

---

## LD2 : Préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement

Cette ligne directrice précise des règles supplémentaires pour la préparation des médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement.

### Principes

Certaines substances et préparations peuvent présenter un risque pour la santé du personnel et pour l'environnement. Ces substances sont de nature biologique ou chimique et sont classées en plusieurs catégories<sup>1</sup> selon la nature du risque d'intoxication. Elles suivent les règles générales du présent guide. Les médicaments radiopharmaceutiques et les préparations de médicaments stériles sont réalisés selon leurs lignes directrices particulières.

Le risque lié à la réalisation de ce type de préparation dépend de la toxicité intrinsèque du produit et augmente avec :

- La capacité de dispersion du produit (émission de poussières, aérosolisation, émission de vapeurs, émission d'éléments biologiques) ;
- La quantité de produit en contact direct avec le personnel ou l'environnement ;
- Le temps d'exposition ;
- La fréquence d'exposition ;
- Les conditions de mise en œuvre (procédé, température,).

Une analyse du risque est nécessaire afin de s'assurer que les substances sont manipulées dans des conditions adaptées. Ce risque s'évalue notamment en appréciant :

- Le danger ou la toxicité intrinsèque de la substance ;
- L'exposition du personnel (contact direct, ingestion, inhalation, effraction, ...) ou de l'environnement à cette substance.

Les résultats de cette évaluation permettent de déterminer si des mesures de réduction des risques sont à appliquer. Ces résultats peuvent être classés selon 3 éventualités :

- La préparation peut être réalisée dans les conditions retenues ou envisagées au moment de la réalisation de l'analyse de risque ;
- La préparation peut être réalisée, sous réserve de la mise en place de moyens de protection ;
- La préparation ne peut pas être réalisée dans les conditions retenues ou envisagées au moment de la réalisation de l'analyse de risque.

Afin de protéger le personnel exposé et l'environnement, le niveau d'exposition aux substances peut être diminué par la mise en place de mesures de protection. Ces mesures peuvent porter sur :

- Les locaux ;
- L'utilisation d'équipements de protection collectifs et individuels ;
- La formation et l'information du personnel ;
- La maîtrise des procédés de préparation ;
- La gestion des déchets et de leur évacuation
- L'organisation du travail (limitation du nombre de personnes exposées, limitation des quantités stockées, signalisation, étiquetage, rédaction de notices d'information, ...)

#### Note :

Il est attendu de l'employeur la rédaction d'un Document Unique d'Evaluation des Risques (DUER). Le recensement des substances utilisées et le niveau d'exposition est pris en compte dans le DUER.

---

<sup>1</sup> Article R. 5132-46 du CSP

---

## Détermination du danger intrinsèque de la substance

- 43
- 44 1. Des bases de données bibliographiques comme l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS),  
45 le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ou le Centre International de Recherche sur  
46 le Cancer (CIRC) peuvent être consultées<sup>2</sup>.

### Cas des MPUP qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques

- 47
- 48
- 49 2. Dans ce cas, la détermination du danger intrinsèque se fait à l'aide des mentions de « danger » codifié  
50 par le règlement européen CLP<sup>3</sup> (Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures) .  
51 Il apparaît sur l'étiquetage des MPUP ou dans les fiches de données de sécurité.

- 52
- 53 3. Les fiches de données de sécurité ou de documents équivalents sont mis à la disposition du personnel.

- 54
- 55 4. Les mentions de « danger » sont codifiées à l'aide d'un code alphanumérique composé d'une lettre et de  
56 trois chiffres :
- 57 - La lettre « H » (pour « mention de danger »)
  - 58 - Un chiffre désignant le type de danger, par exemple « 3 » pour les dangers d'exposition
  - 59 - Deux chiffres correspondant à la numérotation des dangers tels que « toxicité aigüe »

#### Note :

60 Un code définit un type de danger par type d'exposition (respiratoire, cutané, oculaire...). Une substance peut  
61 donc avoir plusieurs codes de mention de danger. En cas de codes multiples, il convient d'évaluer séparément  
62 chaque type de danger et d'envisager la possibilité que les différents risques puissent être cumulatifs.  
63

### Cas des MPUP qui sont des spécialités pharmaceutiques

- 64
- 65 5. Dans ce cas, la mention de « danger » peut ne pas être disponible. Le Résumé des Caractéristiques  
66 Produits (RCP)<sup>4</sup> est étudié pour recueillir les informations utiles (effet pharmacologique et effets  
67 indésirables, dose usuelle, toxicité aigüe, toxicité chronique, mutagénicité,).

## Détermination de l'exposition à la substance et niveau d'exposition

- 68
- 69 6. Les valeurs limites d'exposition professionnelle sont utilisées lorsqu'elles sont connues.
- 70 7. L'exposition est fonction des caractéristiques physico-chimiques, de la quantité manipulée, de la  
71 fréquence, de la durée de manipulation de la substance ainsi que des conditions de sa mise en œuvre.
- 72 8. L'exposition varie en fonction notamment de l'utilisation :
- 73 • D'équipements de protection collective permettant un confinement
  - 74 • D'équipements de protection individuelle adaptés à la substance manipulée
- 75 9. L'évaluation du danger lié à l'exposition prend en compte tous les éléments définis aux points 6 à 8.
- 76 10. Le niveau d'exposition au danger devra être défini et réévalué annuellement pour chaque groupe de  
77 personnel ayant la même exposition (préparateur en pharmacie, personnel chargé de l'entretien,

---

<sup>2</sup> <https://www.iarc.fr/> ; <https://www.lecrat.fr/> ; <http://www.inrs.fr/>

<sup>3</sup> <https://clp-info.ineris.fr/>

<https://www.echa.europa.eu/fr/web/guest/home>

<sup>4</sup> <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

---

78 personnel chargé du contrôle de qualité). Le niveau d'exposition permet, le cas échéant, de définir des  
79 mesures de protection supplémentaires à mettre en œuvre afin de pouvoir manipuler les substances  
80 étudiées ou de décider de l'arrêt de la préparation.

81

82 11. En cas de recherche de substances dangereuses ou de leurs métabolites sur le personnel intervenant  
83 dans la réalisation des préparations, l'interprétation des résultats se fait par la médecine du travail et le  
84 cas échéant, avec des spécialistes en toxicologie.

## 85 Personnel

86 12. L'employeur est responsable de la sécurité du personnel travaillant dans les zones de préparation. Il  
87 associe à l'analyse de risque le pharmacien gérant et le pharmacien désigné comme responsable des  
88 préparations.

89 13. Le personnel manipulant des substances pouvant présenter un risque pour la santé est qualifié et  
90 reçoit une formation complémentaire, accompagnée d'une évaluation. Elle aborde notamment une  
91 information sur :

- 92 • La nature des produits manipulés ;
- 93 • L'identification et la compréhension des risques notamment grâce à la connaissance de  
94 l'étiquetage ;
- 95 • Les dispositifs de protection collective et individuelle à utiliser ;
- 96 • La conduite à tenir en cas d'incident et l'utilisation des kits de décontamination et de(s)  
97 trousse(s) d'urgence ;
- 98 • Le dispositif existant de déclaration des accidents d'exposition.

99 14. Une formation spécifique s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au  
100 réapprovisionnement de la zone, à l'évacuation des déchets et à la maintenance.

### 101 Note :

102 Pour le point 14, ces exigences sont à contractualiser en interne ou en externe. Le pharmacien désigné comme  
103 responsable des préparations est associé à la rédaction des cahiers des charges et une attention particulière  
104 est portée au choix des prestataires.

105 15. L'habillement et les équipements de protection sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru,  
106 notamment au cours des opérations de nettoyage ou de maintenance réalisées à l'intérieur de la zone  
107 de préparation. Les mêmes dispositions sont prises lors du changement de matériel.

108 16. Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place. Un suivi des accidents du travail et des  
109 pathologies professionnelles est réalisé en lien avec la médecine du travail.

110 17. La protection des femmes enceintes ou allaitantes est assurée dans les conditions prévues par le droit  
111 du travail<sup>5</sup>.

112 18. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence établis après avis du médecin du travail sont  
113 disponibles sur place.

## 114 Locaux

115 19. Des locaux différents sont dédiés à l'activité de :

- 116 • Préparations non stériles contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé  
117 et l'environnement

---

<sup>5</sup> Article R.231-56-12 du Code du travail

.l

- 
- 118
- Reconstitutions des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ou la mise sous forme appropriée des Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement (MTI-PP)<sup>6</sup>, prises en charge par une PUI.
- 119
- Préparations stériles contenant d'autres substances chimiques pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement (CMR).
- 120
- 121
- 122
- 123

124 Notes :

125 Dans le cas où l'organisation des locaux de préparation ne permet pas d'avoir un local dédié à la réalisation  
126 des préparations non stériles contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et  
127 l'environnement, l'utilisation de zones dédiées peut être envisagée en fonction du risque. Dans ce cas, les  
128 zones doivent garantir un niveau de confinement adapté au risque d'exposition.

129

130 Dans le cas où l'organisation des locaux ne permet pas d'avoir un local dédié à la manipulation des agents  
131 biologiques pour la réalisation de préparations stériles, l'utilisation des locaux dédiés à la réalisation d'autres  
132 préparations stériles peut être envisagée pour les agents biologiques classés dans le groupe 1<sup>7</sup>. Les agents  
133 biologiques classés dans ce groupe ne sont pas susceptibles de provoquer des maladies chez l'homme ou  
134 d'effets négatifs sur l'environnement. Dans ce cas, le point 20 est à appliquer.

135 La manipulation d'agents biologiques classés dans le groupe 2 fait l'objet d'une analyse de risque particulière.

136

137 Les agents biologiques classés dans les catégories supérieures à 2 sont obligatoirement manipulés dans un  
138 local adapté et dédié à leur manipulation.

139

140 20. Pour éviter les contaminations croisées, le principe de production « par campagne » dans les mêmes  
141 locaux ou zones peut être accepté à condition d'appliquer des procédures de nettoyage, décontamination  
142 et de désinfection des locaux ou zones, des équipements et des matériels utilisés.

143

144 21. Les locaux ou zones dans lesquels des substances CMR sont utilisées sont toujours identifiés par une  
145 signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions, ...).

146 22. L'organisation de l'espace doit tenir compte des substances manipulées ; il est important que les pièces  
147 permettent un contact audio/visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures  
148 correctives rapides en cas d'incident.

149 23. Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement permet de limiter le nombre  
150 de ces matériaux dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et d'éviter les risques de  
151 bris ou de confusion.

152 24. Dans le cas où les substances sont dangereuses pour l'environnement, un système approprié  
153 d'évacuation de l'eau et des fluides liquides contaminés est mis en place.

154 25. Le système de ventilation des locaux permet un renouvellement d'air suffisant pour éviter l'accumulation  
155 de produits toxiques.

---

<sup>6</sup> [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/(offset)/3)

<sup>7</sup> Conformément aux dispositions de l'article R. 4421-3 du Code du travail, les agents biologiques sont classés en quatre groupes (1, 2, 3, 4), en fonction de la gravité croissante du risque d'infection qu'ils représentent pour l'homme.

156 26. La conception des locaux permet d'éviter les contaminations croisées et la contamination de  
157 l'environnement. Une attention est portée sur l'extraction de l'air afin d'éviter la contamination de  
158 l'environnement.

159 27. Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.

160 Notes concernant le stockage :

- 161 - Une armoire ventilée adaptée est exigée pour stocker les produits volatils cytotoxiques et autres  
162 matières dangereuses volatiles lorsque la ventilation des lieux est insuffisante,
- 163 - Les produits chimiques incompatibles sont stockés et éliminés séparément,
- 164 - Les produits inflammables sont stockés selon la réglementation en vigueur.

## 165 Matériels et équipements

166 28. Selon les produits et la nature des opérations effectuées, les matériels et les dispositions mis en œuvre  
167 sont adaptés aux risques encourus (risque de contaminations croisées, risque de biocontamination, risque  
168 de contact cytotoxique...). Le risque dépend également de la méthode de travail retenue.

169 29. Les matériels de préparation réutilisables utilisés pour la réalisation de préparations contenant des produits  
170 à risque sont dédiés à cette activité. Ils sont faciles à nettoyer pour limiter la contamination chimique.

### 171 Equipements de protection collective (EPC)

172 30. Des équipements de protection collective adaptés aux substances manipulées sont installés dans les  
173 locaux ou zones.

174 Note :

175 En fonction des substances manipulées et des opérations effectuées, l'utilisation de plusieurs équipements de  
176 protection collective peut être envisagée.

177 31. Pour les préparations pulvérulentes non stériles (comme la réalisation de gélules), l'utilisation d'enceintes  
178 ventilées aspirantes ou d'isolateurs (ou boîtes à gants) est adaptée. L'environnement immédiat à cet  
179 équipement peut être non classé.

180 32. Les équipements de protection collective contenant des filtres sont conçus pour que les filtres soient  
181 remplacés et que la maintenance soit assurée en limitant la contamination.

182 33. Les filtres sont adaptés à la protection attendue (comme l'utilisation de filtres à charbon pour l'épuration  
183 des vapeurs, ou de filtres HEPA pour assurer une filtration mécanique des particules solides).

184 Note

185 L'extraction de l'air des équipements de confinement dans le local de préparation est possible si les filtres  
186 utilisés sont adaptés à ce qui est manipulé.

188 34. Le tableau suivant propose une comparaison de différents EPC pouvant être utilisés pour réduire le niveau  
189 d'exposition lors de la réalisation de préparations non stériles :

	"B.O.A"*, aspiration ponctuelle	Enceinte ventilée de type Sorbonne (sans filtre)	Enceinte ventilée aspirante <sup>8</sup> (avec filtre)	Enceinte ventilée aspirante avec protection du produit <sup>9</sup>	Isolateur ou boîte à gant
--	---------------------------------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

<sup>8</sup> Il assure la protection du manipulateur par la création d'un flux d'air entrant dans l'enceinte. L'évacuation du flux d'air hors de l'enceinte se fait à travers un filtre. Il n'assure pas la protection du produit.

<sup>9</sup> Il assure la protection du manipulateur par une aspiration créée au bord avant du plan de travail constituant "une barrière immatérielle" entre le manipulateur et la manipulation. La protection du produit contre la contamination est obtenue par un flux d'air unidirectionnel vertical.

Protection du manipulateur	+/-	++	++	++	+++
Protection de l'environnement	Dépend si filtre	-	+++	+++	+++
Protection de la préparation	-	-	-	+++	+++
Facilité de nettoyage	-	++	++	+	-
Facilité d'utilisation	+++	++	++	+	-

190 \*B.O.A : Bras d'Aspiration Orientable

191

192 Notes

193 *Concernant les préparations non stériles :*

194 Le choix des équipements de protection collective fait l'objet d'une analyse de risque en fonction notamment  
195 des substances manipulées et du niveau d'exposition défini aux points 6 à 11.

196  
197 Pour éliminer les risques de contact, la séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier.

198  
199 Le poste de travail est choisi en fonction du risque et du niveau d'exposition. L'utilisation d'une enceinte ventilée  
200 aspirante ou d'un isolateur peut être adapté à la manipulation des substances liquides, volatiles ou sous forme  
201 de poudre pouvant présenter un risque.

202  
203 Pour éviter les contaminations croisées, il convient d'avoir plusieurs équipements en fonction du risque identifié  
204 (par exemple : avoir un équipement dédié pour la manipulation des substances « CMR », un autre pour la  
205 manipulation des substances volatiles identifiées comme mortelles par inhalation » ...).

206  
207 *Concernant les préparations stériles :*

208  
209 Le choix des équipements de protection collective est en accord avec les exigences de la ligne directrice 1 du  
210 présent guide.

211  
212 Pour éviter les contaminations croisées, il convient d'avoir plusieurs équipements en fonction du risque identifié.

213  
214 Le risque biologique doit faire l'objet d'une analyse de risque spécifique et adaptée. L'EPC utilisé pour manipuler  
215 ces substances est dédié aux risques. La conception de l'équipement permet d'avoir une extraction de l'air en  
216 dehors de la zone de préparation et à l'extérieur du bâtiment.

217 **Équipement de protection individuel (EPI)**

218 35. Pour réduire le niveau d'exposition aux substances à risque, des équipements de protection individuels  
219 adaptés sont utilisés. Leur temps d'utilisation doit être adapté et permettre de travailler dans des conditions  
220 n'affectant pas ni la santé du manipulateur ni la qualité de la préparation.

221 36. Le port de la blouse et d'une charlotte est obligatoire pour la manipulation des substances à risque.

222 37. Si des substances CMR sont manipulées en dehors d'une enceinte ventilée de type isolateur ou boîtes à  
223 gants, l'utilisation d'une sur-blouse, de manchons pour avant-bras et de gants est obligatoire.

224 38. L'utilisation des EPI est fonction de la protection souhaitée. L'utilisation de plusieurs EPI est souvent  
225 nécessaire.

226 39. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale

---

227 pour le risque de contact cutanée. La fréquence de changement des gants est déterminée en fonction de  
228 l'analyse des risques.

229 Note :

230 Lorsque le type de danger est « danger respiratoire », l'utilisation de masques adaptés est nécessaire (masque  
231 FFP2, FFP3, ou appareil respiratoire isolant).

232 Lorsque le type de danger est « danger cutané », le choix du type de gants est obligatoirement adapté au  
233 produit manipulé, en fonction de leur épaisseur et de leur perméabilité.

234 Lorsque le type de danger est « danger oculaire » (éclaboussure ou de contact oculaire), le port de lunettes  
235 de protection ou d'une protection faciale (type écran facial) est obligatoire.  
236

## 237 Préparation

238 40. La méthode de préparation est maîtrisée et validée pour limiter les risques de contamination des locaux  
239 de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés.

240 41. Les mouvements d'entrée et de sortie des matières premières, des articles de conditionnement, des  
241 produits, du matériel et du personnel se font sans remettre en cause l'efficacité du dispositif de protection.

242 42. Une trousse d'urgence est disponible à proximité de la zone de préparation. Une douche oculaire ou un  
243 dispositif de rince-œil est installé.

244 Note :

245 Pour les préparations de médicaments stériles, un conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou  
246 équipés de dispositifs de transfert est préféré aux ampoules dès lors que celui-ci est disponible.

## 247 Conditionnement

248 43. L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible.

249 44. L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire. Les  
250 caractéristiques de l'emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de  
251 l'emballage primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.

252 45. La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

## 253 Contrôle et libération

254 46. La stratégie libératoire est la même que celle présentée dans le chapitre 6. Chaque lot de préparation fait  
255 l'objet d'une libération pharmaceutique sur la base des informations disponibles dans le dossier de lot.

256 47. Les mêmes précautions que celles définies pour la réalisation de la préparation conduisent à  
257 l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et  
258 les contrôles de matières premières, ainsi que les préparations terminées.

## 259 Transport des préparations contenant des substances pouvant 260 présenter un risque pour la santé et l'environnement

261 48. Les préparations sont transportées dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes  
262 et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température,  
263 protection contre la lumière si nécessaire...).

## 264 Rejets et déchets

265 49. L'élimination des déchets toxiques est conforme à la réglementation en vigueur.

- 
- 266 50. Tous les déchets contaminés par une substance CMR sont disposés dans des récipients spéciaux  
267 réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés par la filière adaptée.
- 268 51. Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de  
269 préparation.
- 270 52. Un dispositif fermé est prévu pour stocker les vêtements contaminés qui sont nettoyés s'ils ne sont pas  
271 à usage unique. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de  
272 validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaires à une utilisation multiple.
- 273 53. La durée de stockage des déchets est limitée dans le temps.

## 274 Documents

- 275 54. En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre 4, certaines  
276 procédures sont mises en œuvre :
- 277 - Les mesures de protection et de sécurité ;
  - 278 - La conduite à tenir en cas d'incident en cours de préparation, de conditionnement, de transport et de  
279 délivrance ; les éléments devant être transmis au médecin du travail y sont décrits.
  - 280 - La conduite à tenir en cas d'incident ou de défaillance d'un dispositif, d'un équipement etc... ;
  - 281 - Le nettoyage des surfaces ;
  - 282 - L'élimination des déchets ;
  - 283 - La conduite à tenir en cas de réception d'emballages endommagés ;
  - 284 - La destruction des produits ou substances ou préparations périmés et/ou non administrés.
- 285 55. Les interventions du personnel étranger au service, et notamment celles des services d'entretien et de  
286 maintenance, sont connues et enregistrées.