

## Normes de préparation de produits stériles en pharmacie au Québec

### Standards for the preparation of sterile products in pharmacy in Quebec

Maude Gobeil<sup>1</sup>, Hélène Boyer<sup>2,4</sup>, Josée Robillard<sup>3,4</sup>, François E. Lalonde<sup>4,9</sup>, Denis Pelletier<sup>4,5</sup>,  
Mélanie Richer<sup>4,6</sup>, Xavier Lessard<sup>4,7</sup>, Jean-Marc Forest<sup>4,8</sup>

<sup>1</sup> Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec), Canada

<sup>2</sup> Département de pharmacie, Hôpital Anna-Laberge, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Châteauguay (Québec), Canada

<sup>3</sup> Département de pharmacie, Hôpital Pierre-Boucher, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Est, Longueuil (Québec), Canada

<sup>4</sup> Membre du Groupe de travail sur les préparations stériles de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Montréal (Québec), Canada

<sup>5</sup> Hôpital général de Montréal, Département de pharmacie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec), Canada

<sup>6</sup> Département de pharmacie, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec), Canada

<sup>7</sup> Service de soutien - courte durée, Département de pharmacie, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec), Canada

<sup>8</sup> Secteur fabrication, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec), Canada

<sup>9</sup> Permanence de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, Montréal (Québec), Canada

**Résumé.** La préparation de produits stériles nécessite un cadre normatif strict afin de standardiser et d'optimiser les pratiques. Au printemps 2014, l'Ordre des pharmaciens du Québec a donc révisé sa norme existante et publié deux nouvelles normes relatives à la préparation de produits stériles. Plusieurs recommandations supplémentaires et modifications ont été ajoutées à la norme existante, datant de 1995, pour assurer une meilleure protection du public, dont le recours à un équipement de protection individuel, à des procédures aseptiques strictes et à la détermination de date limite d'utilisation des préparations. Le tout a conduit à deux normes indépendantes à l'attention des pharmaciens responsables à l'encadrement de la préparation de produits stériles au Québec. L'une concerne les produits stériles non dangereux (norme 2014.01) et l'autre, les produits stériles dangereux (norme 2014.02). Le pharmacien évoluant à travers ce type de pratique doit bien connaître les divers aspects de ces normes afin de contribuer au maintien de la qualité et à l'absence de contamination des préparations stériles. Il lui importe en outre d'assurer la sécurité du personnel affecté à la préparation de produits stériles dangereux, qui encourt des risques non négligeables si les exigences ne sont pas intégralement respectées.

**Mots clés :** norme, préparations stériles, date limite d'utilisation, politiques et procédures

**Abstract.** The production of sterile preparations requires a strict regulatory framework in order to standardize and optimize aseptic techniques. In spring 2014, the Ordre des pharmaciens du Québec has reviewed its existing guidelines and published two new standards for sterile preparations. Several recommendations and modifications have been added to the existing 1995 standard to provide greater public protection, including the use of the required protective garb, strict aseptic procedures and determination of the Beyond-Use Date of the preparations. Two independent standards are now available for pharmacists who supervise the production of sterile preparations in Quebec. One concerns non-hazardous sterile preparations (standard 2014.01) and

**Correspondance :** J.-M. Forest

<jean-marc.forest.hsj@sss.gouv.qc.ca>

the other concern hazardous sterile preparations (standard 2014.02). Pharmacist involved in this type of practice must be familiar with the various aspects of these standards in order to maintain the quality and to minimize microbial and chemical contamination. It is also important to ensure the safety of the assigned personnel to the compounding of hazardous sterile preparations which must fully respect the requirements to avoid significant risks.

**Key words:** standard, sterile preparations, beyond-use date, policies and procedures

## Contexte

Depuis de nombreuses années, le domaine pharmaceutique s'est grandement complexifié et plusieurs classes thérapeutiques de médicaments (p. ex. : antibiothérapie et chimiothérapie injectables) requièrent une préparation dans un environnement contrôlé pour assurer la qualité des produits et la sécurité constantes des patients. Dans le domaine pédiatrique entre autre, plusieurs médicaments font encore l'objet de préparations magistrales, notamment les produits stériles, en raison du manque de formulations commerciales adaptées à cette population. Cette situation a incité l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) à publier en 2014 deux normes actualisant celle de 1995 [1]. La norme 2014.01 concerne la préparation de produits stériles non dangereux [2] et la norme 2014.02, celle des produits stériles dangereux [3], autant pour le milieu communautaire que pour le milieu hospitalier. Ces deux normes miroirs formulent des conditions à respecter ainsi que des règles de bonne pratique favorisant des préparations exemptes de tous contaminants afin de maintenir la qualité des produits. La norme 2014.02 aborde également la protection du personnel contre les risques d'exposition chimique liés aux produits dangereux, de la réception du médicament jusqu'à son administration.

Les départements de pharmacie ont l'obligation de se conformer aux exigences de ces deux normes, notamment en élaborant des politiques et procédures sur les différents aspects de la préparation de produits stériles non dangereux et dangereux. Pour aider les départements de pharmacie des établissements de santé à se conformer à ces normes, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.), une organisation formée en vertu de la loi sur les syndicats professionnels, a créé le Groupe de travail sur les préparations stériles (GTPS) en 2011. Le principal mandat du GTPS est de mettre à la disposition des départements de pharmacie des modèles de politiques et procédures et des outils qui tiennent compte des exigences des deux normes.

## Objectif

Le présent document offre un aperçu des deux normes de pratique concernant la préparation de produits stériles en pharmacie au Québec. L'attention sera dirigée vers le

processus de préparation aseptique, l'habillement, la méthode de détermination de la date limite d'utilisation des produits stériles (DLU) ainsi que la formation et l'évaluation du personnel.

## Résultats

Les deux normes de l'OPQ s'inspirent du chapitre <797> de l'*United States Pharmacopeia-National Formulary* (USP-NF) en vigueur aux États-Unis depuis 2004 [4]. Elles s'appuient également sur l'avis d'un groupe de travail sur les préparations magistrales stériles et non stériles de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Entre la norme précédente de 1995 et celles de 2014, un document intitulé « Conditions requises pour la préparation des produits stériles en pharmacie » a été publié en 2010 et a servi de document de transition [5]. Les normes et le document sur les conditions requises ont occasionné des rénovations majeures des zones contrôlées des départements de pharmacie des établissements de santé au Québec. En 2013, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec, qui veille au maintien, à l'amélioration et à la restauration de la santé des Québécois, a jugé bon de produire son propre document « Aires réservées aux préparations stériles (Unité de pharmacie) », afin de préciser plusieurs paramètres de construction [6].

En octobre 2017, l'OPQ a ajouté et publié un addenda aux deux normes de 2014. L'un des points principaux concerne l'ajout d'une section portant sur la DLU lors de toute modification apportée aux conditions d'entreposage.

Il faut rappeler que, au Québec, le système de distribution des médicaments est basé largement sur le concept de l'unidose (dose unique), avec une personnalisation de la production. Ce système de distribution nominative sur 24 heures de médicaments, tant stériles que non stériles, implique un service au nom du patient pour 24 heures à la fois, ce qui nécessite que la préparation soit faite le jour même ou la veille de l'administration. Si certaines préparations en lots sont effectuées à l'avance, elles ne sont pas moins servies individuellement. C'est d'ailleurs l'une des exigences normatives de l'OPQ, avec la constitution du dossier patient. La fabrication industrielle de produits stériles en vrac est soumise aux exigences de Santé Canada, qui est une instance fédérale.

Seules les préparations stériles, individuelles ou en lots, destinées aux patients sont réglementées par l'OPQ, provincialement.

Le *tableau 1* fait état des sections présentes dans les deux normes québécoises et dont plusieurs sont discutées dans cet article.

**Tableau 1.** Contenu des normes 2014.01 et 2014.02 sur la préparation de produits stériles en pharmacie.

Sujets traités	Norme 2014.01	Norme 2014.02
CADRE RÉGLEMENTAIRE :		
- Préparation en pharmacie	X	X
- Lois et règlements particuliers liés aux produits dangereux		X
CONDITIONS REQUISES POUR LA PRÉPARATION DE PRODUITS STÉRILES :		
- Personnel	X	X
- Politiques et procédures	X	X
- Installations et équipement pour la préparation de produits stériles	X	X
- Registre d'entretien général	X	X
PRÉPARATION DE PRODUITS STÉRILES EN PHARMACIE :		
- Date limite d'utilisation et méthode de détermination	X	X
- Protocoles de préparation de produits stériles	X	X
- Registre des préparations de produits stériles	X	X
- Dossier patient	X	X
- Conduite du personnel dans les aires réservées aux activités liées à la préparation de produits stériles	X	X
- Processus de préparation aseptique de produits stériles	X	X
- Emballage	X	X
- Entreposage	X	X
- Transport et livraison des préparations de produits stériles complétées	X	X
- Rappel de produits stériles ou de préparations de produits stériles complétées	X	X
- Gestion des incidents et des accidents	X	X
- Gestion des déchets	X	X
- Situation particulière : mise en seringue d'un produit pour une administration sous-cutanée (insuline seulement)	X	
- Réception et entreposage des produits dangereux		X
- Situation particulière : préparation de la solution de bacille de Calmette-Guérin (BCG)		X
PROGRAMME D'ASSURANCE DE LA QUALITÉ DES PRÉPARATIONS DE PRODUITS STÉRILES :		
- Contenu du programme	X	X
- Résultats et niveaux d'action	X	X
- Contrôle de l'équipement et des installations	X	X
- Assurance de la qualité du processus de préparation aseptique pour le personnel	X	X
- Assurance de la qualité des préparations de produits stériles effectuées	X	X
- Documentation des activités de contrôle de la qualité	X	X

## **Notions générales tirées des normes 2014.01 et 2014.02 de l'OPQ pour les locaux réservés à la préparation des produits stériles**

### **Salle blanche**

La salle blanche est une pièce étanche dans laquelle les propriétés de l'atmosphère (température, hygrométrie, teneur en particules et en micro-organismes, pression et mouvement de l'air, etc.) sont contrôlées. Les paramètres fonctionnels de la salle sont maintenus à un niveau précis. Les différents paramètres visés pour la salle blanche sont décrits dans le *tableau 2* (produits stériles non dangereux) et le *tableau 3* (produits stériles dangereux). Elle est conçue de façon à réduire le plus possible l'introduction, la génération et la rétention de particules à l'intérieur [2, 3].

### **Sas**

Le sas est l'enceinte ou le passage clos. Il est muni de deux portes dont le système de fermeture permet de n'ouvrir qu'une porte à la fois pour donner accès à la zone de soutien ou à la salle blanche, en maintenant ces milieux isolés l'un de l'autre. Les différents paramètres visés pour le sas sont décrits dans le *tableau 4* (produits stériles non dangereux) et le *tableau 3* (produits stériles dangereux).

Selon la norme 2014.01 (produits non dangereux), le sas est habituellement séparé en deux espaces délimités visuellement [2, 3] :

- zone dite « microbiologiquement propre », attenante à la salle blanche de préparation de produits stériles ;
- zone dite « microbiologiquement souillée » attenante à la zone de soutien de préparation de produits stériles.

Selon la norme 2014.02 (produits dangereux), le sas est aussi divisé en deux sections :

**Tableau 2.** Paramètres fonctionnels de la salle blanche pour la préparation de produits stériles non dangereux.

- La salle blanche doit être maintenue en pression positive par rapport au sas et aux autres espaces environnants.
- Le différentiel de pression doit être d'au moins 5,0 Pa (idéalement entre 5,0 Pa et 12,5 Pa) par rapport au sas. Il faut cependant noter que les plus petites valeurs du différentiel de pression peuvent être plus difficiles à mesurer et à maintenir.
- Une classification ISO 7 doit être maintenue dans la salle blanche dans des conditions opérationnelles (dynamiques).
- Les changements d'air d'alimentation par heure sont de 30 ou plus. Selon la taille de la pièce et le nombre de personnes qui y travaillent, un nombre plus élevé de changements d'air d'alimentation par heure peut être requis.
- La température ambiante contrôlée doit être maintenue entre 18 et 23 °C en tenant compte du confort pour les employés. Il ne faut pas dépasser 25 °C pour la conservation des médicaments.
- Le taux d'humidité relative se maintient idéalement entre 30 et 60 %.

Tableau tiré de la norme 2014.01 (page 21) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).

**Tableau 3.** Paramètres fonctionnels de la salle blanche et du sas pour la préparation de produits stériles dangereux.

- La salle blanche doit être maintenue en pression négative par rapport au sas et aux autres espaces environnants.
- Le différentiel de pression entre la salle blanche et les espaces environnants (pharmacie ou autre) doit se situer entre -2,5 Pa et 0.
- Le différentiel de pression entre le sas et la salle blanche (PC - PD) doit être de plus de 5,0 Pa dans le but de maintenir un écoulement d'air unidirectionnel du sas vers la salle blanche.
- Le sas doit être maintenu en pression positive par rapport au local non contrôlé adjacent au sas ou à la zone de soutien. Le différentiel de pression doit être d'au moins 5,0 Pa par rapport à la zone de soutien adjacente au sas.
- Une classification ISO 7 doit être maintenue dans la salle blanche et dans le sas dans des conditions opérationnelles (niveau de propreté de l'air en conditions dynamiques).
- Les changements d'air d'alimentation par heure sont de 30 ou plus. Selon la taille de la pièce et le nombre de personnes qui y travaillent, un nombre plus élevé de changements d'air d'alimentation par heure peut être requis.
- La température ambiante contrôlée se maintient entre 18 et 23 °C en tenant compte du confort pour les employés. Il ne faut pas dépasser 25 °C pour la conservation des médicaments.
- Le taux d'humidité relative se maintient idéalement entre 30 et 60 %.

Tableau tiré de la norme 2014.02 (page 25) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada)

**Tableau 4.** Paramètres fonctionnels du sas pour la préparation de produits stériles non dangereux.

- Le sas doit être maintenu en pression positive par rapport au local non contrôlé adjacent au sas ou à la zone de soutien.
- Le différentiel de pression doit être au moins de 5,0 Pa (idéalement entre 5,0 Pa et 12,5 Pa) par rapport au local non contrôlé adjacent au sas ou à la zone de soutien. Il faut cependant noter que les plus petites valeurs du différentiel de pression peuvent être plus difficiles à mesurer et à maintenir.
- Une classification ISO 8 doit être maintenue dans le sas dans des conditions opérationnelles (dynamiques).
- Les changements d'air d'alimentation par heure sont de 20 ou plus. Selon la taille de la pièce et le nombre de personnes qui y travaillent, un nombre plus élevé de changements d'air d'alimentation par heure peut être requis.
- La température ambiante contrôlée se maintient entre 18 et 23 °C en tenant compte du confort pour les employés.
- Le taux d'humidité relative se maintient idéalement entre 30 et 60 %.

Tableau tiré de la norme 2014.01 (page 23) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).

- zone dite « microbiologiquement propre », avoisinant la zone souillée d'un côté et la salle blanche de l'autre. Même si cette zone est dite « propre », lorsque des produits dangereux sont préparés dans la salle blanche, elle est dite « contaminée » chimiquement ;
- zone dite « microbiologiquement souillée », située à l'entrée du sas, dans la section avoisinant la zone de soutien. Même si cette zone est dite « souillée », lorsque des produits dangereux sont préparés dans la salle blanche, elle est dite « propre » chimiquement.

## Zone de soutien

Attendant au sas, la zone de soutien est un espace réservé, ou une salle fermée selon les besoins, qui sert aux activités de soutien à la préparation de produits stériles [2, 3].

Les différentiels de pressions demandés sont indiqués sur la *figure 1* (produits stériles non dangereux) et la *figure 2* (produits stériles dangereux). La répartition générale des locaux est représentée sur la *figure 3* (produits stériles non dangereux et dangereux).

## Processus de préparation aseptique et habillage

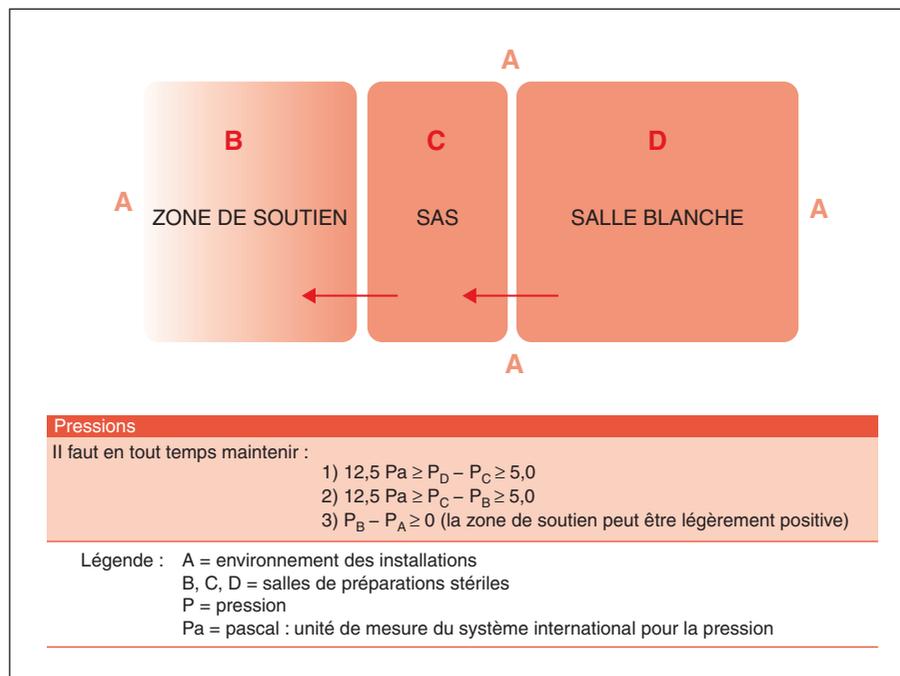
Cette section expose les principes généraux qu'invoquent l'OPQ en émettant les deux normes québécoises de 2014, portant sur le processus de préparation aseptique et l'équipement de protection individuel (EPI) requis. Elle inclut les spécifications associées à la préparation des produits stériles dangereux.

## Hygiène des mains, des avant-bras et habillage

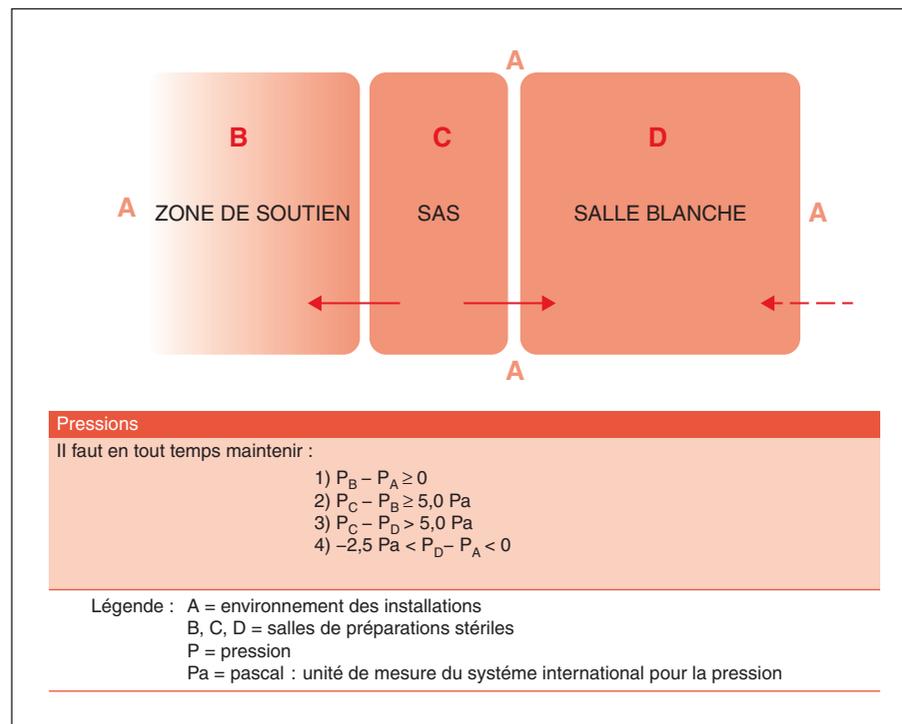
Afin de maintenir le plus haut niveau d'asepsie possible, l'hygiène des mains, des avant-bras, ainsi que l'habillement, doivent se faire selon une séquence précise qui est détaillée dans les politiques et procédures de l'établissement.

L'EPI nécessaire à la préparation de produits stériles non dangereux comprend des couvre-chaussures, un bonnet qui couvre complètement les cheveux, un couvre-barbe (le cas échéant), un masque de procédure de type « chirurgical » pour protéger le produit, une blouse protectrice propre (faite de matériel à faible émission de particules et ajustée au cou et aux poignets), une paire de gants stériles non poudrés [2]. L'EPI se revêt et se retire dans la zone « microbiologiquement propre » du sas, attenante à la salle blanche.

L'EPI nécessaire à la préparation de produits stériles dangereux comprend certaines modalités supplémentaires et se revêt dans la zone propre chimiquement à l'entrée du sas [3, 7]. Le préparateur doit enfiler deux paires de gants et les changer régulièrement lors des activités de préparation se déroulant dans la salle blanche. Les poignets de la première paire doivent remonter sous les manches de la blouse et les poignets de la deuxième viennent par-dessus [3]. Il doit aussi porter une blouse protectrice imperméable, spécialement conçue pour la chimiothérapie. Ce vêtement est jetable et non réutilisable. En ce qui a trait à l'habillement lors du nettoyage de l'enceinte de sécurité biologique (ESB), les préparateurs doivent porter en outre « une visière de sécurité couvrant le visage ou des lunettes de sécurité combinées à un masque à cartouche [3] ». Une fois la préparation terminée, l'EPI doit être retiré dans la zone contaminée chimiquement du



**Figure 1.** Différentiels de pressions entre les différents locaux pour la préparation des produits stériles non dangereux. Figure tirée de la norme 2014.01 (page 24) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).



**Figure 2.** Différentiels de pressions entre les différents locaux pour la préparation des produits stériles dangereux. Figure tirée de la norme 2014.02 (page 26) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).

sas, selon la description rigoureuse des étapes définies dans les politiques et procédures [3, 7].

### Introduction des produits et du matériel dans la salle blanche

Avant d'introduire les produits et le matériel dans la salle blanche, le personnel doit retirer les emballages cartonnés pour éviter la génération de particules. Seuls les emballages propres peuvent pénétrer dans cette zone contrôlée. De plus, les produits et le matériel doivent être préalablement désinfectés avec des lingettes ou compresses stériles, faibles en résidus et imbibées d'alcool isopropylique (AIP) à 70 % [2, 3]. Par la suite, l'ensemble du matériel désinfecté doit être déposé dans un récipient en plastique ou en acier inoxydable pour permettre son passage de la zone de soutien, ou du sas, vers la salle blanche.

### Nettoyage et désinfection de l'enceinte de préparation stérile (EPS)

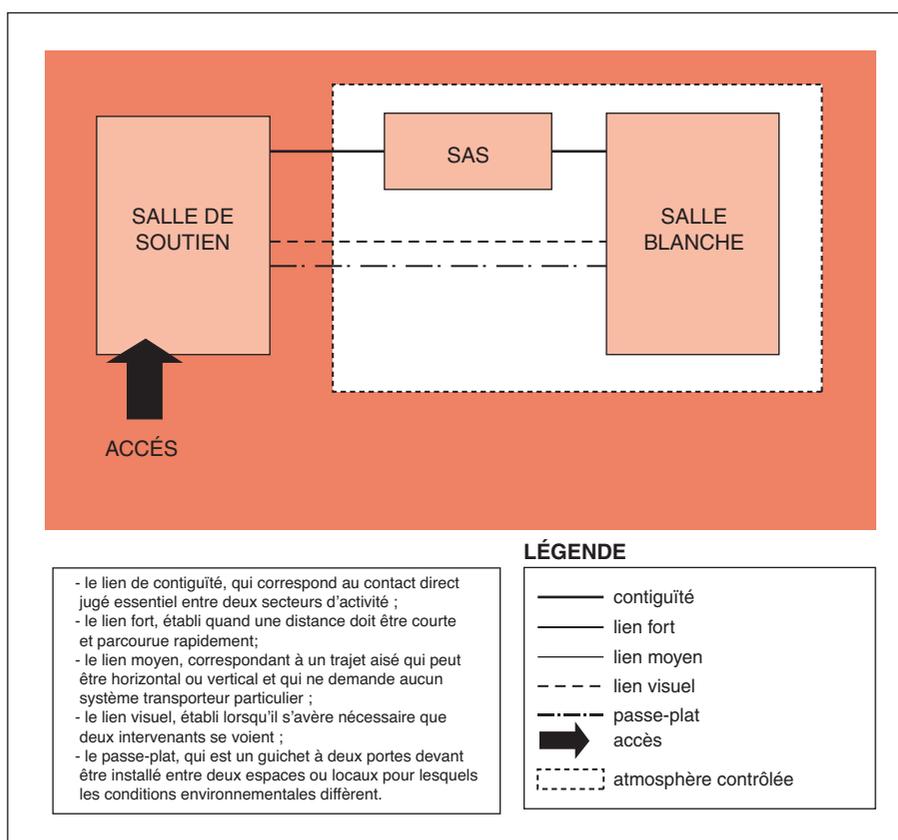
#### ou de l'enceinte de sécurité biologique (ESB)

Lors du nettoyage et de la désinfection de l'enceinte, le personnel doit respecter certaines conditions. D'abord, avant d'entreprendre le processus, les préparateurs doivent se désinfecter les mains gantées avec de l'AIP à

70 % qu'ils laissent sécher ensuite. Puis ils doivent changer les compresses de nettoyage imbibées d'eau stérile à la suite de chaque section nettoyée. Cette étape est suivie d'une désinfection à l'aide de compresses stériles imbibées d'AIP à 70 %. L'EPS et l'ESB doivent être nettoyés au moins une fois par jour et désinfectés deux fois par jour, soit au début et à la fin de la journée de travail. Le personnel doit éviter en tout temps d'entrer la tête et le haut du corps dans l'enceinte de préparation [2, 3].

### Décontamination et désactivation supplémentaires de l'ESB

Puisque l'AIP à 70 % ne possède pas les propriétés permettant d'inactiver les produits dangereux, le risque de contamination chimique subsiste. Une décontamination quotidienne de surface doit donc précéder l'étape de désinfection. Elle s'effectue avec un mélange d'eau et de détergent, par exemple un ammonium quaternaire, et se termine par un rinçage à l'eau stérile [3]. Le travail de désactivation avec de l'hypochlorite de sodium à 2,4 %, « suivi d'une neutralisation par le thiosulfate de sodium à 1 % est effectué une fois par mois et lors d'un déversement important ou si on soupçonne une contamination [3] », il est toujours suivi d'un lavage à l'eau stérile et d'une désinfection à l'alcool. Le tout selon la séquence suivante :



**Figure 3.** Répartition générale des locaux réservés à la préparation de produits stériles. Figure tirée du document *Aires réservées aux préparations stériles - Unité de pharmacie* (page 11). MSSS, 2016.

désactivation (10 minutes), neutralisation (1 minute), rinçage et désinfection.

### Vérification des préparations

Pour s'assurer que le processus de préparation aseptique soit réalisé adéquatement, un pharmacien ou son délégué doit procéder à une vérification de manière à valider les ingrédients employés, les quantités mesurées et les techniques de manipulation exécutées par le personnel. La vérification peut se faire par observation directe, à travers une baie d'observation si elle permet la lecture précise du nom des ingrédients ainsi que des quantités mesurées ou par l'intermédiaire d'une caméra numérique avec ou sans prise de photo [2, 3].

### **Méthode de détermination de la date limite d'utilisation (DLU) des produits stériles**

#### **Date limite d'utilisation (DLU)**

La norme 95.01 de l'OPQ était peu explicite au sujet de la détermination de la date de péremption des produits

stériles comparativement aux nouvelles normes en vigueur. Pourtant, la détermination de la DLU s'avère une étape essentielle lors de la réalisation d'une préparation stérile. Elle fournit aux dispensateurs des informations cruciales, telles que la date et l'heure au-delà de laquelle il n'est plus possible de garantir la qualité de la préparation et, par conséquent, cette dernière n'est plus utilisable. D'autre part, la DLU varie en fonction des températures de conservation. « Lorsqu'aucune épreuve de stérilité spécifique n'est effectuée pour une préparation ou pour un lot, le pharmacien désigné au soutien des préparations de produits stériles doit établir une DLU selon les critères ci-dessous ».

#### **Deux critères à considérer pour la DLU**

La DLU ne doit pas dépasser la date la plus rapprochée déterminée selon les deux critères suivants :

- la date de péremption est basée sur la stabilité physico-chimique, selon les ouvrages de référence ;
- la durée de conservation est liée au risque de contamination microbienne (la stabilité "microbiologique" liée au processus de préparation de produits stériles) [2, 3] ».

La DLU d'une préparation stérile s'établit arbitrairement en fonction du niveau de risque de contamination microbienne lors de la réalisation de la préparation et de la présence ou non d'agent de conservation dans la fiole.

### DLU de la préparation stérile finale

La DLU de la préparation stérile finale dépend (*tableau 5*) :

- du nombre d'heures s'étant écoulées entre la perforation initiale du septum de la fiole et son utilisation ;
- de la complexité de la préparation (nombre d'unités stériles utilisées) ;
- du mode de conservation (température ambiante contrôlée, réfrigérateur ou congélateur).

La méthode de détermination de la DLU des deux normes de l'OPQ s'inspire de l'USP-NF, raison pour laquelle on y trouve plusieurs similarités. Elle est déterminée à partir du moment où la préparation est achevée.

### Niveau de risque de contamination microbienne

La prolifération bactérienne s'intensifie exponentiellement en présence d'un milieu nutritif propice en quelques heures seulement après la contamination. Il est nécessaire de tenir compte du risque de contamination microbienne lors de la détermination de la DLU, tel que l'illustre le *tableau 6*. La qualité de l'air de l'environnement où sont effectuées les préparations stériles influence le niveau de risque de contamination. À la pharmacie, les préparations doivent être réalisées à l'intérieur d'une EPS ou d'une ESB qui maintient au moins une qualité d'air de classe ISO 5. Cette EPS ou ESB se situe dans une salle blanche de norme ISO 7 adjacente à un sas de norme ISO 8 pour une EPS [2] et ISO 7 pour une ESB [3]. La norme ISO renseigne sur la qualité de l'air comme noté dans le *tableau 7*. Plus la valeur de la norme ISO est basse, plus l'air est dépourvu de particules.

Pour la classification selon le niveau de risque de contamination microbienne, il faut considérer le nombre d'unités stériles manipulées. Une unité stérile correspond à un contenant (p. ex. : une fiole, une ampoule, un sac de soluté, etc.). Voir plus de détails dans le *tableau 6*.

Les préparations à risque élevé de contamination contiennent au moins un ingrédient non stérile ou pouvant l'être. Elles doivent toujours passer par un processus de stérilisation. Divers processus existent, mais le plus utilisé et le plus accessible en milieu hospitalier québécois est la stérilisation par filtration membranaire. De plus, certains établissements utilisent la stérilisation par chaleur ou par gaz et très rarement aux rayons gamma.

### Type de contenant du produit utilisé (unidosé ou multidosé)

Selon les normes québécoises, l'utilisation de produits stériles disponibles commercialement doit être privilégiée à la base. Un pharmacien ne devrait en aucune circonstance réaliser une préparation stérile à partir de composés non stériles uniquement dans le but de réduire les coûts [2, 3].

#### Ampoule ouverte

Le médicament provenant d'une ampoule doit être utilisé dès l'ouverture. On parle ici d'utilisation immédiate [2].

#### Fiole unidosé

La DLU du contenu d'une fiole sans agent de conservation est de 24 heures au maximum après la première perforation du septum, qu'elle soit conservée à température ambiante contrôlée ou au réfrigérateur [2].

Pour une fiole utilisée dans les six heures après la première perforation du septum, le niveau de risque de contamination microbienne (risque faible, modéré, élevé) doit être évalué lors de la détermination de la DLU pour la fabrication d'un lot [2].

Pour une fiole unidosé (sans agent de conservation) utilisée plus de six heures après la première perforation du

**Tableau 5.** Critères pour déterminer la DLU des préparations stériles complétées lorsqu'une fiole unidosé est utilisée\*.

DLU (sans test de stérilité)	Niveau de risque	DLU température ambiante *	DLU réfrigérateur *	DLU congélateur
Fiole utilisée dans les 6 heures suivant la première perforation du septum	Faible	48 heures	14 jours	45 jours
	Modéré	30 heures	9 jours	45 jours
	Élevé	24 heures	3 jours	45 jours
Fiole utilisée plus de 6 heures et dans les 24 heures après la première perforation du septum **	Tous les niveaux	24 heures	48 heures	Non acceptable dans ces conditions

\*DLU calculée à partir de la première perforation du septum ; \*\*Cette fiole ne peut pas être utilisée pour préparer un lot. Tableau tiré et adapté de la norme 2014.01 (page 40) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).

**Tableau 6.** Niveau de risque de contamination.

Niveau de risque faible	Niveau de risque modéré	Niveau de risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 « unités stériles » ou moins</li> <li>• 2 perforations du septum ou moins, dans le site d'injection pour chaque unité stérile utilisée</li> <li>• Technique aseptique simple de transfert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 « unités stériles » et plus</li> <li>• Avec préparations en lots</li> <li>• Avec manipulations complexes</li> <li>• Avec un temps prolongé de préparation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingrédients ou matériel non stériles utilisés pour la préparation</li> <li>• Exposition du matériel stérile ou du contenu de produits commercialisés stériles à un environnement dont la qualité de l'air est inférieure aux conditions de la classe ISO 5 pendant plus d'une heure</li> <li>• Préparations non stériles contenant de l'eau et entreposées plus de 6 heures avant d'être stérilisées</li> </ul>
Par exemple : transfert de 4 grammes de sulfate de magnésium concentré dans un sac de soluté	Par exemple : préparation de 300 seringues de céfazoline en format de 2 grammes chacune	Par exemple : préparation de benzoate de sodium sous forme injectable à partir de la poudre non stérile

Tableau tiré de la norme 2014.01 (page 42) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).

**Tableau 7.** Classes de propreté particulaire de l'air des salles et des zones contrôlées selon la norme ISO 14644-1.

Numéro de classification ISO	Concentration maximale en particules non viables (particules/m <sup>3</sup> d'air) de dimension ≥ 0,5 µm mesurée dans des conditions opérationnelles (dynamiques)
ISO 3	35,2
ISO 4	352
ISO 5	3 520
ISO 6	35 200
ISO 7	352 000
ISO 8	3 520 000

µm : micromètre ; m<sup>3</sup> : mètre cube ; ISO : Organisation internationale de normalisation. Tableau tiré de la norme 2014.01 (page 18) et reproduit avec l'autorisation de l'Ordre des pharmaciens du Québec (Canada).

septum, la DLU de la préparation finale est de 24 heures à la température ambiante contrôlée et de 48 heures au réfrigérateur, indépendamment du niveau de risque de contamination microbienne de la préparation, du nombre d'unités stériles utilisées ou de sa complexité. Il est à noter que des lots ne peuvent en aucun cas être préparés à partir de cette fiole [2].

#### *Fiole multidose (contenant un agent de conservation)*

La DLU de la fiole multidose est de 28 jours après la première perforation du septum, à moins d'avis contraire du fabricant [2-4].

## **Préparations dans les situations urgentes à court terme**

Dans les cas où le cadre normatif ne peut être entièrement respecté, il est possible de procéder à la réalisation de préparations stériles de qualité pour un usage à court terme. Néanmoins, certaines conditions s'appliquent.

### **Préparation pour un usage immédiat dans les situations urgentes (réalisée hors zone contrôlée)**

Pour la préparation réservée aux situations urgentes et immédiates, les conditions à respecter sont les suivantes :

- la préparation ne dépasse pas trois « unités stériles » ;
- la préparation ne contient aucun médicament dangereux (p. ex. : chimiothérapie) ;
- il y a deux perforations ou moins dans le site d'injection d'un produit sans agent de conservation pour chaque unité stérile utilisée ;
- la technique aseptique ne requiert pas plus d'une heure de préparation en continu ;
- la technique aseptique est rigoureusement respectée ;
- la préparation est effectuée dans une situation d'urgence où l'administration immédiate au patient est requise [2].

Si toutes les conditions sont respectées, la DLU d'une préparation pour usage extemporané est d'une heure, qu'elle soit conservée à température ambiante ou au réfrigérateur.

### **Préparation avec des DLU de 12 heures au maximum dans les situations urgentes**

Les préparations avec des DLU de 12 heures au maximum concernent les préparations réalisées dans une enceinte au moins de classe ISO 5, mais située dans un environnement de qualité inférieure à ISO 7. L'autorisation de réaliser des

préparations dans ce contexte n'est accordée que pour des situations provisoires. Les conditions à respecter sont les suivantes :

- les préparations sont de faibles risques seulement ;
- les préparations ne contiennent aucun produit dangereux ;
- une seule préparation est effectuée à la fois ;
- les préparations sont effectuées dans un endroit réservé à la préparation de produits stériles et qui minimise le risque de contamination ;
- il n'y a pas d'évier dans cet endroit, pas de fenêtres non scellées, pas de porte donnant sur l'extérieur ou dans une zone où la circulation est élevée, l'endroit est non adjacent à des sites de construction, des entrepôts ou encore des lieux où l'on prépare de la nourriture [2].

### ***Situation particulière***

Pour la préparation en lots de seringues d'insuline pour une administration sous-cutanée, il n'est pas obligatoire, selon la norme OPQ 2014.01, de l'exécuter en milieu stérile sous une EPS si certaines conditions et restrictions sont étroitement respectées. Il est à noter que cette particularité québécoise n'existe nulle part ailleurs, à notre connaissance, et n'est inscrite que pour des raisons pratiques à l'exercice de la pharmacie en milieu communautaire. La DLU pour ce type de préparation est établie à neuf jours au réfrigérateur. Se référer au point 7.13 « Situation particulière : mise en seringue d'un produit pour une administration sous-cutanée » de la norme 2014.01 [2].

### ***Changement de condition d'entreposage***

Dans l'addenda d'octobre 2017, l'OPQ ajoute à ses normes de 2014 le point 7.1.5 « DLU applicable lors d'un changement de condition d'entreposage ». Cette section précise que les « DLU aux différentes conditions d'entreposage ne sont pas cumulatives et le temps d'entreposage total d'une préparation de produits stériles ne doit jamais dépasser la DLU initiale (microbiologique ou physico-chimique, la plus courte des deux) [2, 3] ».

Pour illustrer le propos, prenons l'exemple d'une préparation conservée au réfrigérateur, possédant une DLU initiale de 14 jours, qui est retirée du réfrigérateur le 13<sup>e</sup> jour et laissée par la suite à la température ambiante. Si nous supposons une DLU à la température ambiante de 48 heures, la nouvelle DLU ne pourrait pas dépasser 24 heures.

Pour conclure, le début d'administration d'une préparation stérile doit se faire avant la DLU mentionnée.

### ***Formation et évaluation du personnel***

Lors de l'exécution d'une préparation stérile, le risque de contamination dépend entre autres des techniques aseptiques du manipulateur. Un programme de formation et d'évaluation des compétences du personnel s'avère donc essentiel et obligatoire [2, 3, 8].

En plus de la formation académique préalable à l'embauche, le personnel assigné à la préparation de produits stériles doit suivre un programme initial de formation donné par le département de pharmacie. Ce programme doit inclure la lecture et la compréhension des politiques et procédures, une formation théorique, une formation pratique individualisée, une évaluation théorique, une évaluation pratique par observation des techniques aseptiques, un échantillonnage des bouts de doigts gantés, un test de remplissage aseptique et un examen théorique. Une fois le programme de formation suivi avec succès, le manipulateur, assistant technique ou pharmacien, obtient le droit de commencer à préparer des produits [2, 3, 8].

Ensuite, un programme d'évaluation du maintien des compétences du personnel doit prendre le relais. Il comprend un test pratique et théorique. Le personnel doit être évalué au moins annuellement en ce qui a trait aux préparations comportant un risque faible et modéré et aux préparations de produits dangereux. Quant aux préparations comportant un risque élevé, une évaluation semestrielle est nécessaire, soit deux fois par an. Le personnel manipulateur qui échoue perd son droit d'exercer ses fonctions rattachées aux préparations stériles et doit reprendre le processus de formation [2].

Bien que le personnel du département de pharmacie ou de la pharmacie communautaire ne soit pas assigné aux tâches d'hygiène et de salubrité, l'OPQ précise qu'il incombe au pharmacien désigné de s'assurer que l'entretien soit effectué adéquatement.

### ***Politiques et procédures***

Les normes de l'OPQ imposent un cadre réglementaire pertinent pour la réalisation de préparations stériles sans toutefois expliquer concrètement la façon de procéder. Pour préciser les impératifs des normes et leur mode d'application, la rédaction de politiques et procédures est indispensable à la description de certaines obligations et sont exigées par les normes de l'OPQ. Ces politiques et procédures doivent être approuvées par le pharmacien responsable des produits stériles dans l'établissement et il lui appartient de les gérer et de les faire appliquer. Elles décrivent notamment toutes les nuances et les démarches supplémentaires devant être prises pour la gestion des médicaments dangereux, ce que la norme 2014.02 détaille peu.

Le GTPS de l'A.P.E.S. a ainsi élaboré des modèles de politiques et procédures et des outils pour soutenir les activités de ses membres qui autrement auraient tous eu à les rédiger chacun de leur côté. Cinquante et un documents ont été écrits relativement aux préparations de produits stériles non dangereux et cinquante-quatre pour les préparations de produits stériles dangereux, sans compter la boîte à outils, les vidéos et la procédure d'évaluation du pharmacien désigné au soutien. Les membres de l'A.P.E.S. peuvent y accéder sur le site Web de l'Association dans une section non publique. Ces outils sont modifiables à la discrétion des établissements de santé, sans que ce soit une obligation pour eux de le faire. Il s'agit plutôt de recommandations qui simplifient grandement le travail du pharmacien responsable, qui n'a alors qu'à les adapter à ses besoins.

## Conclusion

Les deux normes de l'OPQ portant sur les préparations stériles fournissent au personnel des départements de pharmacie des cadres minimaux à respecter pour optimiser les conditions d'asepsie. L'objectif ultime consiste à offrir aux patients une préparation sans contaminant, permettant une administration sécuritaire et de qualité élevée. Par conséquent, la rigueur est essentielle lors des contrôles de qualité. Pour terminer, il est intéressant de noter que l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP) du Canada a adapté les normes de l'OPQ afin de les proposer aux ordres professionnels des autres provinces canadiennes.

*Remerciements* : Nous tenons à remercier Sandrine Gobeil, candidate au programme de Pharm.D. au moment de la rédaction du document, ainsi qu'Alexandre Lagacé et Jennifer

Farrah, pharmaciens, pour leur contribution à la relecture de l'article.

*Liens d'intérêts* : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

1. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 95.01 - La préparation des produits stériles en pharmacie. OPQ, 1995, 20 p.
2. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2014.01 - Préparations de produits stériles non dangereux en pharmacie. OPQ, 2014, 108 p. [en ligne le 2 avril 2014 et addenda le 17 novembre 2017] [https://www.opq.org/doc/media/1827\\_38\\_fr-ca\\_0\\_norme201401\\_prod\\_steriles\\_non\\_dang\\_oct2017.pdf](https://www.opq.org/doc/media/1827_38_fr-ca_0_norme201401_prod_steriles_non_dang_oct2017.pdf).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2014.02 - Préparations de produits stériles dangereux en pharmacie. OPQ, 2014, 120 p. [en ligne le 5 mai 2014 et addenda le 17 novembre 2017] [https://www.opq.org/doc/media/1847\\_38\\_fr-ca\\_0\\_norme201402\\_prod\\_steriles\\_dang\\_oct2017.pdf](https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_steriles_dang_oct2017.pdf).
4. United States Pharmacopeial Convention (USP). General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. Revised version official on June 1, 2008.
5. Ordre des pharmaciens du Québec. Conditions requises pour la préparation des produits stériles en pharmacie. OPQ, 2010, 25 p.
6. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Répertoire des guides de planification immobilière. Aires réservées aux préparations stériles - Unité de pharmacie. MSSS;2016. 46 p. [en ligne le 27 juin 2016] <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-610-02W.pdf>.
7. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). Guide de prévention - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. ASSTSAS;2008. 158 p. [En ligne] [http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides\\_Broch\\_Depl/GP65\\_medicaments\\_dangereux.pdf](http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides_Broch_Depl/GP65_medicaments_dangereux.pdf).
8. Okeke CC, Allen LV. Basics of compounding: considerations for implementing United States pharmacopeia chapter <797> pharmaceutical compounding-sterile Preparations, part 15: personnel training, cleansing, and garbing. *Int J Pharm Compd* 2009 ; 11 : 420-6. <https://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=3010>.