiduelle des flacons est facilement éliminée lors du cycle de stérilisation des isolateurs, la qualification de performance ayant démontré une efficacité de la stérilisation sur 10<sup>6</sup> spores de *Bacillus subtilis* ou *Bacillus stearothermophilus*.

## CONCLUSION

La contamination microbiologique initiale de surface des flacons s'est révélée très faible (4 flacons sur 100 testés). L'essuyage des flacons est une opération répétitive, chronophage et coûteuse : environ 3h pour 1000 flacons de spécialités. Compte tenu de ces résultats et des résultats de l'étude sur la décontamination chimique [1], il a été décidé de supprimer cette étape en insistant sur la qualification régulière des cycles de stérilisation des isolateurs et sur la nécessité du port de gants lors de toute manipulation des flacons. Il est également nécessaire de renforcer les cahiers des charges dans les appels d'offre des génériques afin d'assurer la propreté chimique et microbiologique des flacons.